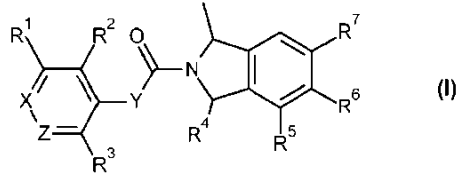


ÖZET**İZOİNDOLİN TÜREVLERİ**

Buluş, izoindolin türevlerine ve bunların terapide kullanımına ilişkindir. Özellikle bu buluş, farmakolojik olarak aktif sübstitüe edilmiş izoindolin türevlerine ilişkindir. Daha özel haliyle, bu buluş, sübstitüe edilmiş 1,3-dihidroizoindolin-2(1H)-il türevlerine ilişkindir. Bu buluşa göre bileşikler, D1 Pozitif Allosterik Modülatörlerdir ve uygun olarak D1 reseptörlerinin bir rol oynadığı hastalıkların tedavisi için farmasötik maddeler olarak yararlıdır.

İSTEMLER

1. Formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup;

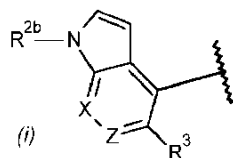


burada,

- 5 R^1 hidrojen, halojen, siyano veya hidroksi; C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkilsülfanil, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6} -alkilsülfonil)amino veya (C_{1-6} -alkilsülfonil)amino(C_{1-6} alkil)'dir, bu gruplardan herhangi biri, C_{1-6} alkil, C_{3-8} sikloalkil, amino, açıl, açiloksi, açilamino, amido, alkoksikarbonil, üreido, karbamat, aril, heterosikl, heteroaril, heterosikloalkil, sülfanil, sülfonil, sülfonil, C_{1-6} alkoksi, sülfanil, sülfoksiminler, halojen,
- 10 trihalometil, siyano ve hidroksiden seçilen bir veya daha fazla sübstitüentle sübstitüe edilebilir;

- R^2 hidrojen, siyano, halojen; veya C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkilsülfanil, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, C_{1-6} alkilsülfonilamino, (C_{1-6} alkilsülfonil)amino(C_{1-6} alkil), C_{1-6} alkilamido, (C_{1-6} alkilaçıl)amino, (C_{1-6} alkilaçıl)amino(C_{1-6} alkil), veya heteroarildir, bu
- 15 gruplardan herhangi biri, C_{1-6} alkil, C_{3-8} sikloalkil, amino, açıl, açiloksi, açilamino, amido, alkoksikarbonil, üreido, karbamat, aril, heterosikl, heteroaril, heterosikloalkil, sülfanil, sülfonil, sülfonil, C_{1-6} alkoksi, sülfanil, sülfoksiminler, halojen, trihalometil, siyano ve hidroksiden seçilen bir veya daha fazla sübstitüentle sübstitüe edilebilir; veya

- R^1 ve R^2 formül (i)'e sahip bir bisikli oluşturmak için bitişik aromatik grupla birlikte
- 20 bağlanır:



burada R^{2b} hidrojen veya C_{1-6} alkilsülfonildir;

R^3 halojen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi veya siyanodur;

R⁴ hidrojen, halojen, C₁₋₆ alkil, hidroksi, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ alkilsülfonil, C₁₋₆ alkoksikarboniloksi veya C₁₋₆ alkilaminokarboniloksidir;

R⁵ hidrojen, siyano, hidroksi veya nitro; veya C₁₋₆ alkil; veya C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆-alkilsülfonil, C₁₋₆.alkilsülfonilamino; C₁₋₆-alkilsülfonilamino(C₁₋₆ alkil), heterosikl, C₁₋₆ alkilaçilamino, C₁₋₆ alkilaçilamino(C₁₋₆ alkil); C₁₋₆ alkilüreido(C₁₋₆ alkil); C₁₋₆alkilkarbamat(C₁₋₆ alkil); amido; C₁₋₆alkoksikarbonil, C₁₋₆alkoksikarboniloksi(C₁₋₆alkil); amino grup; N-siyano-S-(C₁₋₆-alkil)sülfonimidoil, N,S-(di-C₁₋₆-alkil)sülfonimidoil, aminosülfinil; C₁₋₆.alkilsülfinil; aminosülfonil; (di-C₁₋₆-alkil)(oksido)-λ⁶-sülfaniliden-amino; amino(C₁₋₆ alkil), amido(C₁₋₆ alkil) veya amido(C₁₋₆ alkoksi)'dir; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak halojen, hidroksi, okso, C₁₋₆ alkil, tetrahidropirani, ve triflorometilden seçilen bir veya daha fazla sübstitüentle sübstitüe edilebilir;

R⁶ hidrojen veya siyanodur;

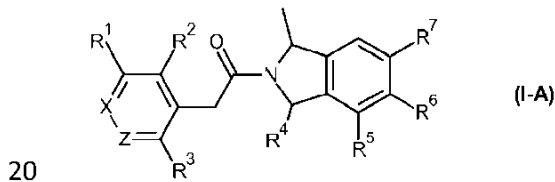
R⁷ hidrojen ya da (C₁₋₆-alkilsülfonil)aminodur;

X CR⁹ ya da N'dir; burada R⁹ hidrojen, halojen veya hidroksiyle sübstitüe edilmiş C₁₋₆-alkildir.

Z CH veya N'dir; ve

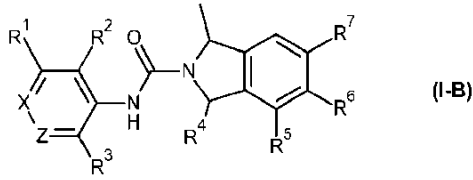
Y CH₂ veya NH'dir.

2. Önceki istemlerin herhangi birinde talep edildiği gibi formül I-A ile temsil edilen bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup,



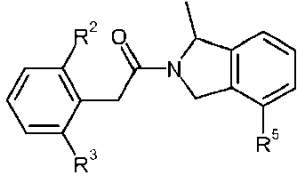
burada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X ve Z istem 1'de tanımlandığı gibidir.

3. Formül I-B ile temsil edilen istem 1'de talep edildiği gibi bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup,



burada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X ve Z istem 1'de tanımlandığı gibidir.

4. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada R¹ hidrojen, halojen, veya hidroksi;
- 5 veya C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi veya (C₁₋₆-alkilsülfonil)amino(C₁₋₆alkil)'dir, bu gruplardan herhangi biri hidroksiyle süstitüe edilebilir.
5. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada R¹ hidrojenidir.
6. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada R² siyano veya halojen; veya C₁₋₆ alkildir, bu grup hidroksiyle süstitüe edilebilir.
- 10 7. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada R⁴ hidrojenidir.
8. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada R⁶ hidrojenidir.
- 15 9. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada R⁷ hidrojenidir.
10. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada X CH'dir.
- 20 11. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada Z CH'dir.
12. İstem 2'de talep edildiği gibi formül (I-A-A) ile temsil edilen bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup;



(I-A-A)

burada R^2 , R^3 ve R^5 istem 1'de tanımlandığı gibidir.

13. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada R^2 halojen veya siyanodur.

5 14. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada R^3 halojen veya siyanodur.

15. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada R^2 kloro veya siyanodur.

10 16. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada R^3 kloro veya siyanodur.

17. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada

R^5 hidrojen, hidroksi veya nitro; veya C_{1-6} alkil; C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} .alkilsülfonil, C_{1-6} .alkilsülfonilamino; C_{1-6} .alkilsülfonilamino(C_{1-6} alkil), heterosikl, C_{1-6} alkilaçilamino; amido; 15 C_{1-6} alkoksikarbonil, amino grup; aminosülfonil; (di- C_{1-6} -alkil)(oksid)- λ^6 -sülfaniliden-amino veya amido(C_{1-6} alkoksi)'dir; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak floro, hidroksi, okso, metil, izopropil, tetrahidropiraniil ve triflurometilden seçilen bir veya daha fazla süstitüentle süstitüe edilebilir.

20 18. Önceki istemlerin herhangi birine göre formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, burada

R^5 hidrojen, hidroksi, nitro; (trifloro)(hidroksil)etil, (hidroksi)metil, metoksi, metilsülfonil, metilsülfonilamino, metilsülfonilaminometil, pirazolil, metilkarbonilamino, karbamoil, metoksikarbonil, amino, metilaminosülfonil, izopropilaminosülfonil, etilaminosülfonil, (triflurometil)metilaminosulfonil, triazolilaminosülfonil, (meti)pirazolilaminosülfonil, 25 (tetrahidropiraniil)metilsülfonil, pirrolidinilaminosülfonil, piperidinilaminosülfonil,

azetidini laminosülfonil, (dimetil)(oksid)- λ^6 -sülfaniliden-amino, metilaminokarbonilmetoksi, veya

dimetilaminokarbonilmetoksidir.

19. İstem 1'e göre formül (I)'e sahip bir bileşik olup, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

- 5 2-(2,6-diklorofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;
 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1R)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
 2-(2-kloro-6-iyodofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;
 2-(2,4-dikloropiridin-3-il)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;
- 10 2-(2,6-diklorofenil)-1-(1-metil-4-nitro-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;
 3-kloro-2-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil} benzonitril;
 2-(3,5-dikoro-2-metilpiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
 2-(3-bromo-5-kloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
 2-(5-kloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 15 2-(3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
 2-(3,5-dikloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
 N-{(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il} metansülfonamid;
 1-[(1S)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon;
 metil 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat;
- 20 2-[2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil]-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;
 2-[2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

- 2-(2,6-diklorofenil)-1-(4-hidroksi-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;
- 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksamid;
- N-{2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}asetamid; 2-({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)-N-metilasetamid;
- 5 2-({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)-N,N-dimetilasetamid;
- 2-(2,6-diklorofenil)-1-(4-metoksi-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;
- (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-N,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sulfonamid;
- 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-karbonitril-2-[2-kloro-6-
- 10 (hidroksimetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1R)-4-(hidroksimetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-4-(hidroksimetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 3,5-dikloro-4-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}piridin-2(1H)-on;
- 2-(2,6-diklorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 15 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 1-[(1S)-4-(azetidin-1-ilsulfonil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-
- 20 diklorofenil)etanon;
- (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sulfonamid;
- (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-N-etil-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sulfonamid;

(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(2,2,2-trifloroetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid;

(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid;

5 (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid;

(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid;

N-({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il} metil)metansülfonamid;

10 N-(2,4-dikloro-3-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}benzil)metansülfonamid;

2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sülfonil]-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

(1S)-N-(2,6-diklorofenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-karboksamid;

15 (1S)-N-(2-kloro-6-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-karboksamid;

2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-4-{{dimetil(oksido)-λ⁶-sülfaniliden}amino}-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

2-(5-kloro-1H-indol-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon; ve

20 3-kloro-2-(2-[(1S)-1-metil-4-[2,2,2-trifloro-1-hidroksietil]-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil)benzonitril.

20. Önceki istemlerin herhangi birinde tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, terapide kullanım içindir.

21. İstem 1 ila 19'un herhangi birinde tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, D1 reseptörlerinin bir rol oynadığı hastalıkların ve/veya rahatsızlıkların tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanım içindir.

22. İstem 1 ila 19'un herhangi birinde tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya
5 bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, şizofrenide, klasik antipsikotik terapi, dürtüsellik, hiperaktivite ile dikkat eksikliği (ADHD), Parkinson hastalığı ve ilgili hareket bozuklukları, Huntington hastalığı; Lewy Cisimli demans, Alzheimer hastalığı, yaşla ilgili bilişsel zayıflama, hafif bilişsel yetersizlik (MCI), ilaç bağımlılığı, uyku bozuklukları veya apatiyle ilgili bilişsel yetersizlikte, bilişsel ve negatif semptomların tedavisinde ve/veya
10 önlenmesinde istem 20 ve 21'de tanımlanan kullanım içindir.

23. İstem 1 ila 19'un herhangi birinde tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu olup, Parkinson hastalığının tedavisinde ve/veya önlenmesinde istem 22'de tanımlanan kullanım içindir.

24. Farmasötik olarak kabul edilebilen bir taşıyıcı ile ilişkili istem 1 ila 19'un herhangi
15 birinde tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu içeren farmasötik bir bileşim.

25. İstem 1 ila 19'un herhangi birinde tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunun kullanımı olup, D1 reseptörlerinin bir rol oynadığı hastalıkların ve/veya rahatsızlıkların tedavisi ve/veya önlenmesine yönelik
20 yararlı bir ilacın imalatı içindir.

26. İstem 1 ila 19'un herhangi birinde tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunun İstem 25'e göre kullanımı olup, şizofrenide, klasik antipsikotik terapi, dürtüsellik, hiperaktivite ile dikkat eksikliği (ADHD), Parkinson hastalığı ve ilgili hareket bozuklukları, Huntington hastalığı; Lewy Cisimli
25 demans, Alzheimer hastalığı, yaşla ilgili bilişsel zayıflama, hafif bilişsel yetersizlik (MCI), ilaç bağımlılığı, uyku bozuklukları veya apatiyle ilgili bilişsel yetersizlikte bilişsel ve negatif semptomların tedavisi ve/veya önlenmesine yönelik yararlı bir ilacın imalatı içindir.

27. İstem 1 ila 19'un herhangi birinde tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunun İstem 26'ya göre kullanımı olup,

Parkinson hastalığının tedavisi ve/veya önlenmesine yönelik yararlı bir ilacın imalatı içindir.

TARİFNAME

İZOİNDOLİN TÜREVLERİ

BULUŞUN ALANI

Buluş, izoindolin türevlerine ve bunların terapide kullanımına ilişkindir. Özellikle bu buluş, 5 farmakolojik olarak aktif süstitüe edilmiş izoindolin türevlerine ilişkindir. Daha özel haliyle, bu buluş, süstitüe edilmiş 1,3-dihidroizoindolin-2(1H)-il türevlerine ilişkindir. Bu buluşa göre bileşikler, D1 Pozitif Allosterik Modülatörlerdir ve uygun olarak D1 reseptörlerinin bir rol oynadığı hastalıkların tedavisi için farmasötik maddeler olarak yararlıdır.

BULUŞLA İLGİLİ BİLİNER HUSUSLAR

- 10 Monoamin dopamin, motor fonksiyonu, ödül mekanizmalarını, bilişsel süreçler ve başka fizyolojik fonksiyonları modüle etmek için GPCRlerin iki ailesiyle hareket eder. Spesifik olarak, dopamin, G_s G-proteinine çoğunlukla kenetlenen dopamin D1 ve D5 içeren D1-benzeri reseptörleriyle nöronları etkiler ve böylelikle cAMP üretimini stimüle eder, ve G_{i/q} G-proteinlerine kenetlenen ve cAMP üretimini zayıflatan D2, D3 ve D4 içeren D2-benzeri
- 15 reseptörleri içerir. Bu reseptörler, farklı beyin alanlarında yaygın olarak ifade edilir. Özellikle, D1 reseptörleri, çok sayıda fizyolojik fonksiyonlarla ve davranışsal işlemlerle ilgilidir. D1 reseptörleri, örneğin, sinaptik plastisite, bilişsel fonksiyon ve hedefe yönelik motor fonksiyonlarla, fakat ayrıca ödül işlemleriyle ilgilidir. Bunların çeşitli fizyolojik/nörolojik işlemlerde rolü nedeniyle, D1 reseptörleri, şizofrenide , klasik antipsikotik terapi,
- 20 dürtüsellik, hiperaktivite ile dikkat eksikliği (ADHD), Parkinson hastalığı ve ilgili hareket bozuklukları, Huntington hastalığı, Lewy Cisimli demans, Alzheimer hastalığı, yaşla ilgili bilişsel zayıflama, hafif bilişsel yetersizlik (MCI), ilaç bağımlılığı, uyku bozuklukları ve apatiyle ilgili bilişsel yetersizlikte, bilişsel ve negatif semptomlar dahil olmak üzere çeşitli rahatsızlıklarda da belirtilmiştir.
- 25 D1 reseptörlerini hedef alan ağızdan biyolojik olarak kullanılabilen küçük molekülleri geliştirmenin zorluğu kanıtlanmıştır. Şimdiye kadar geliştirilen D1 agonistleri, bir kateşol parçayla karakterize edilmektedir ve bunların klinik kullanımı dolayısıyla invazif terapilerle sınırlandırılmıştır. Yeterli seçicilik elde etmek, dopamin reseptörleri alt-tipleri (örneğin dopamin D1 ve D5) arasında ligand bağlanma alanında yüksek derecede homoloji nedeniyle

ayrıca zorlayıcı olmuştur. Ayrıca D1 agonistleri, diskinezi ve hipotansiyon dahil olmak üzere potansiyel olarak sınırlayıcı olumsuz olaylarla ilişkilidir. İlâveten, D1 reseptör agonistlerinin kullanımı, hayvan modellerinde tolerans gelişimiyle ilişkilendirilmiştir.

- Dolayısıyla seçiciliği geliştirmek ve birtakım yan etkileri azaltmak için bir kateşol parçayı içermeyen ve yeni bir alanda D1 reseptörlerini modüle edebilecek yeni maddeleri dizayn etmek için bir ihtiyaç vardır. Hem reseptör mekanizmalarını anlamak için araçlar olarak hem potansiyel terapötik maddeler olarak, GPCRlerin allosterik modülatörlerinin tanımlanmasına çok ilgi gösterilmiştir. GPCRler, hücre yüzeyi reseptörlerinin ve bu reseptörler aracılı sinyal yollarını doğrudan aktive eden veya bloke eden büyük bir sayıda piyasaya sürülen ilaçların en büyük ailesini temsil eder. Ancak, birtakım GPCRler için (örneğin peptid reseptörleri), alt-tipler (örneğin dopamin D1 ve D5 veya D2 ve D3) arasında, ligand bağlanma alanında yüksek derecede homoloji nedeniyle, küçük moleküller geliştirmenin veya yeterli seçicilik sağlamanın zorlayıcı olduğu kanıtlanmıştır. Uygun olarak, birçok ilaç araştırması, ortosterik doğal agonistten ayırık alanları hedefleyen küçük moleküllerin tanımına kaymıştır. Bu alanlara bağlanan ligandlar, GPCR’de bir konformasyonel değişiklik başlatır, böylelikle allosterik olarak reseptör fonksiyonunu modüle eder. Allosterik ligandlar, afinite ve/veya tesiri etkileyerek endojen ligandın etkilerini arttırabilme özelliği (pozitif allosterik modülatör, PAM) veya azaltabilme özelliği (negatif allosterik modülatör, NAM) etkileri dahil olmak üzere çok çeşitli aktivitere sahiptir.
- Aynı zamanda alt-tip seçicilik, allosterik modülatörler, sadece natif transmitterin etkisini salındığı yerde ve zamanda arttırarak, direkt etki veya intrinsik tesir yokluğu gibi bir ilaç keşif bakış açısından başka potansiyel avantajları sunabilir; sabit maruziyetten kaynaklanan desensitizasyonu başlatmak için bir agoniste eğilim azalır, aynı zamanda hedefle ilgili yan etkileri başlatmak için eğilim azalır.

25 **BULUŞUN ÖZETİ**

Bu buluşa göre bileşikler, D1 agonistlerinin veya D1 reseptörleri üzerinde endojen ligandın, yani dopaminin etkisini bir allosterik mekanizmayla arttırır, ve dolayısıyla D1 pozitif allosterik modülatörleridir (D1 PAM).

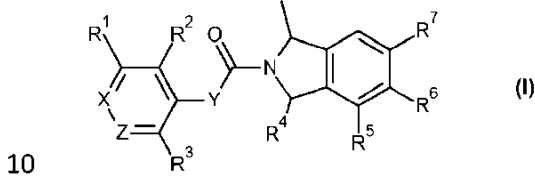
- D1 PAM olan bu buluşa göre bileşikler dolayısıyla D1’in bir rol oynadığı hastalıkların tedavisinde ve/veya önlenmesinde yararlıdır. Bu tür hastalıklar, şizofrenide, klasik

antipsikotik terapi, dürtüsellik, hiperaktivite ile dikkat eksikliği (ADHD), Parkinson hastalığı ve ilgili hareket bozuklukları, Huntington hastalığı, Lewy Cisimli demans, Alzheimer hastalığı, yaşla ilgili bilişsel zayıflama, hafif bilişsel yetersizlik (MCI), ilaç bağımlılığı, uyku bozuklukları ve apatiyle ilgili bilişsel yetersizlikte bilişsel ve negatif semptomları içerir.

- 5 Bu buluş, özellikle, D1 reseptörlerinin önemli bir rol oynadığı hastalıkların tedavisi ve/veya önlenmesi için yararlı olan izoindolin türevlerini sunmaktadır.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Bu buluş, istemlerle tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu sunmaktadır,

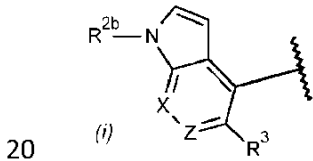


burada

R¹ hidrojen, halojen, siyano veya hidroksi; C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ alkilsülfanil, C₁₋₆ alkilsülfinil, C₁₋₆ alkilsülfonil, (C₁₋₆-alkilsülfonil)amino veya (C₁₋₆-alkilsülfonil)amino(C₁₋₆alkil)'dir, bu gruplardan herhangi biri bir veya daha fazla süstitüentle süstitüe edilebilir;

- 15 R² hidrojen, siyano, halojen; veya C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ alkilsülfanil, C₁₋₆ alkilsülfinil, C₁₋₆ alkilsülfonil, C₁₋₆ alkilsülfonilamino, (C₁₋₆ alkilsülfonil)amino(C₁₋₆ alkil), C₁₋₆ alkilamido, (C₁₋₆ alkilaçil)amino, (C₁₋₆ alkilaçil)amino(C₁₋₆ alkil), veya heteroarildir, bu gruplardan herhangi biri bir veya daha fazla süstitüentle süstitüe edilebilir; veya

R¹ ve R² bitişik aromatik grupla formül (I)'e sahip bir bisikl oluşturmak için birlikte bağlanır:



burada R^{2b} hidrojen veya C₁₋₆ alkilsülfonildir;

R³ halojen, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi veya siyanodur;

R⁴ hidrojen, halojen, C₁₋₆ alkil, hidroksi, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ alkilsülfonil, C₁₋₆ alkoksikarboniloksi veya C₁₋₆ alkilaminokarboniloksidir;

R⁵ hidrojen, siyano, hidroksi veya nitro; veya C₁₋₆ alkil; veya C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆-alkilsülfonil, C₁₋₆-alkilsülfonilamino; C₁₋₆-alkilsülfonilamino(C₁₋₆ alkil), heterosikl, C₁₋₆ alkilaçilamino, C₁₋₆ alkilaçilamino(C₁₋₆ alkil); C₁₋₆ alkilüreido(C₁₋₆ alkil); C₁₋₆alkilkarbamat(C₁₋₆ alkil); amido; C₁₋₆alkoksikarbonil, C₁₋₆alkoksikarboniloksi(C₁₋₆alkil); amino grup; N-siyano-S-(C₁₋₆-alkil)sülfonimidoil, N,S-(di-C₁₋₆-alkil)sülfonimidoil, aminosülfinil; C₁₋₆-alkilsülfinil; aminosülfinil; (di-C₁₋₆-alkil)(oksido)-λ⁶-sülfaniliden-amino; amino(C₁₋₆ alkil), amido(C₁₋₆ alkil) veya amido(C₁₋₆ alkoksi)'dir; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüentle süstitüe edilebilir;

R⁶ hidrojen veya siyanodur;

R⁷ hidrojen ya da (C₁₋₆-alkilsülfonil)aminodur;

X CR⁹ ya da N'dir; burada R⁹ hidrojen, halojen veya hidroksille süstitüe edilen C₁₋₆-alkildir;

15 Z CH veya N'dir; ve

Y CH₂ veya NH'dir.

Bu buluş ayrıca terapide kullanım için yukarıda tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu sunmaktadır.

20 Başka bir yönüyle, bu buluş ayrıca D1 reseptörlerinin bir rol oynadığı hastalıklar ve rahatsızlıkların tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanım için yukarıda tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu sunmaktadır.

25 Başka bir yönüyle, bu buluş, şizofrenide, klasik antipsikotik terapi, dürtüsellik, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (ADHD), Parkinson hastalığı ve ilgili hareket rahatsızlıkları, Huntington rahatsızlığı, Lewy Cisimli demans, Alzheimer hastalığı, yaşla ilgili bilişsel zayıflama, hafif bilişsel yetersizlik (MCI), ilaç bağımlılığı, uyku bozuklukları ve apatiyle ilgili bilişsel yetersizlikte bilişsel ve negatif semptomların tedavisinde ve/veya

önlenmesinde kullanım için yukarıda tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu sunmaktadır.

Özel bir yönüyle, bu buluş, Parkinson hastalığının tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanım için yukarıda tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu sunmaktadır.

Başka bir yönüyle, bu buluş, D1 reseptörlerinin bir rol oynadığı hastalıklar ve rahatsızlıkların tedavisi ve/veya önlenmesine yönelik yararlı bir ilacın imalatı için yukarıda tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu sunmaktadır.

10 Yine başka bir yönüyle, bu buluş, şizofrenide, klasik antipsikotik terapi, dürtüsellik, hiperaktivite ile dikkat eksikliği (ADHD), Parkinson hastalığı ve ilgili hareket bozuklukları, Huntington hastalığı, Lewy Cisimli demans, Alzheimer hastalığı, yaşla ilgili bilişsel zayıflama, hafif bilişsel yetersizlik (MCI), ilaç bağımlılığı, uyku bozuklukları ve apatiyle ilgili bilişsel yetersizlikte bilişsel ve negatif semptomların tedavisi ve/veya önlenmesine yönelik yararlı bir ilacın imalatı için yukarıda tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu sunmaktadır.

Özel bir yönüyle, bu buluş, Parkinson hastalığının tedavisi ve/veya önlenmesine yönelik yararlı bir ilacın imalatı için yukarıda tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu sunmaktadır.

20 Yukarıda formül (I)'e sahip bileşiklerinde grupların herhangi biri isteğe bağlı olarak süstitüe edildiğinde, bu grup, bir veya daha fazla süstitüentle süstitüe edilmeyebilir veya süstitüe edilebilir. Tipik olarak, bu tür gruplar süstitüe edilmeyecek, veya bir, iki veya üç süstitüentle süstitüe edilecektir. Süstitüentlerin örnekleri arasında "C₁₋₆ alkil", "C₃₋₈ sikloalkil", "amino", "açil", "açiloksi", "açilamino", "amido", "alkoksikarbonil", "üreido", "karbamat", "aril", "heterosikl", "heteroaril", "heterosikloalkil", "sülfanil", "sülfinil", "sülfonil", "alkoksi", "sülfanil", "sülfoksiminler", "halojen", trihalometil, siyano ve hidroksi yer alır. Her bir özel grup formül (I) bileşikleri için uygun süstitüentler bu tarifnamede ayrıca açıklanmaktadır.

Bu buluş, yukarıda formül (I)'e sahip bileşiklerin tuzları kapsamında yer alır. Tıbbi ilaçta kullanım için, formül (I)'e sahip bileşiklerin tuzları farmasötik olarak kabul edilebilen tuzlar olacaktır. Ancak diğer tuzlar buluşta kullanılan bileşiklerin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilen tuzlarının preparasyonunda yararlı olabilir. Farmasötik olarak kabul

5 edilebilen tuzların seçimi ve preparasyonunun altını çizen standart prensipler, örneğin, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002'de açıklanmaktadır.

Bu buluş, kapsamı içerisinde yukarıda formül (I)'e sahip bileşiklerin solvatlarını ihtiva eder. Bu tür solvatlar, yaygın organik çözücüler veya suyla oluşturulabilir.

10 Bu buluşta ayrıca yukarıda formül (I)'e sahip bileşiklerin yardımcı kristalleri açıklanmaktadır. "Yardımcı kristal" teknik terimi, nötr moleküler bileşenlerin, bir kesin stoikiometrik oranda bir kristalize bileşik içerisinde bulunduğu durumu açıklamaktadır. Farmasötik yardımcı kristallerin preparasyonu, kristalize formda bir aktif farmasötik bileşene hazırlanacak modifikasyonları sağlar, bu da bunun amaçlanan biyolojik aktivitesiyle

15 uyuşmadan bunun fizikokimyasal özelliklerini değiştirebilir (bakınız Pharmaceutical Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012).

"Hidrojen" terimi, burada kullanıldığı haliyle, tüm izotopik formlarda hidrojen atomu kapsamaktadır. Dolayısıyla formül (I)'de, veya bundan sonra açıklanan formülde mevcut her bir bireysel hidrojen atom, bir ^1H , ^2H (döteryum) veya ^3H (trityum) atomu, tercihen ^1H olarak

20 mevcut olabilir.

"Hidroksi" terimi, burada kullanıldığı haliyle, formül -OH'nin bir grubunu temsil eder.

"Halojen" ile floro, kloro, bromo ve iyodo atomlara atıfta bulunmaktadır.

"Siyano" ile -CN'ye atıfta bulunulur.

"Nitro" ile -NO₂'ye atıfta bulunulur.

25 "C₁₋₆ alkil" veya "C₁₋₄ alkil" ile düz (dallanmamış) veya dallanmış parçalar veya bunların kombinasyonlarına sahip doymuş, tek değerli hidrokarbon radikalleri temsil eden, ve 1 ila 6 karbon atom, veya 1 ila 4 karbon atom içeren bir alkil grubuna atıfta bulunulur. C₁₋₄ alkil gruplarının örnekleri metil, etil, *n*-propil, izopropil, *n*-butil, izobutil, *tert*-butildir. "C₁₋₄" veya

"C₁₋₆ alkil" grupları halojen, hidroksi, siyano, amido, alkoksi, sülfonilaminodan seçilen bir veya daha fazla sübstitüentle sübstitüe edilebilir. Bu buluşa göre özel alkil grupları arasında metil, etil, 2,2,2-trifloroetil, propil yer alır.

5 "C₁₋₆-alkil hidroksi" veya "(hidroksi)C₁₋₆-alkil" terimi, burada kullanıldığı haliyle, yukarıda tanımlandığı gibi bir veya daha fazla "hidroksi" ile sübstitüe edilen bir alkile atıfta bulunulur. Bu buluşa göre C₁₋₆-alkil hidroksi grup örneği hidroksimetildir.

"C₁₋₆ alkoksi" ile formül -O-R'nin bir grubuna atıfta bulunulur, burada R bir sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş "C₁₋₆ alkil"dir. Bu buluşa göre alkoksi grupların örneği metoksi, 2-(metilamino)-2-oksoetoksi veya 2-(dimetilamino)-2-oksoetoksidir.

10 "C₃₋₈ sikloalkil" ile bir tekli halka (*örneğin*, sikloheksil) veya çoklu kondanse halkalara (*örneğin*, norbornil) sahip 3 ila 8 karbon atomdan bir doymuş karboksilik gruba atıfta bulunulur. Sikloalkil siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil, ve benzerlerini içerir.

"Aril" ile bir tekli halkaya (*örneğin*, fenil) veya çoklu kondanse halkalara (*örneğin*, naftil) sahip 6 ila 14 karbon atomdan bir doymamış aromatik karboksilik gruba atıfta bulunulur.

15 "Aril" gruplar sübstitüe edilmeyebilir veya 1 ila 3 sübstitüentle sübstitüe edilebilir. Aril fenil ve benzerlerini içerir.

"Heterosikl" ile karbon atoma ilaveten, en az bir hetero atom, örneğin azot, oksijen ve/veya sülfür içeren bir doymuş veya doymamış halka sistemine atıfta bulunulur. "Heterosikl" hem "heteroaril" hem "heterosikloalkil" içerir. Doymamış heterosikller arasında

20 dihidroimidazolil, özellikle 1-(metilsülfonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il yer alır.

"Heteroaril" ile bir monosiklik heteroaromatik, veya bir bisiklik veya bir trisiklik kaynaşık halka heteroaromatik grubuna atıfta bulunulur. Heteroaromatik grupların özel örnekleri arasında isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş piridil, oksazolil, pirazolil, veya triazolyl yer alır. Bu buluşa göre heteroaril grupların örnekleri 1-metil-1H-pirazol-3-il, 1-metil-1H-

25 pirazol-5-il, 1H-1,2,4-triazol-3-ildir.

"Heterosikloalkil" ile yukarıdaki tanıma göre bir C₃₋₈ sikloalkil grubuna atıfta bulunulur, burada 1 ila 3 karbon atom, hidrojen, açıl veya C₁₋₆ alkil olarak tanımlanan O, S, NR, R'den oluşan gruptan seçilen hetero atomlarla ikame edilir. Tercih edilen heterosikloalkil pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, tetrahidropiranil, ve benzerlerini içerir. Bu buluşa göre

heterosikloalkil grupların örnekleri pirrolidin-1-il, piperidin-1-il, azetidin-1-il, ve tetrahidro-2H-piran-4-ildir.

"Amino grup" ile -NRR' grubuna atıfta bulunulur, burada her bir R, R' bağımsız olarak hidrojen, "C₁₋₆ alkil", "C₃₋₈ sikloalkil", "heterosikl", "aril"'dir ve burada R ve R', bağlı oldukları azot atomla birlikte isteğe bağlı olarak bir 3-8-üyel heterosikloalkil halka oluşturabilir. "C₁₋₆ alkilamino" ile -NRR' grubuna atıfta bulunulur, burada R H veya C₁₋₆ alkildir ve R' C₁₋₆ alkildir. Bu buluşa göre amino grupların örnekleri amino (-NH₂), metilamino ve dimetilaminodur.

"Amido" ile -C(=O)NRR' grubuna atıfta bulunulur, burada her bir R, R' bağımsız olarak hidrojen, "C₁₋₆ alkil", "C₃₋₈ sikloalkil", "heterosikl", "aril"'dir, ve burada R ve R', bağlı oldukları azot atomla birlikte, isteğe bağlı olarak bir 3-8-üyel heterosikloalkil halka oluşturulabilir. "C₁₋₆ alkilamido" ile -C(=O)NRR''ye atıfta bulunulur, burada R H veya "C₁₋₆ alkil"'dir ve R' "C₁₋₆ alkil"'dir. "Heterosiklilamido" ile -C(=O)NRR' grubuna atıfta bulunulur, burada R veya R''in biri bir "heterosikl"'dir. "C₃₋₈ heterosikloalkilamido" ile -C(=O)NRR' grubuna atıfta bulunulur, burada R ve R', bağlı oldukları azot atomla birlikte, isteğe bağlı olarak bir 3-8-üyel heterosikloalkil halkayı oluşturabilir. Bu buluşa göre amido grupların örnekleri karbamoil, metilkarbamoil, dimetilkarbamoildir.

"Açıl" ile -C(=O)R grubuna atıfta bulunulur, burada R "C₁₋₆ alkil", "C₃₋₈ sikloalkil", "heterosikl" veya "aril"'dir. "C₁₋₆ alkilaçıl" ile -C(=O)R grubuna atıfta bulunulur, burada R "C₁₋₆ alkil"'dir. Bu buluşa göre açıl grubunun örneği asetildir.

"Açilamino" ile -NHC(=O)R grubuna atıfta bulunulur, burada R "C₁₋₆ alkil", "C₃₋₈ sikloalkil", "heterosikl" veya "aril"'dir. "(C₁₋₆- alkilaçıl)amino" ile -NHC(=O)R grubuna atıfta bulunulur, burada R "C₁₋₆ alkil"'dir. Bu buluşa göre açilamino grubunun örneği asetamidodur.

"Alkoksikarbonil" terimi ile -C(O)OR grubuna atıfta bulunulur burada R "C₁₋₆ alkil", "C₃₋₈ sikloalkil", "heterosikl" veya "aril"'i içerir. "C₁₋₆ alkoksikarbonil" ile -C(O)OR grubuna atıfta bulunulur, burada R "C₁₋₆ alkil"'dir. Bu buluşa göre alkoksikarbonil örneği metoksikarbonildir.

"Alkoksikarboniloksi" ile $-OC(O)OR$ grubuna atıfta bulunulur, burada R " C_{1-6} alkil", " C_{3-8} sikloalkil", "heterosikl" veya "aril"i içerir. " C_{1-6} alkoksikarboniloksi" ile $-OC(O)OR$ grubuna atıfta bulunulur, burada R " C_{1-6} alkil"dir.

5 "Aminokarboniloksi" ile $-OC(O)NRR'$ grubuna atıfta bulunulur, burada R ve R' amino gruplar için yukarıda tanımlandığı gibidir. " C_{1-6} aminokarboniloksi" ile $-OC(O)NRR'$ grubuna atıfta bulunulur, burada R H veya " C_{1-6} alkil"dir ve R' " C_{1-6} alkil"dir.

10 "Sülfonil" ile, burada kullanıldığı haliyle, bir formül " $-SO_2-R$ " grubuna atıfta bulunulur, burada R " C_{1-6} alkil", " C_{3-8} sikloalkil", "heterosikl" veya "aril"dir. " C_{1-6} alkilsülfonil" ile bir sülfonil grubuna atıfta bulunulur, burada R bir " C_{1-6} alkil"dir. Bu buluşa göre sülfonil grubun örnekleri metilsülfonil ve (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sülfonildir.

"Sülfinil" ile formül " $-S(O)-R$ " grubuna atıfta bulunulur, burada R " C_{1-6} alkil", " C_{3-8} sikloalkil", "heterosikl" veya "aril"dir. " C_{1-6} alkilsülfinil" ile bir sülfinil grubuna atıfta bulunulur, burada R " C_{1-6} alkil"dir.

15 "Sülfanil" ile formül " $-S-R$ " grubuna atıfta bulunulur, burada R " C_{1-6} alkil", " C_{3-8} sikloalkil", "heterosikl" veya "aril"dir. " C_{1-6} alkilsülfanil" ile bir sülfanil grubuna atıfta bulunulur, burada R " C_{1-6} alkil"dir.

20 "Sülfonilamino" ile, burada kullanıldığı haliyle, bir formül $-NRSO_2-R'$ grubuna atıfta bulunulur, burada R ve R' amino grup için burada yukarıda tanımlandığı gibidir. " $(C_{1-6}$ -alkilsülfonil)amino" ile bir formül $-NHSO_2-R'$ grubuna atıfta bulunulur, burada R' " C_{1-6} alkil"dir. Bu buluşa göre sülfonilamino grubun örneği (metilsülfonil)aminodur.

" C_{1-6} -alkil sülfonilamino" ile sübstitüent olarak burada yukarıda tanımlandığı gibi bir sülfonilaminoya sahip " C_{1-6} alkil"e atıfta bulunulur. Örnek, [(metilsülfonil)amino]metildir.

25 "Aminosülfonil" ile, burada kullanıldığı haliyle, bir formül $-SO_2-NRR'$ grubuna atıfta bulunulur, burada R ve R' amino grubu için burada yukarıda tanımlandığı gibidir. " C_{1-6} alkilaminosülfonil" ile bir aminosülfonil grubuna atıfta bulunulur, burada R H veya " C_{1-6} alkil"dir ve R' " C_{1-6} alkil"dir. "Heterosiklilaminosülfonil" ile $-SO_2-NRR'$ grubuna atıfta bulunulur, burada R veya R'in biri bir "heterosikl"dir. " C_{3-8} -heterosikloalkilaminosülfonil" ile $-SO_2-NRR'$ grubuna atıfta bulunulur, burada R ve R', bağlı oldukları azot atomla birlikte, can isteğe bağlı olarak form bir 3-8-üyelili heterosikloalkil halka oluşturabilir. Bu buluşa göre

aminosülfonil grupların örneği sülfamoil, metilsülfamoil (ayrıca metilaminosülfonil olarak atıfta bulunulur), etilsülfamoil (ayrıca etilaminosülfonil olarak atıfta bulunulur), (2,2,2-trifloroetil)sülfamoil (ayrıca (2,2,2-trifloroetil)aminosülfonil olarak atıfta bulunulur), propan-2-ilsülfamoil (ayrıca izopropilaminosülfonil olarak atıfta bulunulur), piperolidin-1-ilsülfonil, piperidin-1-ilsülfonil, azetid-1-ilsülfonil, (1-metil-1H-pirazol-3-il)sülfamoil, (1-metil-1H-pirazol-5-il)sülfamoil, 1H-1,2,4-triazol-3-ilsülfamoildir.

"Aminosülfonil" ile, burada kullanıldığı haliyle, bir formül -SO-NRR' grubuna atıfta bulunulur, burada R ve R', amino grubu için burada yukarıda tanımlandığı gibidir. "C₁₋₆ alkilaminosülfonil" ile bir aminosülfonil grubuna atıfta bulunulur, burada R hidrojen veya "C₁₋₆ alkil" dir ve R' "C₁₋₆ alkil" dir.

"Okso" ile burada kullanıldığı haliyle =O'ya atıfta bulunulur.

"Üreido" ile, burada kullanıldığı haliyle, bir formül -NHC(O)NRR' grubuna atıfta bulunulur, burada R ve R' amino grubu için burada yukarıda tanımlandığı gibidir. Üreido örneği, (metoksikarbonil)aminodur. "C₁₋₆ alkilüreido" ile bir formül -NHC(O)NRR' grubuna atıfta bulunulur, burada R, hidrojen veya "C₁₋₆ alkil" dir ve R' "C₁₋₆ alkil" dir.

"Karbamat", ile burada kullanıldığı haliyle, bir formül -NRC(O)OR' grubuna atıfta bulunulur, burada R ve R' amino grubu için burada yukarıda tanımlandığı gibidir. "C₁₋₆ alkilkarbamat" ile bir formül -NRC(O)OR' grubuna atıfta bulunulur, burada R, hidrojen veya "C₁₋₆ alkil" dir ve R', "C₁₋₆ alkil" dir.

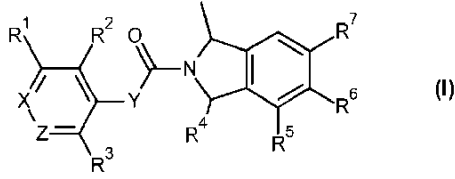
"C₁₋₆-alkil karbamat" ile, burada kullanıldığı haliyle, burada yukarıda tanımlandığı gibi bir karbamatla süstitüe edilen bir "C₁₋₆ alkil" e atıfta bulunulur.

"N-siyano-S-(C₁₋₆-alkil)sülfonimidoil" ile bir formül -SR(O)(N-CN) grubuna atıfta bulunulur, burada R, "C₁₋₆ alkil" dir.

"N,S-(di-C₁₋₆-alkil)sülfonimidoil" ile bir formül -SR(O)(N-R') grubuna atıfta bulunulur, burada R ve R', "C₁₋₆ alkil" dir.

"(Di-C₁₋₆-alkil)(oksid)-λ⁶-sülfaniliden-amino" ile bir formül -N=S(O)RR' grubuna atıfta bulunulur, burada R ve R' "C₁₋₆ alkil" veya R' dir ve R', S atomla birlikte bir "C₃₋₈ heterosikloalkil" oluşturur.

Bir yönüyle, bu buluş, formül (I)'e sahip bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu sunmaktadır,

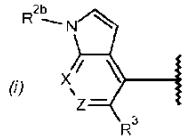


burada

- 5 R^1 hidrojen, halojen, hidroksi, hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen C_{1-6} -alkil veya (C_{1-6} - alkilsülfonil)amino, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkilsülfanil, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil veya (C_{1-6} -alkilsülfonil)aminodur;

- 10 R^2 hidrojen, halojen, siyano, süstitüe edilmemiş veya bir veya daha fazla halojen veya hidroksiyle süstitüe edilmiş C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkilsülfanil, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, C_{1-6} alkilamido, veya bir formül $-CH_2R^{2a}$, $-NHR^{2a}$ veya $-CH_2NHR^{2a}$ grubudur, burada R^{2a} C_{1-6} alkilaçil veya C_{1-6} alkilsülfonilden seçilir;

veya R^1 ve R^2 bitişik aromatik grupla formül (i)'e sahip bir bisikl oluşturmak için birlikte bağlanır:



- 15 burada R^{2b} hidrojen veya C_{1-6} alkilsülfonildir;

R^3 halojen, C_{1-6} alkil veya C_{1-6} alkoksidir;

R^4 hidrojen, halojen, C_{1-6} alkil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkilsülfonil, C_{1-6} alkoksikarboniloksi veya C_{1-6} aminokarboniloksidir;

- 20 R^5 hidrojen, siyano, hidroksi, amino, nitro, C_{1-6} alkilamidoyla isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkoksi, karbamoil, (C_{1-6} -alkilaçil)amino, sülfamoil, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilaminosülfinil, heterosiklle isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkilsülfonil veya C_{1-6} alkoksi, N-siyano-S-(C_{1-6} -alkil)sülfonimidoil, N,S-(di- C_{1-6} -alkil)sülfonimidoil, (di- C_{1-6} -

alkil)(oksido)- λ^6 -sülfaniliden-amino, (C_{1-6} -alkilsülfonil)aminodur; veya R^5 hidroksiyle mono- veya polisüstitüe edilmiş C_{1-6} alkil, halojen, C_{1-6} alkilsülfanil, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6} -alkilsülfonil)amino, (C_{1-6} -alkilaçıl)amino, C_{1-6} alkilüreido, C_{1-6} alkilkarbamat, C_{1-6} alkoksikarboniloksidir; veya R^5 C_{1-6} alkil veya C_{1-6} alkilsülfonille isteğe bağlı olarak mono- veya polisüstitüe edilmiş bir heterosikldir; veya R^5 halojen, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş heterosiklilamidoyla isteğe bağlı olarak mono- veya polisüstitüe edilmiş C_{1-6} alkilamido, C_{1-6} alkil, halojenler veya hidroksiyle isteğe bağlı olarak mono- veya polisüstitüe edilmiş C_{3-8} heterosikloalkilamidodan seçilen bir amido grubudur; veya R^5 bir veya daha fazla halojen veya siyanoyla isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkilaminosülfonil, bir veya daha fazla halojenle isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş heterosiklilaminosülfonil veya C_{3-8} heterosikloalkilaminosülfonilden seçilen bir aminosülfonil grubudur;

R^6 hidrojen veya siyanodur;

R^7 hidrojen ya da (C_{1-6} -alkilsülfonil)aminodur;

15 X CR^9 ya da N'dir, burada R^9 hidrojen, halojen veya C_{1-6} -alkil hidroksidir;

Z CH veya N'dir; ve

Y CH_2 ya da NH'dir.

Uygun olarak, R^1 hidrojen, halojen, veya hidroksi; veya C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi veya (C_{1-6} -alkilsülfonil)amino(C_{1-6} alkil)'dir, bu gruplardan herhangi biri, bir veya daha fazla süstitüentle süstitüe edilebilir.

Bir birinci düzenlemede, R^1 hidrojenidir. Bir ikinci düzenlemede, R^1 halojenidir. Bir üçüncü düzenlemede, R^1 hidroksidir. Bir dördüncü düzenlemede, R^1 isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkildir. Bu düzenlemenin bir birinci yönünde, R^1 C_{1-6} alkildir. Bu düzenlemenin bir ikinci yönünde, R^1 metildir. Bu düzenlemenin başka bir yönüyle, R^1 hidroksiyle süstitüe edilmiş C_{1-6} alkildir. Bu düzenlemenin özel bir yönüyle, R^1 hidroksimetildir. Bir beşinci düzenlemede, R^1 isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkoksidir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R^1 C_{1-6} alkoksidir. Söz konusu düzenlemenin özel bir yönüyle, R^1 metoksidir. Bir yedinci düzenlemede, R^1 isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş (C_{1-6} -alkilsülfonil)amino(C_{1-}

alkil)'dir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R^1 (C_{1-6} -alkilsülfonil)amino(C_{1-6} alkil)'dir. Bu düzenlemenin özel bir yönüyle, R^1 (metilsülfonil)amino(metil)'dir.

R^1 üzerinde özel isteğe bağlı sübstitüentler arasında hidroksi yer alır.

5 Spesifik bir düzenlemede, R^1 hidrojen, hidroksi, hidroksiyle isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6} alkil veya (C_{1-6} -alkil-sülfonil)amino veya C_{1-6} alkoksidir.

Başka bir spesifik düzenlemede, R^1 hidrojen, hidroksi, metil, hidroksimetil, metoksi, [(metilsülfonil)amino]metildir.

Yine başka bir düzenlemede, R^1 hidrojen veya hidroksimetildir.

10 Uygun olarak, R^2 siyano veya halojen; veya C_{1-6} alkildir, bu grup bir veya daha fazla sübstitüentle sübstitüe edilebilir.

Bir birinci düzenlemede, R^2 siyanodur. Bir ikinci düzenlemede, R^2 halojendir. Bu düzenlemenin bir birinci yönüyle, R^2 klorodur. Bu düzenlemenin bir ikinci yönünde, R^2 iyododur. Bu düzenlemenin bir üçüncü yönüyle, R^2 bromodur. Bir üçüncü düzenlemede, R^2 isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-6} alkildir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R^2 C_{1-6} 15 alkildir. Bu düzenlemenin özel bir yönüyle, R^2 metildir. Bu düzenlemenin başka bir yönüyle, R^2 hidroksiyle sübstitüe edilmiş C_{1-6} alkildir. Bu düzenlemenin özel bir yönüyle, R^2 hidroksimetildir.

R^2 üzerinde özel isteğe bağlı sübstitüentler arasında hidroksi yer alır.

20 Özel bir düzenlemede, R^2 halojen, siyano, amino, veya hidroksiyle isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6} alkildir.

Başka bir spesifik düzenlemede, R^2 kloro, iyodo, bromo, siyano, metil veya hidroksimetildir.

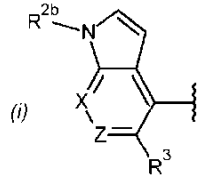
Uygun olarak, R^2 halojen veya siyanodur.

Bir birinci düzenlemede, R^2 halojendir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R^2 klorodur. Bir ikinci düzenlemede, R^2 siyanodur.

25 Özel bir düzenlemede, R^2 kloro veya siyanodur.

Özellikle, R^2 klorodur.

Alternatif olarak, R^1 ve R^2 bitişik aromatik grupla, formül (i)'e sahip bir bisikli oluşturmak için birlikte bağlanır:



5 burada R^{2b} hidrojenidir.

Spesifik bir düzenlemede, R^1 ve R^2 , bitişik aromatik grupla, bir 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il grubu oluşturmak için birlikte bağlanır.

Uygun olarak, R^3 halojen veya siyanodur.

10 Bir birinci düzenlemede, R^3 halojenidir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R^3 klorodur. Bir ikinci düzenlemede, R^3 siyanodur.

Özel bir düzenlemede, R^3 kloro veya siyanodur.

Tercih edilen bir düzenlemede, R^3 klorodur.

Spesifik bir düzenlemede, R^4 hidrojenidir.

15 Uygun olarak, R^5 hidrojen, hidroksi veya nitro; veya C_{1-6} alkil; C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} -alkilsülfonil, C_{1-6} -alkilsülfonilamino; C_{1-6} -alkilsülfonilamino(C_{1-6} alkil), heterosikl, C_{1-6} alkilaçilamino; amido; C_{1-6} alkoksikarbonil, amino grup; aminosülfonil; (di- C_{1-6} -alkil)(oksido)- λ^6 -sülfaniliden-amino veya amido(C_{1-6} alkoksi)'dir; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüentle süstitüe edilebilir.

20 Bir birinci düzenlemede, R^5 hidrojenidir. Bir ikinci düzenlemede, R^5 hidroksidir. Bir üçüncü düzenlemede, R^5 nitrodur.

Bir dördüncü düzenlemede, R^5 isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkildir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R^5 isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş metildir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R^5 isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş etildir.

Bir beşinci düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkoksidir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş metoksidir.

Bir altıncı düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆.alkilsülfonildir. Bu düzenlemenin bir birinci yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş metilsülfonildir.

- 5 Bir yedinci düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆.alkilsülfonilaminodur. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş metilsülfonilaminodur.

Bir sekizinci düzenlemede, R⁵ C₁₋₆.alkilsülfonilamino(C₁₋₆ alkil)'dir. Bu düzenlemenin bir birinci yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş metilsülfonilaminometildir.

- 10 Bir dokuzuncu düzenlemede, R⁵ bir isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş heterosikldir. Bu düzenlemenin bir yönüyle R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş heteroarildir. Bu düzenlemenin özel bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş pirazolildir,

Bir onuncu düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilaçilaminodur. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ metilkarbonilaminodur.

- 15 Bir onbirinci düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş amidodur. Bu düzenlemenin bir birinci yönüyle, R⁵ karbamoildir.

Bir onikinci düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆alkoksikarbonildir. Bir yönüyle, R⁵ metoksikarbonildir.

Bir onüçüncü düzenlemede, R⁵ bir isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş amino grubudur. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ aminodur.

- 20 Bir ondördüncü düzenlemede; R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş aminosülfonildir. Bu düzenlemenin bir birinci yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilaminosülfonildir. Bu düzenlemenin bir ikinci yönünde, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş heterosiklilaminosülfonildir. Bu düzenlemenin bir üçüncü yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₃₋₈heterosikloalkilaminosülfonildir

- 25 Bir onbeşinci düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş (di-C₁₋₆-alkil)(oksido)-λ⁶-sülfaniliden-aminodur. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ (di-metil)(oksido)-λ⁶-sülfaniliden-aminodur.

Bir onaltıncı düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş amido(C₁₋₆ alkoksi)'dir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilamido(C₁₋₆ alkoksi)'dir. Bu düzenlemenin özel bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilamidometoksidir. Spesifik bir düzenlemede, R⁵ hidrojen, siyano, hidroksi, amino, nitro, C₁₋₆ alkilamidoyla isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ alkoksikarbonil, karbamoil, (C₁₋₆-alkilaçıl)amino, bir heterosiklle isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilsülfolil, (C₁₋₆-alkilsülfolil)aminodur; veya hidroksiyle C₁₋₆ alkil mono- veya polisüstitüe edilmiş R⁵; veya R⁵ bir veya daha fazla halojenle isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilaminosülfolilden seçilen bir aminosülfolil grubu, heterosiklilaminosülfolil veya C₃₋₈ heterosikloalkilaminosülfolildir.

Tipik olarak, R⁵ hidrojen, hidroksi veya nitro; veya metil, etil, metoksi, metilsülfolil, metilsülfolilamino, metilsülfolilaminometil; pirazolil, metilkarbonilamino, karbamoil, metoksikarbonil, amino; C₁₋₆ alkilaminosülfolil, heterosiklilaminosülfolil, C₃₋₈ heterosikloalkilaminosülfolil, (di-metil)(oksido)-λ⁶-sülfoliliden-amino, metilaminokarbonilmetoksi, veya dimetilaminokarbonilmetoksidir, bu gruplar bir veya daha fazla süstitüentle isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

R⁵ üzerinde isteğe bağlı süstitüentlerin tipik örnekleri arasında halojen, hidroksi, okso, C₁₋₆ alkil, tetrahidropiranil, ve triflorometilden bağımsız olarak seçilen bir, iki veya üç süstitüent yer alır.

R⁵ üzerinde isteğe bağlı süstitüentlerin açıklayıcı örnekleri arasında floro, hidroksi, okso, metil, izopropil, tetrahidropiranil ve triflurometilden bağımsız olarak seçilen bir, iki veya üç süstitüent yer alır.

Başka bir spesifik düzenlemede, R⁵ hidrojen, siyano, hidroksi, amino, nitro, C₁₋₆ alkilamidoyla isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ alkoksikarbonil, karbamoil, (C₁₋₆-alkilaçıl)amino, tetrahidropiranille isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilsülfolil, (C₁₋₆-alkilsülfolil)aminodur; veya R⁵ C₁₋₆-alkil hidroksi veya C₁₋₆-alkil sülfolilamino; bir veya daha fazla halojenle isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilaminosülfolil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş 1H-pirazol-3-ilsülfolil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş 1H-pirazol-5-ilsülfolil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş 1H-1,2,4-triazol-3-ilsülfolil, süstitüe edilmiş veya süstitüe

edilmemiş pirrolidin-1-ilsülfolil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş azetidid-1-ilsülfolil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş piperidid-1-ilsülfolildir.

Özel bir düzenlemede, R⁵ hidrojen, C₁₋₆-alkil hidroksi, (C₁₋₆-alkilsülfolil)amino; veya bir veya daha fazla halojenle isteğe bağılı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilaminosülfolildir.

- 5 Uygun olarak, R⁵ hidrojen, hidroksi, nitro; (trifloro)(hidroksil)etil, (hidroksi)metil, metoksi, metilsülfolil, metilsülfolilamino, metilsülfolilaminometil; pirazolil, metilkarbonilamino, karbamoil, metoksikarbonil, amino; metilaminosülfolil; izopropilaminosülfolil, etilaminosülfolil, (triflurometil)metilaminosulfonil, triazolilaminosülfolil, (metil)pirazolilaminosülfolil, (tetrahidropiranil)metilsülfolil, pirrolidinilaminosülfolil, piperidinilaminosülfolil, azetididilaminosülfolil, (dimetil)(oksid)-λ⁶-sülfoliliden-amino, metilaminokarbonilmetoksi, veya dimetilaminokarbonilmetoksidir.

- Buluşa göre R⁵ gruplarının örnekleri hidrojen, hidroksi, amino, nitro, metoksi, 2-(metilamino)-2-oksoetoksi, 2-(dimetilamino)-2-oksoetoksi, hidroksimetil, metoksikarbonil, asetamido, (metilsülfolil)amino, [(metilsülfolil)amino]metil, karbamoil, azetidid-1-ilsülfolil, 15 pirrolidin-1-ilsülfolil, piperidid-1-ilsülfolil, metilsülfolil, (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sülfolil, metilsülfamoil, etilsülfamoil, (2,2,2-trifloroetil)sülfamoil, propan-2-ilsülfamoil, (1-metil-1H-pirazol-3-il)sülfamoil, 1H-1,2,4-triazol-3-ilsülfamoil veya (1-metil-1H-pirazol-5-il)sülfamoildir. Buluşa göre R⁵ gruplarının ilave örnekleri arasında, (dimetil)(oksid)-λ⁶-sülfoliliden-amino, 1H-pirazolil, veya 2,2,2-trifloro-1-hidroksi-etil yer alır,

- 20 Özellikle, R⁵ hidrojen, hidroksimetil, (metilsülfolil)amino, [(metilsülfolil)amino]metil, metilsülfamoil, etilsülfamoil, (2,2,2-trifloroetil)sülfamoil, propan-2-ilsülfamoil, (dimetil)(oksid)-λ⁶-sülfoliliden-amino, 1H-pirazolil, veya 2,2,2-trifloro-1-hidroksi-etildir.

- Spesifik bir düzenlemede, R⁵ gruplar hidrojen, hidroksimetil, (metilsülfolil)amino, [(metilsülfolil)amino]metil, metilsülfamoil, etilsülfamoil, (2,2,2-trifloroetil)sülfamoil ve 25 propan-2-ilsülfamoilden seçilir.

Başka bir spesifik düzenlemede, R⁵ hidrojen, hidroksimetil, (metilsülfolil)amino, metilsülfamoil, 2,2,2-trifloro-1-hidroksi-etil veya (di-metil)(oksid)-λ⁶-sülfoliliden-aminodur.

Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, R⁵ grupları hidrojen, hidroksimetil, (metilsülfol)amino veya metilsülfamoiden seçilebilir.

Spesifik bir düzenlemede, R⁶ hidrojenidir.

Spesifik bir düzenlemede, R⁷ hidrojenidir.

5 Spesifik bir düzenlemede, X CR⁹ ya da N' dir, burada R⁹ hidrojenidir.

Spesifik bir düzenlemede, X CH' dir.

Başka bir spesifik düzenlemede, X N' dir.

Spesifik bir düzenlemede, Z CH' dir.

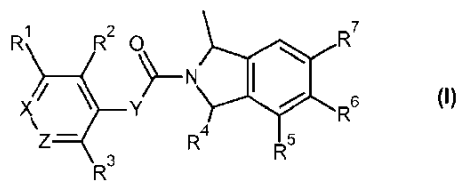
Spesifik bir düzenlemede, Y CH₂' dir.

10 Başka bir spesifik düzenlemede, Y NH' dir.

Özel bir düzenlemede, 1-metil-1,3-dihidroizoindolin-2(1H)-il (S) konfigürasyonuna sahiptir.

Başka bir özel düzenlemede, 1-metil-1,3-dihidroizoindolin-2(1H)-il I (R) konfigürasyonuna sahiptir.

Özel bir düzenlemede, bu buluş formül I' e göre izoindolin türevlerine ilişkindir,



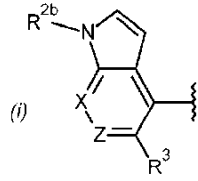
15

burada

R¹ hidrojen, hidroksi, hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen C₁₋₆ alkil veya (C₁₋₆-alkilsülfol)amino, veya C₁₋₆ alkoksidir;

R² halojen, siyano, amino, veya hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen C₁₋₆ alkildir;

veya R^1 ve R^2 , bitişik aromatik grupla, formül (i)'e sahip bir bisikl oluşturmak için birlikte bağlanır:



burada R^{2b} hidrojenidir;

5 R^3 halojenidir;

R^4 hidrojenidir;

R^5 hidrojen, siyano, hidroksi, amino, nitro, C_{1-6} alkilamidoyla isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkoksikarbonil, karbamoil, (C_{1-6} -alkilaçil)amino, tetrahidropiranille isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6} -alkilsülfonil)aminodur; veya R^5

10 C_{1-6} -alkil hidroksi, C_{1-6} -alkil sülfonilamino, bir veya daha fazla halojenle isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkilaminosülfonil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş 1H-pirazol-3-ilsülfamoil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş 1H-pirazol-5-ilsülfamoil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş 1H-1,2,4-triazol-3-ilsülfamoil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş pirrolidin-1-ilsülfonil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş
15 azetidin-1-ilsülfonil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş piperidin-1-ilsülfonildir;

R^6 hidrojen veya siyanodur;

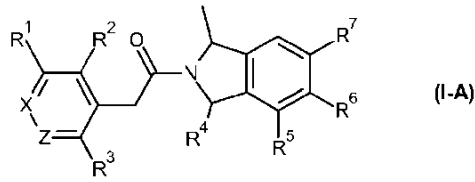
R^7 hidrojenidir;

X CH ya da N'dir, burada R^9 hidrojenidir;

Z CH veya N'dir; ve

20 Y CH_2 ya da NH'dir.

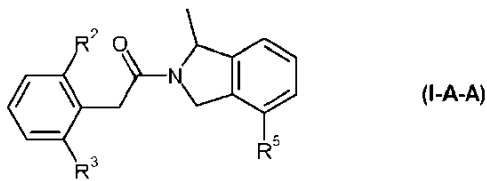
Bu buluşa göre formül (I)'e sahip bileşiklerin özel bir alt-sınıfı formül I-A'ya sahip izoindolin türevleriyle temsil edilir,



burada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X ve Z formül I'e sahip bileşikler için yukarıda tanımlandığı gibidir.

Formül (I-A)'ya sahip bileşiklerin özel bir alt-grubu, formül (IA-A)'ya sahip bileşiklerle temsil edilir,

5



burada R^2 , R^3 ve R^5 yukarıda tanımlandığı gibidir.

Uygun olarak, bu buluş, formül (I-A-A)'ya sahip bileşiklere ilişkindir, burada

R^2 ve R^3 bağımsız olarak halojen veya siyanodur, ve

10 R^5 hidrojen, hidroksi veya nitro; veya C_{1-6} alkil; C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} .alkilsülfonil, C_{1-6} .alkilsülfonilamino; C_{1-6} .alkilsülfonilamino(C_{1-6} alkil), heterosikl, C_{1-6} alkilaçilamino; amido; C_{1-6} alkoksikarbonil, amino grubu; aminosülfonil; (di- C_{1-6} -alkil)(oksid)- λ^6 -sülfaniliden-amino veya amido(C_{1-6} alkoksi)'dir; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüentle süstitüe edilebilir.

15 Bir düzenlemede, R^2 halojeni temsil eder. Bu düzenlemenin özel bir yönüyle, R^2 kloroyu temsil eder. Başka bir düzenlemede, R^2 siyanoyu temsil eder.

Bir düzenlemede, R^3 halojeni temsil eder. Bu düzenlemenin özel bir yönüyle, R^3 kloroyu temsil eder. Başka bir düzenlemede, R^3 siyanoyu temsil eder.

Bir birinci düzenlemede, R^5 hidrojendir. Bir ikinci düzenlemede, R^5 hidroksidir. Bir üçüncü düzenlemede, R^5 nitrodur.

20

Bir dördüncü düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkildir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş metildir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş etildir.

5 Bir beşinci düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkoksidir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş metoksidir.

Bir altıncı düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆-alkilsülfonildir. Bu düzenlemenin bir birinci yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş metilsülfonildir.

Bir yedinci düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆-alkilsülfonilaminodur. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş metilsülfonilaminodur.

10 Bir sekizinci düzenlemede, R⁵ C₁₋₆-alkilsülfonilamino(C₁₋₆ alkil)'dir. Bu düzenlemenin bir birinci yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş metilsülfonilaminometildir.

Bir dokuzuncu düzenlemede, R⁵ bir isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş heterosikldir. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş heteroarildir. Bu düzenlemenin özel bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş pirazolildir.

15 Bir onuncu düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilaçilaminodur. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ metilkarbonilaminodur.

Bir onbirinci düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş amidodur. Bu düzenlemenin bir birinci yönüyle, R⁵ karbamoildir.

20 Bir onikinci düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆alkoksikarbonildir. Bir yönüyle, R⁵ metoksikarbonildir.

Bir onüçüncü düzenlemede, R⁵ bir isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş amino grubudur. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ aminodur.

25 Bir ondördüncü düzenlemede; R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş aminosülfonildir. Bu düzenlemenin bir birinci yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilaminosülfonildir. Bu düzenlemenin bir ikinci yönünde, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş heterosiklilaminosülfonildir. Bu düzenlemenin bir üçüncü yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₃₋₈heterosikloalkilaminosülfonildir.

Bir onbeşinci düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş (di-C₁₋₆-alkil)(oksid)-λ⁶-sülfaniliden-aminodur. Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ (di-metil)(oksid)-λ⁶-sülfaniliden-aminodur.

Bir onaltıncı düzenlemede, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş amido(C₁₋₆ alkoksi)'dir.

- 5 Bu düzenlemenin bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilamido(C₁₋₆ alkoksi)'dir. Bu düzenlemenin özel bir yönüyle, R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilamidometoksidir.

Özel bir düzenlemede, R⁵ hidrojen, siyano, hidroksi, amino, nitro, C₁₋₆ alkilamidoyla isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ alkoksikarbonil, karbamoil, (C₁₋₆-

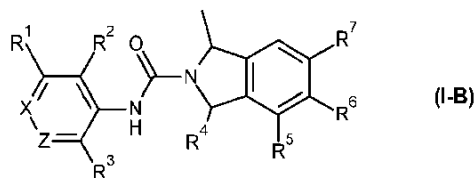
- 10 alkilaçil)amino, tetrahidropiranille isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilsülfonil, (C₁₋₆ alkilsülfonil)aminodur; veya R⁵ C₁₋₆-alkil hidroksi veya C₁₋₆-alkil sülfonilamino; bir veya daha fazla halojenle isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkilaminosülfonil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş 1H-pirazol-3-ilsülfamoil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş 1H-pirazol-5-ilsülfamoil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş 1H-1,2,4-
- 15 triazol-3-ilsülfamoil süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş pirrolidin-1-ilsülfonil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş azetidin-1-ilsülfonil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş piperidin-1-ilsülfonildir.

R⁵'in spesifik örnekleri arasında hidrojen, hidroksimetil, (metilsülfonil)amino,

[(metilsülfonil)amino]metil, metilsülfamoil, etilsülfamoil, (2,2,2-trifloroetil)sülfamoil,

- 20 propan-2-ilsülfamoil, (di-metil)(oksid)-λ⁶-sülfaniliden-amino, 1H-pirazolil, ve 2,2,2-trifloro-1-hidroksi-etil yer alır.

Bu buluşa göre formül (I)'e sahip bileşiklerin başka bir özel alt-sınıfı formül I-B'nin izoindolin türevleriyle temsil edilir,



- 25 burada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X ve Z formül I'e sahip bileşikler için yukarıdaki gibi tanımlanmaktadır.

Bu buluşa göre spesifik yeni bileşikler, preparasyonunun, eşlik eden Örneklerde açıklandığı bileşiklerin her birini, ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilen tuzlarını, solvatlarını içerir ve bunların yardımcı kristallerini açıklar.

Dolayısıyla, özel bir yönüyle, bu buluş, formül (I)'e sahip bileşiklere ilişkindir, bunlar

5 aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

2-(2,6-diklorofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;

2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1R)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

2-(2-kloro-6-iyodofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;

10 2-(2,4-dikloropiridin-3-il)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;

2-(2,6-diklorofenil)-1-(1-metil-4-nitro-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;

3-kloro-2-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil} benzonitril;

2-(3,5-dikoro-2-metilpiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

2-(3-bromo-5-kloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

15 2-(5-kloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

2-(3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

2-(3,5-dikloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;

N-{(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il} methanesülfonamid;

1-[(1S)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon;

20 metil 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat;

2-[2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil]-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;

- 2-[2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 2-(2,6-dikorofenil)-1-(4-hidroksi-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;
- 2-[(2,6-dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksamid;
- N-{2-[(2,6-dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}asetamid;
- 5 2-({2-[(2,6-dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)-N-metilasetamid;
- 2-({2-[(2,6-dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)-N,N-dimetilasetamid;
- 2-(2,6-dikorofenil)-1-(4-metoksi-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon;
- (1S)-2-[(2,6-dikorofenil)asetil]-N,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sulfonamid;
- 10 2-[(2,6-dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-karbonitril-2-[2-kloro-6-(hidroksimetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 2-(2,6-dikorofenil)-1-[(1R)-4-(hidroksimetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 2-(2,6-dikorofenil)-1-[(1S)-4-(hidroksimetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 3,5-dikoro-4-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}piridin-2(1H)-on;
- 15 2-(2,6-dikorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 2-(2,6-dikorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 2-(2,6-dikorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon;
- 20 1-[(1S)-4-(azetidin-1-ilsulfonil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-dikorofenil)etanon;
- (1S)-2-[(2,6-dikorofenil)asetil]-1-metil-N-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sulfonamid;

- (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-N-etil-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid;
- (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(2,2,2-trifloroetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid;
- (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid;
- 5 (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid;
- (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid;
- 10 N-({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il} metil)metansülfonamid;
- N-(2,4-dikloro-3-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil} benzil)metansülfonamid;
- 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sülfonil]-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il] etanon;
- 15 (1S)-N-(2,6-diklorofenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-karboksamid;
- (1S)-N-(2-kloro-6-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-karboksamid;
- 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-4-{[dimetil(oksido)- λ^6 -sülfaniliden]amino}-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il] etanon;
- 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il] etanon;
- 20 2-(5-kloro-1H-indol-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il] etanon; ve 3-kloro-2-(2-[(1S)-1-metil-4-[2,2,2-trifloro-1-hidroksietil]-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil)benzonitril.

Bu buluşa göre bileşikler monoterapide veya kombinasyon terapisinde kullanılabilir.

Burada kullanıldığı haliyle, « kombinasyon terapisi » terimiyle en az bir ilave farmasötik veya tıbbi maddeyle (örneğin antiparkinson veya antişizofreni maddesi) birlikte, bir art arda ya da eşzamanlı şekilde Formül I'e sahip bileşiğin uygulanmasına atıfta bulunulur.

5 Bu buluş Formül I'e sahip bir bileşik ve bir veya daha fazla ilave farmasötik olarak aktif maddenin bir kombinasyonunun kullanımını içerir. Aktif maddelerin bir kombinasyonu uygulanırsa, o zaman bunlar ayrı dozaj formlarında art arda veya eş zamanlı olarak uygulanabilir, veya bir tekli dozaj formunda birleştirilebilir.

10 Çeşitli farmasötik olarak aktif maddeler, tedavi edilecek hastalık, rahatsızlık veya duruma bağlı olarak Formül I'e sahip bileşiklerle bağlantılı olarak kullanım için seçilebilir. Bu buluşun bileşimleriyle kombinasyon halinde kullanılabilen farmasötik olarak aktif maddeler arasında sınırlayıcı olmadan aşağıdakiler yer alır:

tek başına veya bir DOPA dekarboksilaz inhibitörüyle (örneğin karbidopa (SINEMET®), CARBILEV®, PARCOPA®)) kombinasyon halinde, Levodopa (veya bunun metil veya etil esteri);

15 memantin (NAMENDA®, AXURA®, EBIXA®) veya amantadin (SYMMETREL®) gibi N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri;

selegilin (EMSAM®, ZELAPAR®) veya rasagilin (AZILATECT®) gibi monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri;

20 entakapon (COMTAN®, STALEVO®) veya tolkapon (TASMAR®) gibi Cateşol-O-metil transferaz (COMT) inhibitörleri;

ropinirol (REQUIP®, REPREVE®, RONIROL®, ADARTEL®), pramipeksol (MIRAPEX®, MIRAPEXIN®, SIFROL®), rotigotin (NEUPRO®), piribedil (TRASTAL®, TRIVASTAN®, PRONORAN®), apomorfın (APOKYN®) gibi Dopamin reseptör agonistleri;

25 iztradefillin (NOURIAST®) gibi Adenosin 2A antagonisti;

benztropin (COGENTIN®) gibi Antikolinergikler; ve

donepezil hidroklorür (ARICEPT®, MEMAC®), rivastigmin (EXELON®, NIMVASTID®) gibi Asetilkolinesteraz inhibitörleri.

İlave terapötik maddeler veya sınıfların örnekleri arasında, paliperidon, bifeprunoks, ziprasidon, risperidon, aripiprazol, olanzapin ve kuitapin gibi antipsikotikler (anti-şizofreni);

5 norepinefrin yeniden alım inhibitörleri, seçici serotonin yeniden alım inhibitörleri (SSRIs), serotonin ve noradrenalin yeniden alım inhibitörleri (SNRIs), tersiyer veya sekonder amin trisiklikler (amitriptilin, klomipramin, desipramin, imipramin) anti-depresan; benzodiazepinler (alprazolam, klonazepam, diazepam, lorazepam) gibi anksiyete önleyici maddeler;

10 metilfenidat, dekstroamfetamin, modafinil, atomoksetin, klonidin gibi uyarıcılar; ve zolpidem, eszopiklon, ramelteon gibi sedatif-hipnotik maddeler yer alır.

Buluşa göre "farmasötik olarak kabul edilebilen tuzlar" formül I'e sahip bileşiklerin oluşabildiği terapötik olarak aktif, toksik olmayan asit veya baz tuz formlarını içerir. Bir baz olarak serbest formunda meydana gelen Formül I'e sahip bir bileşiğin asit ilaveli tuzu, bir

15 inorganik asit gibi uygun bir asitle, örneğin, hidroklorik veya hidrobromik, sülfürik, nitrik, fosforik ve benzerleri gibi bir hidrohalikle; veya, örneğin, asetik, trifloroasetik, oksalik, hidroksiasetik, propanoik, laktik, piruvik, malonik, süksinik, maleik, fumarik, malik, tartarik, sitrik, metansülfonik, etansülfonik, benzensülfonik, p-toluensülfonik, siklamik, salisilik, p-aminosalisilik, pamoik ve benzerleri gibi bir organik asitle serbest bazın muamele edilmesiyle

20 elde edilebilir.

Buluş ayrıca formül I'e sahip bileşiklerin enantiomerik ve diastereoizomerik formları gibi tüm stereoizomerik formlara veya bunların karışımlarına (tüm muhtemel stereoizomer karışımları dahil olmak üzere) ilişkindir. Herhangi bir pozisyonda dötoryumlanmış varyantlar formül (I)'de ayrıca bulunur

25 Bu buluşa göre bileşikler farklı polimorfik formlarda mevcut olabilir. Yukarıdaki formülde açıkça belirtilmese dahi, bu tür formların bu buluşun kapsamında yer alması amaçlanmaktadır.

Formül I'e sahip bileşiklerin bir kısmı ayrıca tautomerik formlarda mevcut olabilir. Bu tür formların, yukarıdaki formülde açıkça belirtilmese dahi, bu buluşun kapsamında yer alması

amaçlanmaktadır. Tautomerlerin örnekleri arasında keto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) \leftrightarrow enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) tautomerler veya amid ($\text{NHC}=\text{O}$) \leftrightarrow hidroksiimin ($\text{N}=\text{COH}$) tautomerler yer alır. Formül (I) ve bundan sonra gösterilen formüllerin, başka türlü belirtilmedikçe veya gösterilmedikçe, tüm bireysel tautomerleri ve bunların tüm muhtemel karışımlarını temsil etmesi amaçlanmaktadır.

- 5 Buluş ayrıca formül I'e sahip bileşiklerin ön-ilaç formlarını ve bunun çeşitli alt-kapsamları ve alt-gruplarını açıklamaktadır.

Yukarıda belirtilen endikasyonların herhangi birinde aktivite elbette uygun klinik denemelerin özel endikasyon için ilgili sahada ve/veya genelde klinik denemelerin dizaynında uzman bir kişi tarafından bilinen bir şekilde gerçekleştirilmesiyle belirlenebilir.

- 10 Hastalıkları tedavi etmek için, formül I'e sahip bileşikler veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilen tuzları etkili bir günlük dozajda kullanılabilir ve farmasötik bir bileşim formunda uygulanabilir.

- 15 Dolayısıyla, bu buluşun başka bir düzenlemesi, farmasötik olarak kabul edilebilen bir seyreltici veya taşıyıcıyla kombinasyon halinde etkili bir miktarda Formül I'e sahip bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu içeren farmasötik bir bileşimle ilgilidir.

- 20 Buluşa göre farmasötik bir bileşim hazırlamak için, bir veya daha fazla formül I'e sahip bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu, uzman uygulayıcılar tarafından bilinen geleneksel farmasötik bileşi yapma tekniklerine göre farmasötik bir seyreltici veya taşıyıcıyla iyice karıştırılır.

Uygun seyrelticiler ve taşıyıcılar arzu edilen uygulama yoluna bağlı olarak, örneğin, oral, rektal, parenteral veya burun içine gibi geniş bir çeşitlilikte formlar halinde olabilir.

- 25 Buluşa göre bileşikler içeren farmasötik bileşimler, örneğin, ağızdan, parenteral olarak, yani, intravenöz olarak, kas içine veya subkütanöz olarak, intratekal olarak, inhalasyonla veya burun içine uygulanabilir.

Ağızdan uygulama için uygun farmasötik bileşimler katılar veya sıvılar olabilir ve, örneğin, tabletler, haplar, drajeler, jelatin kapsüller, çözeltiler, şuruplar, sakızlar ve benzerleri formunda olabilir.

Bu bağlamda aktif bileşen, bir inert seyreltici veya nişasta veya laktoz gibi toksik olmayan farmasötik olarak kabul edilebilen bir taşıyıcıyla karıştırılabilir. İsteğe bağlı olarak, bu farmasötik bileşimler ayrıca bir bağlayıcı, örneğin mikrokristalize selüloz, kitre sakızı veya jelatin, bir parçalayıcı, örneğin alginik asit, bir kayganlaştırıcı, örneğin magnezyum stearat, 5 bir glidant, örneğin koloidal silikon dioksit, bir tatlandırıcı, örneğin sükroz veya sakarin, veya renklendirici maddeler veya bir aroma maddesi, örneğin nane veya metil salisilat içerebilir.

Buluş ayrıca kontrollü bir şekilde aktif maddeyi salabilen bileşimler üzerinde durmaktadır. Parenteral uygulama için kullanılabilen farmasötik bileşimler genellikle ampüllerde, tek 10 kullanımlık şırıngalar, cam veya plastik flakonlar veya infüzyon kaplarında tutulan sulu veya yağlı çözeltiler veya süspansiyonlar gibi geleneksel formdadır.

Aktif bileşene ilaveten, bu çözeltiler veya süspansiyonlar isteğe bağlı olarak ayrıca bir steril seyreltici, örneğin enjeksiyon için su, bir fizyolojik salin çözeltisi, yağlar, polietilen glikoller, gliserin, propilen glikol veya başka sentetik çözücüler, antibakteriyel maddeler, örneğin 15 benzil alkol, antioksidanlar, örneğin askorbik asit veya sodyum bisülfid, şelatlayıcı maddeler, örneğin etilen diamin-tetra-asetik asit, tamponlar, örneğin asetatlar, sitratlar veya fosfatlar ve ozmolariteyi ayarlamak için maddeler, örneğin sodyum klorür veya dekstroz içerebilir.

Bu farmasötik formlar eczacılar tarafından rutin olarak kullanılan usuller kullanılarak hazırlanır.

20 Farmasötik bileşimlerde aktif bileşen miktarı, geniş bir aralıkta konsantrasyonlar içerisinde yer alabilir ve hastanın cinsiyeti, yaş, ağırlık ve tıbbi durumu gibi çeşitli faktörlere, aynı zamanda uygulama usulüne bağlıdır. Dolayısıyla ağızdan uygulama için bileşimlerde formül I'e sahip bileşik miktarı, bileşimin toplam ağırlığıyla ilgili olarak, en az ağırlıkça %0.5'tir ve ağırlıkça %80'e kadar olabilir.

25 Buluşa uygun olarak ayrıca formül I'e sahip bileşiklerinveya bunların farmasötik olarak kabul edilebilen tuzlarının, tek başına veya başka farmasötik olarak aktif bileşenlerle kombinasyon halinde uygulanabileceği tespit edilmiştir. Buluşa göre bileşiklerle kombinasyon halinde belirtilebilen bu tür ilave bileşiklerin sınırlayıcı olmayan örnekleri

antiviraller, antispastikler (örneğin baklofen), antiemetikler, antimanik ruh halini dengeleyici maddeler, analjezikler (örneğin aspirin, ibuprofen, parasetamol), narkotik analjezikler, topikal anestetikler, opioid analjezikler, lityum tuzlar, antidepresanlar (örneğin mianserin, fluoksetin, trazodon), trisiklik antidepresanlar (örneğin imipramin, desipramin), antikonvülsanlar

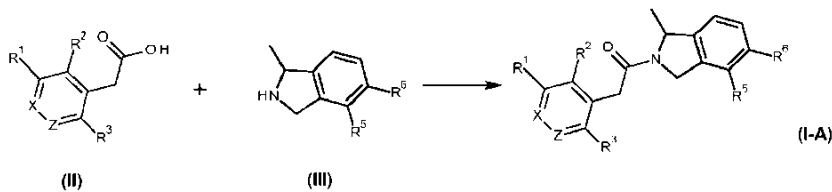
5 (örneğin valproik asit, karbamazepin, fenitoin), antipsikotikler (örneğin risperidon, haloperidol), nöroleptikler, benzodiazepinler (örneğin diazepam, klonazepam), fenotiazinler (örneğin klorpromazin), kalsiyum kanal blokerleri, amfetamin, klonidin, lidokain, meksiletin, kapsaisin, kafein, kuetiapin, serotonin antagonistler, β -blokerler, antiaritmikler, triptanlar, ergot türevleri ve amantadindir.

10 Parenteral uygulama için bileşimlerde, formül I'e sahip mevcut bileşik miktarı, bileşimin toplam ağırlığıyla ilgili olarak en az ağırlıkça % 0.5'tir ve ağırlıkça % 33'e kadar olabilir. Tercih edilen parenteral bileşimler için, dozaj birim, formül I'e sahip bileşiklerin 0.5 mg ila 3000 mg aralığındadır.

15 Günlük doz formül I'e sahip bileşiğin geniş bir aralıkta dozaj birimleri içinde yer alabilir ve genellikle 0.5 ila 3000 mg aralığındadır. Ancak, spesifik dozların, hekimin takdirinde bireysel gereksinimlere bağlı olarak belirli vakalara adapte edilebildiği anlaşılmalıdır.

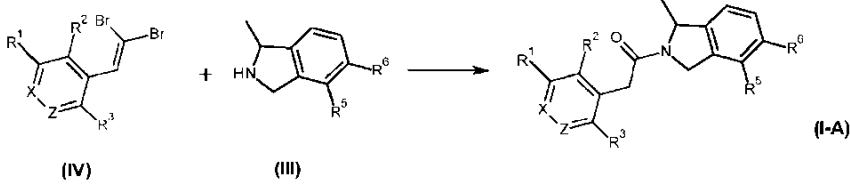
Buluşa göre formül I'e sahip bileşikler, sentetik organik kimya alanında uzman kişi tarafından anlaşıldığı gibi geleneksel usullere benzer şekilde hazırlanabilir.

20 Bir düzenlemeye göre, genel formül I-A'ya sahip birtakım bileşikler, aşağıdaki denkleme göre formül II'nin bir asidinin, formül III'ün bir aminiyle (veya karşılık gelen bir tuzuyla) reaksiyonla hazırlanabilir:



25 Bu reaksiyon, klasik kenetleme maddeleri, örneğin benzotriazolil türevleri (BOP ve benzerleri) veya 1-kloro-*N,N*-2-trimetilpropenilamin (Ghosez reaktif maddesi) veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen başka reaktif maddeler varlığında, bir baz, örneğin trietilamin veya diizopropiletilamin varlığında, 20 ila 60°C arasında değişen bir sıcaklıkta *N,N*-dimetilformamid veya dikorometan gibi bir çözücü içinde gerçekleştirilebilir.

Alternatif olarak, genel formül I-A'ya sahip birtakım bileşikler, aşağıdaki denkleme göre formül IV'e sahip bir dibromovinil türevinin, formül III'e sahip bir aminle (veya karşılık gelen bir tuz) reaksiyonuyla hazırlanabilir:



- 5 Bu reaksiyon, tetrahidrofuran ve su gibi bir polar çözücü karışımında potasyum hidroksit gibi bir baz varlığında 0°C'de gerçekleştirilebilir, bunu 0°C'de hidroklorik asit gibi bir asit ilavesi takip eder.

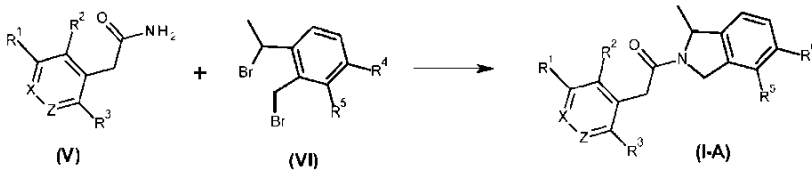
Formül IV'e sahip dibromovinil türevleri, Corey-Fuchs reaktif maddesi (karbon tetrabromür-trifenilfosfin) kullanılarak veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre formül IV'e sahip aldehydlerin olefinasyonu hazırlanabilir.

10

Formül IV'e sahip bileşikler piyasada satılmaktadır veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir procedure göre hazırlanabilir.

Alternatif olarak, genel formül I-A'ya sahip birtakım bileşikler, aşağıdaki denkleme göre formül V'e sahip bir amidin, formül VI'ya sahip bir dibromo türeviyle reaksiyonuyla

15 hazırlanabilir:

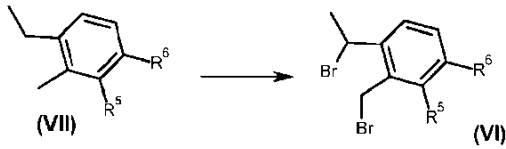


Bu reaksiyon, N,N-dimetilformamid gibi bir polar çözücü içinde sodyum hidrür gibi bir baz varlığında oda sıcaklığında gerçekleştirilebilir.

Amidler V, ya piyasada satılır ya da bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre hazırlanabilir.

20

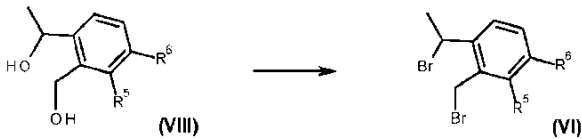
Dibromo türevleri VI, aşağıdaki denkleme göre, formül VII'nin bir türevinin dibrominasyonu hazırlanabilir:



Bu reaksiyon, karbon tetraklorür gibi bir perklorlanmış çözücü içinde benzoil peroksit gibi bir radikal başlatıcı varlığında 70 ila 90°C arasında değişen bir sıcaklıkta N-bromosüksinimid (NBS) gibi bir brom kaynağı kullanılarak gerçekleştirilebilir.

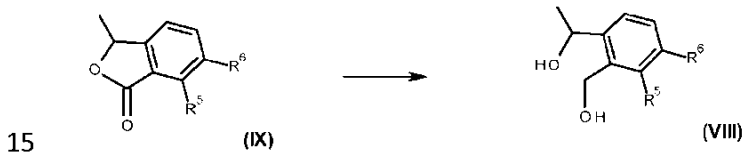
- 5 Formül VII'ye türevler sahip ya piyasada satılır ya da bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre hazırlanabilir.

Alternatif olarak, formül VI'ya sahip bir takım bileşikler aşağıdaki denkleme göre formül VIII'e sahip diolün dibrominasyonu ile hazırlanabilir:



- 10 Bu reaksiyon, dikrometan gibi bir çözücü içinde oda sıcaklığında fosforlu tribromür gibi bir bromla birleştirici madde varlığında veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre gerçekleştirilebilir.

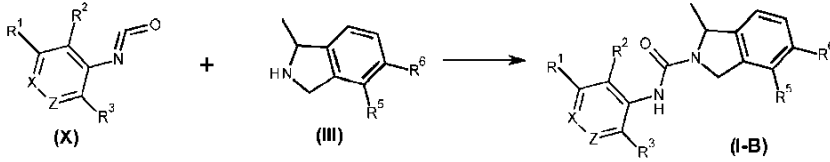
Formül VIII'e sahip türevler aşağıdaki denkleme göre formül IX'a sahip laktonların indirgenmesiyle hazırlanabilir:



Bu reaksiyon, tetrahidrofuran gibi bir polar çözücü içinde lityum borohidür gibi bir indirgeyici madde varlığında 0°C'de veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre gerçekleştirilebilir.

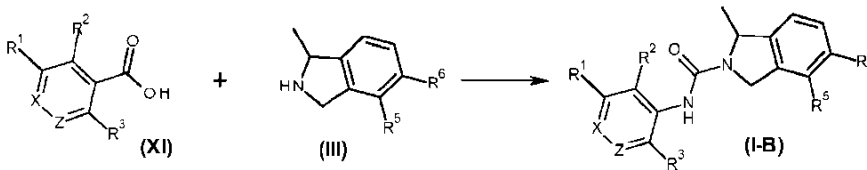
- 20 Formül IX'a sahip türevler ya piyasada satılır ya da bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre hazırlanabilir.

Başka bir düzenlemeye göre, genel formül **I-B**'ye sahip bir takım bileşikler, aşağıdaki denkleme göre, formül **X**'a sahip bir izosiyanatın, formül **III**'e sahip bir aminle (veya karşılık gelen bir tuzla) reaksiyonuyla hazırlanabilir:



- 5 Bu reaksiyon, tetrahidrofuran gibi bir polar çözücü içinde trietilamin gibi bir baz varlığında 60°C'de gerçekleştirilebilir.

Alternatif olarak, formül **I-B**'ye sahip bir takım bileşikler, aşağıdaki denkleme göre, formül **XI**'e sahip bir asidin, formül **III**'e sahip bir aminle (veya karşılık gelen bir tuzla) reaksiyonuyla hazırlanabilir:



10

Bu reaksiyon, 120°C gibi yüksek sıcaklıkta toluen gibi bir aprotik çözücü içinde difenilfosforil azid ve trietilamin varlığında gerçekleştirilebilir.

- Alternatif olarak, genel formül **I**'e sahip bir takım bileşikler, literatürde açıklanan veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen prosedürler kullanılarak genel formül **I**'e sahip
- 15 bileşiklerin önceden bir araya getirilmiş analogları üzerinde fonksiyonel grup dönüşümüyle hazırlanabilir.

- Özellikle, formül **I**'e sahip bileşikler, burada R⁵ (C₁₋₆-alkilsülfonil)amino grubudur, formül **XII**'ye sahip bir ara maddeden başlanarak, burada R⁵ bir halojen, tercihli olarak brom veya iyottur, 140°C gibi yüksek sıcaklıkta, bakır iyodür gibi bir bakır tuzu ve 1,2-
- 20 diaminosikloheksan gibi bir diamin varlığında, N,N-dimetilformamid gibi bir polar çözücü içinde potasyum fosfat gibi bir baz varlığında, (C₁₋₆-alkil)sülfonamidle hazırlanabilir.

Alternatif olarak, formül **I**'e sahip bileşikler, burada R⁵ alkoksikarbonildir, formül **XII**'ye sahip ara maddenin karbonilasyonu, burada R⁵ bir halojen, tercihli olarak brom veya

iyottur, basınç altında bir otoklav içinde gazlı karbon monoksitle, 70 ila 90°C arasında değişen bir sıcaklıkta bir katalizör olarak bir palladyum tuzu ve bir polar çözücü ve bir alkol içinde diizopropiletilamin gibi bir baz varlığında hazırlanabilir.

Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R⁵ hidroksidir, Formül I'e sahip bir bileşiğin reaksiyonuyla hazırlanabilir, burada R⁵ NH₂'dir. Bu reaksiyon, oda sıcaklığında su içinde potasyum bromür ve sodyum nitrit varlığında veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre gerçekleştirilebilir.

Formül I'e sahip bileşik, burada R⁵ NH₂'dir, formül I'e sahip bileşiğin indirgenmesiyle, burada R⁵ bir nitro grubudur, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre hazırlanabilir.

Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R⁵ açilaminodur, Formül I'e sahip bir bileşikten başlanarak, burada R⁵ bir amino grubudur, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen usullere göre hazırlanabilir.

Alternatif olarak, bileşikler I, burada R⁵ -(CH₂)_n-NHR^{5a}, dır, n=1 ve R^{5a} metilsülfonildir, bileşikler XIII'ten başlanarak, burada R⁵ -(CH₂)-NH₂'dir, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir prosedüre göre hazırlanabilir. Bileşik XIII, burada R⁵ -(CH₂)-NH₂'dir, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre, bir ara madde XIV'ten başlanarak, burada R⁵ bir siyanodur, hidrojen basıncı altında Raney®-Nickel gibi bir indirgeyici madde kullanılarak hazırlanabilir. Ara madde XIV, bir ara madde XII'den başlanarak, burada R⁵ bir halojen atomu, tercihli olarak brom veya iyottur, çinko siyanür gibi bir siyanür kaynağı kullanılarak yüksek sıcaklıkta katalizör olarak bir palladyum tuzu varlığında hazırlanabilir.

Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R⁵ -CONR^{5b}R^{5c}, dir, bir ara madde XV'ten başlanarak kenetlenmeyle hazırlanabilir, burada R⁵ bir karboksilik asittir. Ara madde XV, Formül I'e sahip bir bileşikten başlanarak, burada R⁵ alkoksikarbonildir, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen usullere göre hazırlanabilir.

Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R⁵ isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir alkoksi grubudur, formül I'e sahip bileşiklerden başlanarak, burada R⁵ hidroksidir, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen usullere göre hazırlanabilir.

Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R^5 isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir aminosülfonil grubudur, amin türevleriyle, formül XVI'ya sahip bir klorosülfonil ara maddesinin süstitüsyonuyla hazırlanabilir. Formül XVI'ya sahip ara madde formül I'e sahip bir bileşikten başlanarak, burada R^5 bir amino grubudur, düşük sıcaklıkta hidroklorik asit içinde sodyum nitritle muameleyle veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir başka usule göre hazırlanabilir, bunu su içinde tiyonil klorür ve bakır klorür ilavesi takip eder.

Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R^5 hidroksil veya (metoksikarbonil)oksiyle süstitüe edilmiş bir C_{1-4} alkil grubudur, Formül I'e sahip bir bileşikten başlanarak, burada R^5 alkoksikarbonildir, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen usullere göre hazırlanabilir.

Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R^5 $-SO_2R^{5d}$, dir, ve R^{5d} isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir alkil grubudur, bir ara madde XVII'nin, burada R^5 bir sodyum sülfinat tuzudur, dimetilsülfoksit gibi bir polar çözücü içinde bir alkil iyodürle reaksiyonuyla hazırlanabilir. Ara madde XVII, burada R^5 bir sodyum sülfinat tuzudur, ara madde XII'den kenetlenmeyle, burada R^5 bir halojen atomu, tercihli olarak iyot veya bromdur, tetrahidrofuran gibi bir polar çözücü içinde sodyum metabisülfid, tetrabutylamonyum bromür, bir palladyum tuzu, tercihen palladyum (II) asetat, 1,10-fenantrolin ve trifenilfosfin varlığında hazırlanabilir.

Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R^5 $-SO_2R^{5d}$, dir, ve R^{5d} bir C_{1-4} alkildir, bir ara madde XVIII'in oksidasyonu, burada R^5 SR^{5d} dir, R^{5d} yukarıdaki gibi aynı tanıma sahiptir, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre hazırlanabilir. Ara madde XVIII, burada R^5 SR^{5d} , dir, bir ara madde XII'den başlanarak hazırlanabilir, burada R^5 bu sahada uzman kişi tarafından bilinen usullere göre bir halojen atomu, tercihli olarak brom veya iyottur.

Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R^1 bir (alkil)sülfonilaminometildir, Formül I'e sahip bir bileşikten başlanarak, burada R^1 bir hidroksimetildir, bir klorlayıcı maddeyle müteakip muameleyle, oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid gibi bir polar çözücü içinde sodyum hidrür gibi bir baz varlığında veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre hazırlanabilir, bunu alkilsülfonamidle süstitüsyon takip eder.

Formül I'e sahip bileşikler, burada R¹ veya R² hidroksimetildir, Formül I'e sahip bir bileşikten başlanarak, burada R¹ veya R² alkoksikarbonildir, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre hazırlanabilir.

5 Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R⁵ 1H-pirazol-4-il gibi bir heterosiklidir, ara madde **XII**'den bir Suzuki-tipi kenetlenmeyle, burada R² bir halojen atomu, tercihen brom veya iyottur, tetrakis(trifenilfosfin)palladyum(0) gibi karşılık gelen boronik asit ve bir palladyum tuzu varlığında, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen usullere göre hazırlanabilir.

10 Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R⁵ [dimetil(oksido)sülfaniliden]amino gibi bir sülfoksimin grubudur, ara madde **XII**'den kenetlenmeyle, burada R² bir halojen atomu, tercihen iyottur, sezyum karbonat gibi bir baz ve palladyum (II) asetat gibi bir palladyum tuzu ve 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil gibi bir hacimli fosfin ligandı varlığında bu sahada uzman kişi tarafından bilinen usullere göre hazırlanabilir.

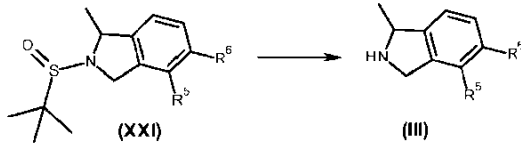
15 Alternatif olarak, formül I'e sahip bileşikler, burada R⁵ 2,2,2-trifloro-1-hidroksietil gibi bir C₁₋₄ alkil grubudur, bir ara madde **XXII**'den başlanarak, burada R⁵ bir aldehid using (triflorometil)trimetilsilandır, 75° C gibi bir yüksek sıcaklıkta N,N-dimetilformamid gibi bir polar çözücü içinde sezyum florür gibi bir florürü zayıf baz varlığında; veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usulle hazırlanabilir.

20 Ara madde **XXII**, burada R⁵ bir aldehiddir, bir ara madde **XII**'nin karbonilasyonu, burada R⁵ bir halojen atomu, tercihen brom veya iyottur, Syngas gibi bir karbon monoksit kaynağı kullanılarak, bu sahada uzman kişi tarafından bilinen usullere göre palladyum (II) asetat gibi bir palladyum tuzu, TMEDA gibi bir diamin ve bir hacimli difosfin varlığında hazırlanabilir.

25 Formül **II**'ye sahip asitler, literatürde açıklanan veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen prosedürler kullanılarak fonksiyonel grup dönüşümüyle hazırlanabilir. Özellikle bunlar, formül **XIX**'a sahip karşılık gelen siyanürlerin veya formül **XX**'ye sahip alkil esterlerin hidroliziyle hazırlanabilir. Siyanürler veya alkil esterler klasik literatürde açıklanan veya bu sahada uzman kişi tarafından bilinen prosedürlere göre hazırlanabilir.

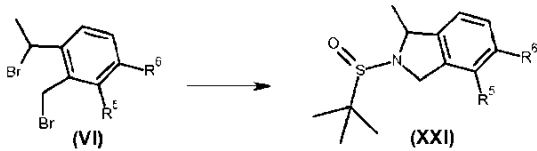
Formül **III**'e sahip aminler ya piyasada satılır ya da bu sahada uzman kişi tarafından bilinen herhangi bir usule göre hazırlanabilir.

Özellikle, formül **III**'e sahip aminler, aşağıdaki denkleme göre, bir tert-butilsülfinil ara maddesi **XXI**'in koruyucu grubunun uzaklaştırılmasıyla hazırlanabilir:



5 Bu reaksiyon, etanol gibi bir protik çözücü içinde, hidroklorik asit gibi bir asit varlığında oda sıcaklığında gerçekleştirilebilir.

Formül **XXI**'e sahip ara maddeler, aşağıdaki denkleme göre formül **VI**'ya sahip bir ara maddenin siklizasyonu ile hazırlanabilir:



10 Bu reaksiyon, 0 ila 10°C arasında değişen bir sıcaklıkta N,N-dimetilformamid gibi bir polar çözücü içinde, tert-butilsülfinamid varlığında, sodyum hidrür gibi bir baz varlığında gerçekleştirilebilir.

ÖRNEKLER

Aşağıdaki örnekler, formül (I) ile kapsanan bileşiklerin nasıl sentezlenebileceğini göstermektedir. Hava-veya neme-duyarlı reaktif maddeler içeren tüm reaksiyonlar, 15 kurutulmuş çözücüler ve cam eşya kullanılarak bir azot veya argon atmosferi altında gerçekleştirildi. Mikrodalga irradasyonu gerektiren deneyler, işlemci yazılımın 2.0 versiyonuyla geliştirilmiş bir Biotage Initiator Sixty mikrodalga fırını üzerinde gerçekleştirildi. Deneyler, gereken sıcaklığa mümkün olduğunca çabuk ulaşacak şekilde (azami irradasyon gücü: 400 W, hiç harici soğutma yok) yürütülür. Ticari çözücüler ve 20 reaktif maddeler genellikle uygun olduğunda susuz çözücüler (genellikle Aldrich Chemical Company'den Sure-Seal™ ürünleri veya ACROS Organics'ten AcroSeal™) dahil olmak üzere daha fazla saflaştırma olmadan kullanıldı. Genelde reaksiyonları, ince tabaka kromatografisi, HPLC veya kütle spektrometrisi analizleri takip etti.

HPLC analizleri, bir Waters XBridge MS C18, 5 pm, 150 X 4. 6 mm kolonu ile birleştirilmiş bir Agilent 1100 serisi HPLC sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Gradyan %100 çözücü A (su/ACN/amonyum format çözeltisi 85/5/10 (h/h/h)) ile %100 çözücü B (su/ACN/amonyum format çözeltisi 5/85/10 (h/h/h)) arasında %100 B'de 5 dakikalık bir beklemeyle 6 dakikada çalışır. Akış hızı, 6 dakika boyunca 8 mL/dakikaya ayarlandı, ardından 2 dakika boyunca 3 mL/dakikada arttırıldı, 3 dakika boyunca 3 mL/dakikada tutuldu. 1/25'lik bir bölünme, API kaynağından hemen önce kullanılır. Kromatografi 45 °C'de gerçekleştirilir. Amonyum format çözeltisi (pH~8.5), su (1 L) içinde amonyum formatın (630 mg) çözündürülmesiyle ve amonyum hidroksit %30 (500 µL) ilavesiyle hazırlanır.

10 LC-MS modunda kütle spektrometrik ölçümler aşağıdaki gibi gerçekleştirildi:

- *asidik elüsyon için, analizler aşağıdakiler kullanılarak gerçekleştirildi:*

- *Usul A* = bir QDA Waters basit kuadrupol kütle spektrometresi, LC-MS analizi için kullanılır. Bu spektrometre, bir ESI kaynağı ve diyotlu dizilim detektörüyle bir UPLC Acquity Hclass (210 ila 400 nm) ile donatılır. Veriler, bir asidik elüsyonla pozitif modda m/z 50 ila 1000'den bir tam MS taramasında elde edilir. Ters faz ayrılması, 45 °C'de asidik elüsyon için bir Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µm (2.1 x 50 mm) kolonu üzerinde gerçekleştirilir. Gradyan elüsyonu Su (çözücü A), ACN (çözücü B), Su/ACN/Formik Asit %0.5 (çözücü C) ile yapılır. HPLC akış hızı: 0.6 ml/dakika ila 0.7 mL/dakika, enjeksiyon hacmi: 1 µL. MS içinde tam akış.
- *Usul B* = bir SQD Waters tekli kuadrupol kütle spektrometresi, LC-MS analizi için kullanılır. Bu spektrometre, bir ESI kaynağı ve diyotlu dizilim detektörüyle (210 ila 400 nm) bir UPLC Waters ile donatılır.

MS parametreleri: ESI kapiler voltaj 3.0 kV. Koni ve Ekstraktör voltaj 25 ve 2 V, sırasıyla. Kaynak blok sıcaklığı 130 °C. Desolvasyon sıcaklığı 370 °C. Koni gaz akışı 120 L/h (Azot), Desolvasyon Gaz akışı 800 L/h. Çoğaltıcı voltaj 470 V. Veriler, pozitif ve negatif modda m/z 50 ila 750'den bir tam MS taramasından edinilir.

LC parametreleri: Ters faz ayrılması, 45°C'de on bir Acquity UPLC HSS T3 C18 kolonu (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) üzerinde gerçekleştirilir. Gradyan elüsyonu, ACN/su 5/95 (pH~3) (çözücü A1), Formik Asit 0.375 mL/L ACN (çözücü B1) içinde Formik

Asit 0.5 mL/L ile yapılır. HPLC akış hızı: 0.4 mL/dakika ila 0.5 mL/dakika, enjeksiyon hacmi: 0.4 µL. MS'de tam akış.

- *bazik elüsyon için, analizler aşağıdakiler kullanılarak gerçekleştirildi:*
 - *Usul C* = bir QM Waters üçlü kuadrupol kütle spektrometresi, LC-MS analizi için kullanılır. Bu spektrometre, bir ESI kaynağı ve diyotlu dizilim detektörüyle (210 ila 400 nm) bir HPLC Waters 2795 kuaterner pompasıyla donatılır.

MS parametreleri: ESI kapiler voltaj 2.8 kV, Koni ve Ekstraktör voltaj 30 ve 2 V, sırasıyla, Kaynak blok sıcaklığı 120 °C, Desolvasyon sıcaklığı 320°C, Koni gaz akışı 120 L/h (Azot), Desolvasyon Gaz akışı 550 L/h. Çoğaltıcı voltaj 600 V. Veriler, m/z 50 ila 750 arasında bir asidik elüsyonla pozitif modda ve bir bazik elüsyonla hem pozitif hem negatif modlarda bir tam MS taramasında edinilir.

LC parametreleri: Ters faz ayrılması, bazik elüsyon için bir Waters XBridge MS C18 kolonu (3.5 µm, 100 x 4.6 mm) üzerinde 45 °C'de gerçekleştirilir. Gradyan elüsyonu, su 630 mg/L + 500 µL/L NH₄OH %30 (çözücü D) (pH~8.5) içinde Su (çözücü A), ACN (çözücü B), Amonyum Formatla yapılır. HPLC akış hızı: 8 ml/dakika ila 3 mL/dakika, enjeksiyon hacmi: 5 µL. Bölme oranı +/- 150 µL'de MS'ye ayarlanır.

GC-MS (100-250 °C, 75 °C/dakika, He, EI-pozitif)

Birtakım reaksiyon karışımları Isolute ayırıcı faz kartuşları (Biotage'dan) veya Yakala ve Sal SPE (Katı Faz Ekstraksiyonu) kartuşları kullanılarak muamele edilebilecektir. Ham malzemeler, normal faz kromatografisi, (asidik veya bazik) ters faz kromatografisi, kiral ayırma veya yeniden kristalleşmeyle saflaştırılabilecektir.

Normal faz kromatografisi, silika jel kolonları (100:200 ağ silika jel veya Interchim'den Puriflash®-50SIHC-JP kolonları) kullanılarak gerçekleştirildi.

25 Preparatif ters faz kromatografisi aşağıdaki gibi gerçekleştirildi:

- bir SQD veya QM Waters üçlü kuadrupol kütle spektrometresinin kullanıldığı LC-MS saflaştırması (**Bazik mod, LC-MS prep**) LC-MS saflaştırması için kullanılır. Bu

spektrometre, bir ESI kaynağı ve diyotlu dizilim detektörüyle (210 ila 400 nm) bir Prep LC controller Waters kuaterner pompayla donatılır.

MS parametreleri: ESI kapiler voltaj 3 kV. Koni ve Ekstraktör voltaj 10. Kaynak blok sıcaklığı 120 °C. Desolvasyon sıcaklığı 300 °C. Koni gaz akışı 30 L/h (Azot),
5 Desolvasyon Gaz akışı 650 L/h. Veriler, bir asidik veya bir bazik elüsyonla pozitif modda m/z 100 ila 700 arasında bir tam MS taramasında edinilir.

LC parametreleri: Ters faz ayrılması, oda sıcaklığında on asidik elüsyon için bir Sunfire prep OBD C18 kolonu (5 µm, 30 x 50 mm), bazik elüsyon için bir XBridge prep OBD C18 kolonu (5 µm, 30 x 50 mm) üzerinde gerçekleştirilir. Gradyan elüsyonu, su 8 g/L + 500 µL/L NH₄OH %30 (çözücü D) (pH~8.5) içinde Su (çözücü A), ACN (çözücü B), Su/ACN/TFA : 49.5/49.5/1, h/h/h (çözücü C) (pH~1),
10 Amonyum bikarbonatla yapılır. HPLC akış hızı: 35 mL/dakika ila 60 mL/dakika, enjeksiyon hacmi: 1 mL. Bölme oranı, +/- 1/6000'de MS'ye ayarlanır.

- Standart asidik veya bazik ters faz kromatografisi (**Asidik veya bazik mod, standart LC**) asidik veya nötr elüsyon için bir Kromasil C18 kolonu (10µm, 8 x 19 cm) ve bazik elüsyon için bir Kromasil Eternity veya Eternity XT kolonu (10µm, 8 x 14 cm) üzerinde oda sıcaklığında gerçekleştirilir. Gradyan elüsyonu, Su (çözücü A), ACN (çözücü B), Su/TFA : 98/2 h/h (pH~1) veya : su/NH₄OH 99.5/0.5 h/h (pH~10) (çözücü C) ile yapılır.

20 Asidik "40-70" gradyan programı

Zaman (dakika)	A (%)	B (%)	C (%)	Akış (mL/dakika)
0	55	40	5	180
4	55	40	5	180
14	25	70	5	180
14.2	0	95	5	180
20	0	95	5	180
20.1	55	40	5	180

Zaman (dakika)	A (%)	B (%)	C (%)	Akış (mL/dakika)
25	55	40	5	180

Bazik "20-50" gradyan programı

Zaman (dakika)	A (%)	B (%)	C (%)	Akış (mL/dakika)
0	75	20	5	180
4	75	20	5	180
14	45	50	5	180
14.2	0	95	5	180
20	0	95	5	180
20.1	75	20	5	180
25	75	20	5	180

Farklı analitik koşullar kullanılırsa, LC-MS verileri için farklı tutma sürelerinin (RT) elde edilebileceği bu sahada uzman biri için aşikar olacaktır.

- 5 Preparatif Kiral Kromatografik ayırmalar, 360 mL/dakikada düşük alkoller ve C5 ila C8 doğrusal, dallanmış veya siklik alkanların çeşitli karışımlarıyla sıvı faz kromatografisi veya süperkritik sıvı kromatografisi (SFC) cihazları kullanılarak gerçekleştirildi. Çözücü karışımları, aynı zamanda kolonlar, tek tek prosedürlerde açıklanmaktadır.

Ürünler genellikle nihai analizler ve biyolojik teste tabi tutulmadan önce vakum altında kurutuldu.

- 10 NMR spektrasi, XWIN NMR 3. 5 yazılım ve bir 5 mm ters ¹H/BB prob kafasının çalıştığı bir Linux iş istasyonu ile uydurulmuş bir BRUKER AVANCE 400 MHz NMR Spektrometresi üzerine, veya XWIN NMR 2.6 yazılım ve bir 5 mm ters geometri ¹H/¹³C/¹⁹F üçlü prob kafasının çalıştığı bir SG Fuel ile uydurulmuş BRUKER DRX 400 NMR üzerine kaydedildi.
- 15 Bileşik, d₆-dimetilsülfoksit (veya d₃-kloroform) çözeltisi içinde 300 K'lik bir prob sıcaklığında ve 10 mg/mL'lik bir konsantrasyonda çalışıldı. Cihaz, döteryum d₆-

dimetilsülfoksit (veya d₃-kloroform) sinyali üzerinde kilitlendi. Kimyasal kaymalar, iç standart olarak alınan TMS'den (tetrametilsilan) aşağı alan ppm olarak verilir.

Kısaltmalar

ACN: Asetonitril

5 AcOH: Asetik asit

BINAP: (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

BOP: (Benzotriazol-1-iloksi)tris(dimetilamino)fosfonyum heksaflorofosfat

*t*BuONO: tert-butil nitrit

DCM: Dikorometan

10 DIPEA: Diizopropiletilamin

DMAP: 4-(Dimetilamino)piridin

DMF: *N,N*-Dimetilformamid

DMSO: Dimetilsülfoksit

ES⁺: Elektrosprey Pozitif İyonizasyon

15 EtOH : Etanol

Et₂O: Dietil eter

EtOAc: Etil asetat

h: Saat

HCl: Hidroklorik asit

20 K₂CO₃: Potasyum karbonat

LC: Sıvı Kromatografisi

LCMS: Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometrisi

MeOH: Metanol

MgSO₄: Magnesium sülfat

dk.: dakika

5 NaOH: Sodyum hidroksit

Na₂SO₄: Sodyum sülfat

NBS: N-bromosüksinimid

NMR: Nükleer manyetik rezonans

PdCl₂(dppf): [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrosen]dikoropalladyum(II)

10 Pd₂(dba)₃: Tris(dibenzilidenaseton)dipalladyum(0)

*i*PrOH: izopropanol

PTSA: p-toluensülfonik asit

rt: oda sıcaklığı

TEA: Trietil amin

15 TFA: Trifloroasetik asit

THF: Tetrahidrofur

TLC: İnce Tabaka Kromatografisi

cAMP: siklik adenosinmonofosfat

%20/%50 azami yanıt üreten EC_{20/50}: konsantrasyonu

20 Erel: nispi tesir

HEPES: 4-(2-hidroksietil)-1-piperazinetansülfonik asit

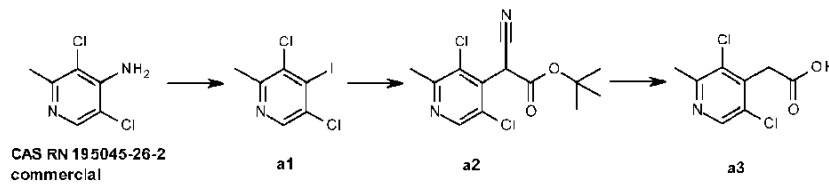
HTRF: homojen zaman çözümlü floresan

IBMX: 3-İzobutil-1-metilksantin

ARA MADDELER

5 A. Formül II'ye sahip asitlerin sentezi.

A.1. (3,5-dikoro-2-metilpiridin-4-il)asetik asit a3 sentezi.



A.1.1. 3,5-dikoro-4-iyodo-2-metilpiridin a1 sentezi.

ACN (100 mL) içinde bir CuI (4.3 g, 22.7 mmol) çözeltisine 50 °C'de *t*BuONO (6.8 mL, 56.8 mmol) ilave edildi ve karışım aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldı. 3,5-Dikoro-2-metilpiridin-4-amin (ticari, 2 g, 11.4 mmol) 50 °C'de ilave edildi ve reaksiyon karışımı 50 °C'den 80 °C'ye 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon karışımı indirgenmiş basınç altında konsantre edildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik tabaka, suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. 22 g 3,5-dikoro-4-iyodo-2-metilpiridin **a1**'i sunmak için kalıntı, eluent olarak heksan içinde %10 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %68.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

A.1.2. tert-butil siyano(3,5-dikoro-2-metilpiridin-4-il)asetat a2 sentezi.

DMF içinde (64 mL) bir 3,5-dikoro-4-iyodo-2-metilpiridin **a1** (2 g, 6.9 mmol) çözeltisine *tert*-butil 2-siyanoasetat (1.9 mL, 13.9 mmol), CuI (0.39 g, 2.07 mmol) ve K₂CO₃ (3.8 g, 27.6 mmol) ilave edildi. Karışım 120 °C'de 12 saat ısıtıldı, ardından indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Kalıntı suyla seyreltildi ve sulu tabaka EtOAc içinde ekstrakte edildi.

Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. 1.38 g tert-butil siyano(3,5-dikoro-2-metilpiridin-4-il)asetat **a2**'yi sunmak için kalıntı eluent olarak heksan içinde %15 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %66.

5 LCMS: 301 (M+H)⁺.

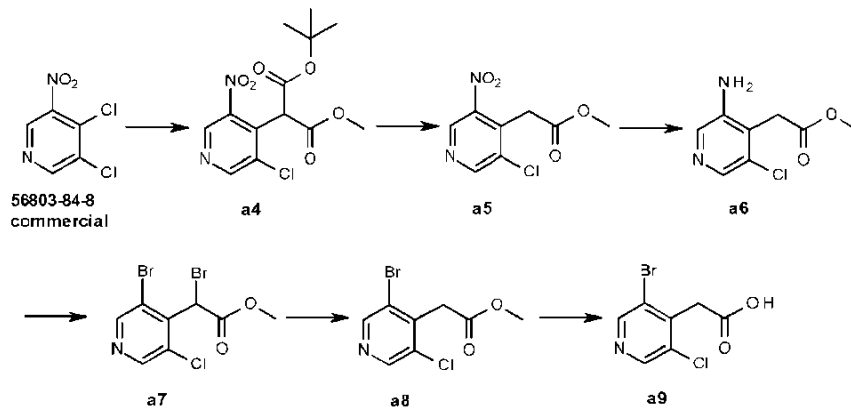
A.1.3. (3,5-dikoro-2-metilpiridin-4-il)asetik asit **a3** sentezi.

HCl'nin bir 6N sulu çözeltisi içinde (20 mL) bir tert-butil siyano(3,5-dikoro-2-metilpiridin-4-il)asetat **a2** (1.9 g, 6.33 mmol) çözeltisi 95 °C'de 12 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Kalıntı suyla seyreltildi ve sulu tabaka EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Kalıntı, 0.7 g (3,5-dikoro-2-metilpiridin-4-il)asetik asit **a3**'ü sunmak için eluent olarak DCM içinde %5 MeOH kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %52.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.54 - 2.75 (m, 3H).

15 A.2. (3-bromo-5-kloropiridin-4-il)asetik asit **a9** sentezi.



A.2.1. tert-butil metil (3-kloro-5-nitropiridin-4-il)propandioat **a4** sentezi.

DMF içinde (40 mL) bir NaH (mineral yağ içinde %60, 1.33 g, 33.42 mmol) çözeltisine 0 °C'de tert-butil metil malonat (5.65 mL, 33.42 mmol) DMF içinde (10 mL) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı, ardından 3,4-dikoro-5- DMF

içinde (10 mL) nitropiridin (ticari, 4.3 g, 22.28 mmol) 0 °C'de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı, ardından HCl'nin bir 2N sulu çözeltisiyle pH 3'e asitleştirildi. Reaksiyon karışımı buz suya akıtıldı ve bileşik Et₂O içinde ekstrakte edildi. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. 3.83 g tert-butil metil (3-kloro-5-nitropiridin-4-il)propandioat **a4**'ü soluk sarı katı olarak sunmak için kalıntı heksan içinde %20 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %52.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 5.37 - 5.51 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

A.2.2. metil (3-kloro-5-nitropiridin-4-il)asetat **a5** sentezi.

TFA (27 mL), DCM içinde (200 mL) bir tert-butil metil (3-kloro-5-nitropiridin-4-il)propandioat **a4** (11.5 g, 34.84 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat geri akıtıldı ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Kalıntı DCM içinde çözündürüldü ve sodyum bikarbonatın bir sulu doymuş çözeltisiyle yıkandı. bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 7.9 g ham metil (3-kloro-5-nitropiridin-4-il)asetat **a5**'i sunmak için organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %98 (ham).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 - 9.21 (m, 1H), 8.74 - 8.98 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.64 - 3.83 (m, 3H).

A.2.3. metil (3-amino-5-kloropiridin-4-il)asetat **a6** sentezi.

MeOH (125 mL) içinde bir metil (3-kloro-5-nitropiridin-4-il)asetat **a5** (1 g, 4.33 mmol) çözeltisine, demir tozu (3.63 g, 65 mmol) ve amonyum klorür (3.47 g, 65 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat geri akıtıldı, Celite® ile süzüldü ve süzüntü indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Kalıntı su içinde çözündürüldü ve bileşik EtOAc içinde ekstrakte edildi. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 0.53 g metil (3-amino-5-kloropiridin-4-il)asetat **a6**'yı beyaz bir katı olarak sunmak

için kalıntı, eluent olarak DCM içinde %5 MeOH kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %61.

LCMS: 201 (M+H)⁺.

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).

A.2.4. metil bromo(3-bromo-5-kloropiridin-4-il)asetat a7 sentezi.

ACN (15 mL) içinde bir CuBr₂ (1.11 g, 4.98 mmol) çözeltisine 50 °C'de *t*BuONO (1.5 mL, 12.45 mmol) ilave edildi ve karışım 80 °C'de 30 dakika karıştırıldı. Bir katı bileşik olarak metil (3-amino-5-kloropiridin-4-il)asetat a6 (0.5 g, 2.49 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 10 karışımı 1 saat daha geri akıtıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtıldı, EtOAc ile seyreltildi ve Celite® ile süzüldü. Süzüntü indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Kalıntı EtOAc ile alındı ve sodyum bikarbonatın bir sulu doymuş çözeltisiyle yıkandı. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 0.57 g metil bromo(3-bromo-5-kloropiridin-4-il)asetat a7'yi bir yapış yapış katı olarak sunmak 15 için kalıntı kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %68.

LCMS: 344 (M+H)⁺.

A.2.5. metil (3-bromo-5-kloropiridin-4-il)asetat a8 sentezi.

MeOH içinde (50 mL) bir metil bromo(3-bromo-5-kloropiridin-4-il)asetat a7 (2.1 g, 6.11 20 mmol) çözeltisine, oda sıcaklığında indiyum metal (1.75 g, 15.28 mmol) ve AcOH (3.5 mL, 61.11 mmol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Kalıntı EtOAc ile seyreltildi ve sodyum bikarbonatın bir sulu doymuş çözeltisiyle yıkandı. Bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 1.6 g ham metil (3-bromo-5-kloropiridin-4-il)asetat a8'i soluk sarı yağ 25 olarak sunmak için organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %99 (ham).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.62 - 3.72 (m, 3H).

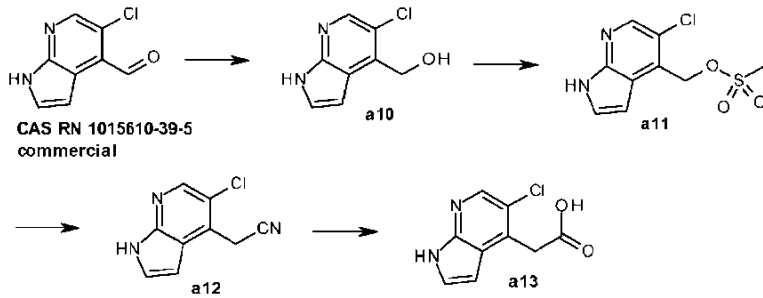
A.2.6. (3-bromo-5-kloropiridin-4-il)asetik asit **a9** sentezi.

MeOH içinde (50 mL) bir metil (3-bromo-5-kloropiridin-4-il)asetat **a8** (1.6 g, 6.04 mmol) 5 çözeltilisine, su (15 mL) içinde bir NaOH (1 g, 24.2 mmol) çözeltisi 0 °C'de ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı, ardından amonyum klorürle (2.66 g) sönümlendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Kalıntı, suyla alındı ve pH 5-6'ya ayarlandı. Bileşik, DCM içinde bir %5 MeOH çözeltisiyle ekstrakte edildi. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 1.1 g (3-bromo-5- 10 kloropiridin-4-il)asetik asit **a9**'u soluk sarı katı olarak sunmak için kalıntı, eluent olarak DCM içinde %5 MeOH kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %73.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.98 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 - 8.68 (m, 1H), 3.95 (s, 2H).

15 A.3. (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)asetik asit **a13** sentezi.



A.3.1. (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanol **a10** sentezi.

5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-karbaldehid (ticari, 450 mg, 2.49 mmol), MeOH (15 mL) ve THF (15 mL) içinde 0 °C'de çözüldürüldü. Sodyum borohidür (189 mg, 4.98 mmol) 20 ilave edildi. Karışım 0 °C'de karıştırıldı ve oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı bir Yakala ve Sal asidik kolonu (5 g) üzerine akıtıldı. Bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 474 mg ham (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanol **a10**'u sunmak için ürün, MeOH içinde (20 mL) amonyağın bir 1M çözeltisiyle salındı ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %104 (ham).

LCMS (ES⁺) 183/185 (M+H)⁺.

A.3.2. (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil metansülfonate a11 sentezi.

DCM içinde (27 mL) bir (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanol **a10** (475 mg, 2.60 mmol) çözeltisine 0 °C'de DIPEA (925 µL, 5.20 mmol) ve metansülfonil klorür (300 µL, 3.90 mmol) ilave edildi. Karışım karıştırıldı ve oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı. Bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 678 mg ham (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil metansülfonat **a11**'i sarı bir yağ olarak sunmak için reaksiyon karışımı vakum altında konsantre edildi.

10 A.3.3. (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)asetonitril a12 sentezi.

Ham (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil metansülfonat **a11** (678 mg, 2.60 mmol) DMSO içinde (9 mL) oda sıcaklığında çözündürüldü. Sodyum siyanür (255 mg, 5.20 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, NaHCO₃'ün bir sulu doymuş çözeltisiyle sönmüldü, ardından EtOAc ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka tuzlu suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 112 mg (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)asetonitril **a12**'yi sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (bazik mod, standart LC) saflaştırıldı.

Verim: %22.

LCMS (ES⁺) 192/194 (M+H)⁺.

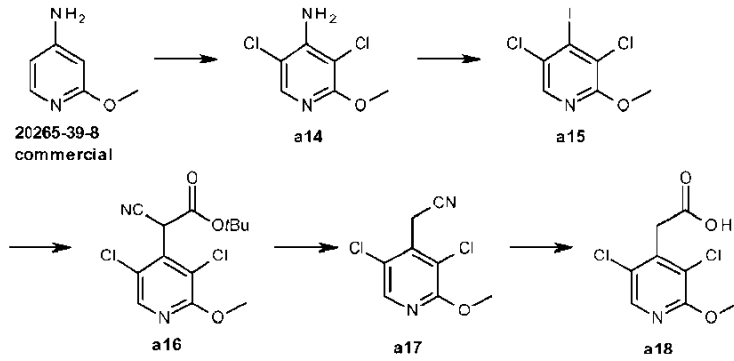
20 A.3.4. (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)asetik asit a13 sentezi.

(5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)asetonitril **a12** (112 mg, 0.59 mmol) bir su (2 mL) ve konsantre sülfürik asit (2 mL) karışımı içinde çözündürüldü. Karışım 110 °C'de 1 saat karıştırıldı, ardından oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı ve NaOH'nin bir 1N sulu çözeltisiyle nötrale edildi. Reaksiyon karışımı süzüldü ve EtOH ilave edildi. Bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 121 mg (5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)asetik asit **a13**'ü grimsi beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı çözelti tekrar süzüldü, ardından vakum altında konsantre edildi.

Verim: %98 (ham).

LCMS (ES⁺) 210/212 (M+H)⁺.

A.4. (3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)asetik asit **a18** sentezi.



5 A.4.1. 3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-amin **a14** sentezi.

ACN (1 L) içinde bir 2-metoksipiridin-4-amin (ticari, 30 g, 241.6 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında, N-klorosüksinimid (129 g, 966.6 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildi.

Karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı, ardından vakum altında konsantre edildi ve K₂CO₃'ün (500 mL) bir %20 sulu çözeltisiyle alındı. Bileşik EtOAc ile ekstrakte edildi.

- 10 Organik tabaka tuzlu suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 35.1 g 3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-amin **a14**'ü sunmak için kalıntı, eluent olarak heksan içinde %50 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %75.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 - 7.91 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.80 - 3.97 (m, 3H).

15 A.4.2. 3,5-dikoro-4-iyodo-2-metoksipiridin **a15** sentezi.

ACN içinde (1 L) bir CuI (59 g, 311 mmol,) çözeltisine 50 °C'de *t*-BuONO (93 mL, 777 mmol) damla damla ilave edildi. Karışım 80 °C'de 30 dakika ısıtıldı, ardından ACN içinde (500 mL) bir 3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-amin **a14** (30 g, 155 mmol) çözeltisine porsiyonlar halinde (azot gaz gelişimi gözlemlendi) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80 °C'de

- 20 2 saat karıştırıldı, ardından vakum altında konsantre edildi. Kalıntı EtOAc (100 mL) ve heksan (2 L) ile alındı. 34.9 g 3,5-dikoro-4-iyodo-2-metoksipiridin **a15**'i soluk sarı bir katı

olarak sunmak için elde edilen süspansiyon, bir kısa silika yatağından geçirildi ve süzüntü vakum altında konsantre edildi.

Verim: %74.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 - 8.34 (m, 1H), 3.87 - 4.00 (m, 3H).

5 A.4.3. tert-butil siyano(3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)asetat a16 sentezi.

DMF içinde (160 mL) bir 3,5-dikoro-4-iyodo-2-metoksipiridin **a15** (10 g, 32.9 mmol), tert-butil 2-siyanoasetat (9.4 ml, 65.8 mmol), sezyum karbonat (42.9 g, 131.6 mmol) çözeltisine CuI (0.63 g, 3.29 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 100 °C'de 3 saat karıştırıldı, ardından buz su üzerine akıtıldı ve HCl'nin bir 6N sulu çözeltisiyle nötralize edildi. Bileşik EtOAc içinde ekstrakte edildi. Organik tabaka tuzlu suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 6.7 g tert-butil siyano(3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)asetat **a16**'yı sunmak için kalıntı, eluent olarak heksan içinde %20 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %64.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 - 8.53 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.92 - 4.07 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

A.4.4. (3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)asetonitril a17 sentezi.

DCM içinde (500 mL) bir tert-butil siyano(3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)asetat **a16** (20 g, 63.05 mmol) çözeltisine, TFA (80 mL) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat geri akıtıldı, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi ve kalıntı sodyum bikarbonatın bir sulu doymuş çözeltisi ile nötralize edildi. Bileşik EtOAc içinde ekstrakte edildi. Bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 13.5 g (3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)asetonitril **a17**'yi sarı katı olarak sunmak için organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

25 Verim: %98 (ham).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 - 8.47 (m, 1H), 4.19 - 4.30 (m, 2H), 3.86 - 4.06 (m, 3H).

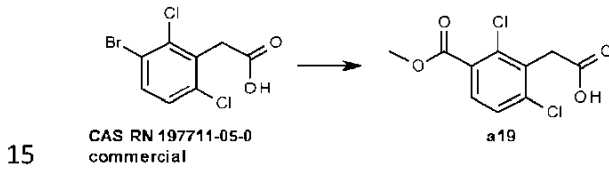
A.4.5. (3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)asetik asit **a18** sentezi.

NaOH'nin bir 10N sulu çözeltisi (93.5 mL, 933 mmol), EtOH içinde (300 mL) bir (3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)asetonitril **a17** (13.5 g, 62 mmol) çözeltisine ilave edildi ve karışım 12 saat geri akıtıldı. Reaksiyon karışımı suyla seyreltildi ve amonyum klorür (60 g) ilave edildi. Çözücü vakum altında konsantre edildi ve sulu tabaka, HCl'nin bir 6N sulu çözeltisiyle pH 5'e asitleştirildi. Bileşik, DCM içinde %5 MeOH ile ekstrakte edildi. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 5 g (3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)asetik asit **a17**'yi grimsi beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı, eluent olarak DCM içinde %5 MeOH kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %34.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 - 8.18 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 3.02 Hz, 3H), 3.26 - 3.42 (m, 2H).

A.5. [2,6-dikoro-3-(metoksikarbonil)fenil]asetik asit **a19** sentezi.

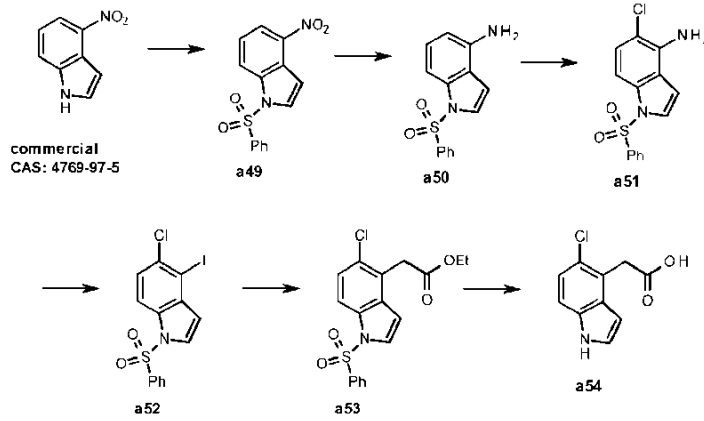


MeOH içinde (100 mL) bir (3-bromo-2,6-diklorofenil)asetik asit (ticari, 2.3 g, 8.1 mmol) çözeltisine TEA (1.6 g, 16.24 mmol) ve PdCl₂(dppf) (0.59 g, 0.81 mmol) ilave edildi. Karışım 120 °C'de karbon monoksit atmosferi altında 8 saat ısıtıldı, ardından vakum altında konsantre edildi. 1.5 g [2,6-dikoro-3-(metoksikarbonil)fenil]asetik asit **a19**'u sunmak için kalıntı, eluent olarak heksan içinde %40 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %70.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 7.78-7.59 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.87 (s, 3H).

25 A.6. 2-(5-kloro-1H-indol-4-il)asetik asit **a54** sentezi.



A.6.1. 1-(benzenesulfonyl)-4-nitro-indole a49 sentezi.

ACN içinde (250 mL) bir 4-nitro-1H-indol (25 g, 154.32 mmol) çözeltisine, DIPEA (29.5 mL, 169.75 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'ye soğutuldu ve

- 5 benzenesulfonyl klorür (23 mL, 185.18 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 80 °C'de 3 saat ısıtıldı. Tamamlandıktan sonra, reaksiyon, sodyum bikarbonatın bir sulu doymuş çözeltisiyle söndüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi. 34.95 g 1-(benzenesulfonyl)-4-nitro-indol a49'u sunmak için organik tabaka ayrıldı, suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

- 10 Verim: %97 (ham).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 - 8.39 (m, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 3H), 7.38 - 7.26 (m, 1H).

A.6.2. 1-(benzenesulfonyl)indol-4-amin a50 sentezi.

MeOH içinde (250 mL) bir karıştırılmış 1-(benzenesulfonyl)-4-nitro-indol a49 (25 g, 82.78 mmol) çözeltisine, Fe (69.53 g, 1241.72 mmol) ve NH₄Cl (67.05 g, 1241.72 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 15 saat geri akışa ısıtıldı. Tamamlandıktan sonra, reaksiyon Celite® ile süzüldü ve süzüntü indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. 7 g 1-(benzenesulfonyl)indol-4-amin a50'yi sunmak için ham ürün, eluent olarak *n*-heksan içinde %10 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

- 20 Verim: %31

LCMS (ES⁺): 273 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.72 - 7.49 (m, 4H), 7.14 - 6.91 (m, 3H), 6.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H).

A.6.3. 1-(benzensülfonil)-5-kloro-indol-4-amin a51 sentezi.

DCM içinde (300 mL) bir karıştırılmış 1-(benzensülfonil)indol-4-amin **a50** (35.36 g, 130 mmol) çözeltisine 0 °C'de, DCM içinde (100 mL) bir *N*-klorosüksinimid (17.29 g, 130 mmol) çözeltisi ilave edildi. Karışım aynı sıcaklıkta 1 saat, ardından oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Tamamlandıktan sonra, reaksiyon karışımı, sodyum bikarbonatın bir sulu doymuş çözeltisiyle sönümlendi ve DCM ile ekstrakte edildi. Organik tabaka ayrıldı, suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 14.8 g 1-(benzensülfonil)-5-kloro-indol-4-amin **a51**'i sunmak için ham ürün eluent olarak heksan içinde %10 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı,

Verim: %37

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.76 - 7.54 (m, 4H), 7.09 (dd, J = 17.3, 3.3 Hz, 3H), 5.82 (s, 2H).

15 A.6.4. 1-(benzensülfonil)-5-kloro-4-iyodo-indol a52 sentezi.

HCl'nin bir 12N sulu çözeltisi (414 mL) içinde bir 1-(benzensülfonil)-5-kloro-indol-4-amin **a51** (13.8 g, 45.09 mmol) çözeltisine 0 °C'de, su (70 mL) içinde bir NaNO₂ (7.77 g, 112.74 mmol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışım 30 dakika aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Su içinde (137 mL) bir KI çözeltisi (74.84 g, 450.9 mmol) daha sonra 0 °C'de damla damla ilave edildi ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Tamamlandıktan sonra, reaksiyon EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik tabaka ayrıldı, suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 17.2 g 1-(benzensülfonil)-5-kloro-4-iyodo-indol **a52**'yi sunmak için ham ürün, eluent olarak heksan içinde %10 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

25 Verim: %92

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 - 7.85 (m, 4H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.7 Hz, 1H).

A.6.5. etil 2-[1-(benzensülfonil)-5-kloro-indol-4-il]asetat a53 sentezi.

Kuru THF (75 mL) içinde bir karıştırılmış aktif çinko (12.23 g, 188.2 mmol) çözeltisine, klorotrimetilsilan (2.39 mL, 18.82 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı, bunu etil bromo asetatın (8.3 mL, 75.41 mmol) oda sıcaklığında damla damla ilavesi takip etti. Reformatsky reaktif maddesinin molaritesi, titrasyon usulüyle (LiCl ve iyot usul) ölçüldü. 1-(benzensülfonil)-5-kloro-4-iyodo-indol a52 (5 g, 11.97 mmol) THF içinde (50 mL) çözündürüldü ve argonla 15 dakika temizlendi. Pd(tBu₃P)₂ (0.608 g, 1.19 mmol) ilave edildi, bunu Reformatsky reaktif maddesinin ilavesi takip etti. Reaksiyon 65 °C'de 16 saat ısıtıldı. Tamamlandıktan sonra, reaksiyon karışımı, amonyum klorürün bir sulu doymuş çözeltisiyle sönümlendi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik tabaka ayrıldı, suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 3.34 g etil 2-[1-(benzensülfonil)-5-kloro-indol-4-il]asetat a53'ü sunmak için ham ürün, eluent olarak heksan içinde %10 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %74

15 LCMS (ES⁺): 378 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

A.6.6. 2-(5-kloro-1H-indol-4-il)asetik asit a54 sentezi.

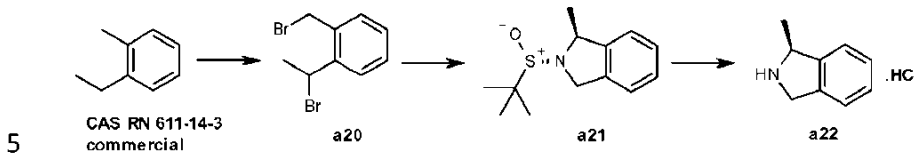
20 EtOH içinde (40 mL) bir karıştırılmış etil 2-[1-(benzensülfonil)-5-kloro-indol-4-il]asetat a53 (4.547 g, 12.06 mmol) çözeltisine, NaOH'nin bir 3N sulu çözeltisi (20 mL) ilave edildi. Karışım 8 saat geri akışa ısıtıldı. Tamamlandıktan sonra, reaksiyon infirgenmiş basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı su ile seyreltildi, HCl'nin bir 1N sulu çözeltisi kullanılarak pH 2'ye asitleştirildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. 2.5 g 2-(5-kloro-1H-indol-4-il)asetik asit a54'ü 25 sunmak için organik tabaka ayrıldı, suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %99

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.31 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50-6.52 (m, 1H), 3.91 (s, 2H).

B. Formül III'e sahip aminlerin sentezi.

B.1. (1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür a22 sentezi.



B.1.1. 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benzen a20 sentezi.

Karbon tetraklorür (1.25 L) içinde karıştırılmış bir 1-etil-2-metilbenzen (ticari, 50 g, 416 mmol), N-bromosüksinimid (155 g, 874 mmol) ve benzoil peroksit (6.72 g, 20.80 mmol) karışımı geri akışa ısıtıldı. 2 saat sonra, reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı, ardından Na_2CO_3 'ün (1 L) bir sulu doymuş çözeltisi üzerine akıtıldı. Organik tabaka Na_2CO_3 'ün (0.5 L) bir sulu doymuş çözeltisi, tuzlu su (0.5 L) ile art arda yıkandı ve bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 203 g 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benzen **a20**'yi sarı bir yağ olarak sunmak için Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

15 GC-MS (EI-pozitif): 199/201 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

B.1.2. tert-butil-[(1S,2S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-oksid-sülfonyum a21 sentezi.

1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benzen **a20** (203 g, 730 mmol) DMF içinde çözündürüldü, (2 L). (S)-(-)-tert-butilsülfinamid (97 g, 803 mmol) ilave edildi ve karışım, bir buz-su banyosuyla soğutuldu ve azot gazıyla çalkalandı. Sıcaklık $10\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin altında tutulurken, NaH (mineral yağ içinde %60, 64.3 g, 1607 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırıldı. $10\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin altında bir sıcaklıkta tutuldu, ardından dikkatli şekilde suyla (2 L) söndürüldü. Çözelti, Et_2O (6 x 2 L) ile ekstrakte edildi. Organik tabaka, su (beher parti için 4 x 1 L), tuzlu suyla (beher parti için 1 L) iki partide yıkandı, 173 g kırmızı bir yağ sunmak için MgSO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. Kalıntı, eluent olarak heptan içinde %5 ila %50 EtOAc kullanılarak silika (1 kg)

üzerinde süzüldü. Diastereoizomerik ürünler içeren fraksiyonlar toplandı. Bu malzeme, eluent olarak heptan içinde %3 ila %25 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle (1.5 kg silika, 25 g'lık partiler halinde) saflaştırıldı. 45.4 g tert-butil-[(1S,2S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-oksid-sülfonyum **a21**'i beyaz bir katı olarak sunmak için, ters faz

5 kromatografisiyle nihai saflaştırma (3g'lık partiler halinde, bazik mod, standart LC).

Verim: %26.

LCMS (ES⁺): 238 (M+H⁺).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.11 (m, 4H), 5.03-4.98 (m, 2H), 4.09 (dd, 1H, *J* = 15.7, *J* = 2.6 Hz), 1.46 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.28 (s, 9H).

10 B.1.3. (1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür **a22** sentezi.

(tert-butil-[(1S,2S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-oksid-sülfonyum **a21** (12.7 g, 53.5 mmol, 1 eşdeğeri) EtOH içinde (125 mL) çözündürüldü ve bir buz su banyosuyla soğutuldu. Konsantre HCl (17.8 mL, 214 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı konsante edildi, toluenle üç kez sıyrıldı ve kalıntı

15 Et₂O (125 mL) içinde toz haline getirildi. Katılar süzüldü ve 10.70 g (1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür **a22**'yi beyaz bir katı olarak elde etmek için kurutuldu.

Verim: %88.

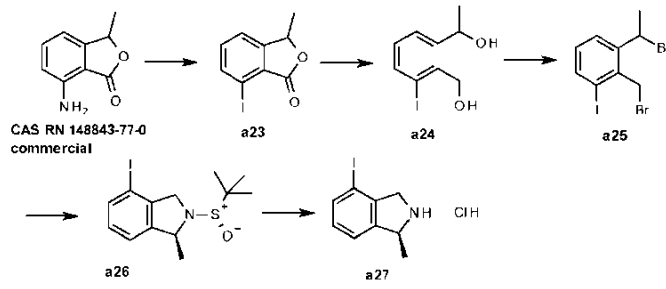
LCMS (ES⁺): 143 (M+H⁺).

Kiral analiz (LC, Chiralcel OD-H, eluent: EtOH/n-heptan/DEA: 15/85/0.1): RT 9.81 dakika,

20 >%95 ee.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (bs, 1H), 7.42-7.33 (m, 4H), 4.90 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

B.2. (1S)-4-iyodo-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür **a27** sentezi.



B.2.1. 7-iyodo-3-metil-2-benzofuran-1(3H)-on a23 sentezi.

Aseton (170 mL) içinde bir 7-amino-3-metil-2-benzofuran-1(3H)-on (ticari, 13.3 g, 81.5 mmol) çözeltisine, 0 °C'de %37 konsantre HCl (17 mL, 203.56 mmol) ilave edildi. Çözelti heterojen hale geldi. su içinde (35 mL) bir sodyum nitrit çözeltisi (6.2 g, 90 mmol) damla damla ilave edildi, ardından 5 dakika karıştırmadan sonra, su içinde (70 mL) bir KI (27.1 g, 163 mmol) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Sodyum asetat (9 g, 108.4 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı DCM (200 mL) ile alındı. Sulu tabaka, DCM (200 mL) ile iki kez ekstrakte edildi. Organik tabaka Na₂S₂O₃ çözeltisinin bir sulu çözeltisi (200 mL, ağırlıkça %10) ve suyla (200 mL) art arda yıkandı. 21 g 7-iyodo-3-metil-2-benzofuran-1(3H)-on **a23**'ü bir katı olarak sunmak için organik tabaka, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %94.

HPLC (Bazik mod): RT 4.63 dakika, %85 saflık.

15 B.2.2. 1-[2-(hidroksimetil)-3-iyodofenil]etanol a24 sentezi.

THF içinde (250 mL) bir 7-iyodo-3-metil-2-benzofuran-1(3H)-on **a23** (4.24 g, 15.5 mmol) çözeltisine 0 °C'de lityum borohidrür (1.77 g, 77.2 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 0 °C'de gece boyunca karıştırıldı. Lityum borohidrür (1,77 g, 77,2 mmol) tekrar ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 48 saat karıştırıldı, ardından bir HCl'nin (100 mL) 1N sulu çözeltisiyle dikkatli şekilde söndüldü. Karışım 0°C'de 3 saat karıştırıldı ve vakum altında konsantre edildi. Sulu tabaka, DCM (300 mL) ile iki kez ekstrakte edildi. 3.25 g 1-[2-(hidroksimetil)-3-iyodofenil]etanol **a24**'ü bir katı olarak sunmak için organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %53 (ham).

HPLC (Bazik mod): RT 3.70 dakika (%70 saflık) & 2.68 dakika (%30 saflık).

B.2.3. 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)-3-iyodobenzen a25 sentezi.

DCM içinde (150 mL) bir 1-[2-(hidroksimetil)-3-iyodofenil]etanol **a24** (3.25 g, 11.7 mmol) çözeltilisine fosforlu tribromür (3.3 mL, 35 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı gece
5 boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DCM (100 mL) ile seyreltildi, ardından NaHCO₃'ün (100 mL) bir sulu doymuş çözeltilisiyle yıkandı. 4.3 g 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)-3-iyodobenzen **a25**'i bir yağ olarak sunmak için organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %91 (ham).

10 HPLC (Bazik mod): RT 5.95 dakika (%52 saflık) & 6.43 dakika (%39 saflık).

B.2.4.Usul F. tert-butil [(1S,2S)-4-iyodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-oksido-sülfonyum a26 sentezi.

DMF içinde (50 mL) bir 1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)-3-iyodobenzen **a25** (4.2 g, 10 mmol) ve (R)-(+)-2-metil-2-propansülfonamid (1.3 g, 11 mmol) çözeltilisine, NaH (mineral
15 yağ içinde %60, 830 mg, 20.75 mmol) oda sıcaklığında porsiyonlar halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı ve EtOAc (100 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırıldı, ardından oluşan katı süzüldü ve organik tabaka tuzlu su (200 mL) ve suyla (100 mL) yıkandı. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. Kalıntı, eluent olarak n-heptan içinde
20 %10 EtOAc kullanılarak kolon kromatografisiyle, ardından ters faz kromatografisiyle (bazik mod, standart LC) saflaştırıldı. Kiral çözünme (SFC, Whelko-01 (R,R), 50*227 mm, 360 mL/dakika, 220 nm, 40 °C, eluent: %20 MeOH), 484 mg tert-butil [(1S,2S)-4-iyodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-oksido-sülfonyum **a26**'yı pembe bir yağ olarak sundu.

Verim: %13.

25 LCMS (ES⁺) 364 (M+H)⁺, %100 saflık.

Kiral analiz (LC, Whelko-01 (R,R), 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: EtOH/DEA 100/0.1): RT 4.40 dakika (başka enantiomer 7.43 dakika), %100 ee.

Tert-butil [(1S,2S)-4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-oksido-sülfonyum **a55**, 1-bromo-3-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benzen **a28**'i başlangıç malzemesi olarak kullanarak Usul F'ye benzer bir usule göre sentezlenebilir. Eluent olarak DCM kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırma, ardından kiral çözünme (SFC, Welko-01 (R,R), 50*227 mm, 360 mL/dakika, 220 nm, 25 °C, eluent: %10 ila %40 MeOH), tert-butil [(1S,2S)-4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-oksido-sülfonyum **a55**'i sundu.

Verim: %12.

LCMS (ES⁺): 318 (M+H)⁺.

Kiral analiz (LC, Welko-01 (R,R), 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: EtOH/DEA 100/0.1): RT 4.32 dakika (başka enantiomer 7.45 dakika), %100 ee.

B.2.5.Usul G. (1S)-4-iyodo-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür a27 sentezi.

EtOH içinde (20 mL) bir tert-butil [(1S,2S)-4-iyodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-oksido-sülfonyum **a26** (480 mg, 1.321 mmol) çözeltisine, 0 °C'de EtOH içinde (5 mL) HCl'nin bir konsantre çözeltisi ilave edildi ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. 360 mg saf (1S)-4-iyodo-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür **a27**'yi beyaz bir katı olarak sunmak için oluşan katı süzüldü ve vakum altında kurutuldu.

Verim: %92

HPLC (Bazik mod): RT 4.44 dakika, %98 saflık.

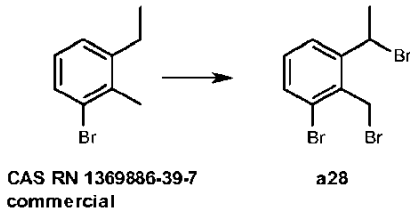
(1S)-4-bromo-1-metil-izoindoline hidroklorür **a56**, tert-butil [(1S,2S)-4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-oksido-sülfonyum **a55**'i başlangıç malzemesi olarak kullanarak Usul G'ye benzer bir usule göre sentezlenebilir.

Verim: %92 (ham).

LCMS (ES⁺): 212/214 (M+H)⁺.

C. Formül VI'ya sahip dibromo türevlerinin sentezi.

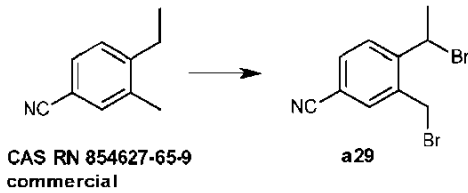
C.1. 1-bromo-3-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benzen a28 sentezi.



1-Bromo-3-etil-2-metilbenzen (ticari, 175 mg, 0.88 mmol), karbon tetraklorür (4 mL) içinde çözüldürüldü. NBS (330 mg, 1.85 mmol) ve benzoil peroksit (11 mg, 40 µmol) ilave edildi ve elde edilen karışım 80 °C’de gece boyunca ısıtıldı. DCM (10 mL) ilave edildi ve organik tabaka, sodyum bikarbonatın bir sulu doymuş çözeltisi (5 mL), HCl’nin bir 1N sulu çözelti (5 mL) ve su (5 mL) ile art arda yıkandı. 293 mg 1-bromo-3-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benzen **a28**’i sarı bir yağ olarak sunmak için elde edilen organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %93 (ham).

10 C.2. 4-(1-bromoetil)-3-(bromometil)benzonitril **a29** sentezi.



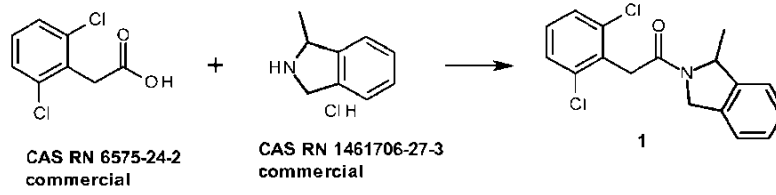
4-Etil-3-metilbenzonitril (ticari, 500 mg, 3.34 mmol) karbon tetraklorür (10 mL) içinde çözüldürüldü. NBS (1.25 g, 7.01 mmol) ve benzoil peroksit (41 mg, 0.17 mmol) ilave edildi ve elde edilen karışım 80 °C’de gece boyunca ısıtıldı. Organik tabaka, su (10 mL), sodyum bikarbonatın bir sulu doymuş çözeltisi (10 mL), HCl’nin bir 1N sulu çözeltisi (10 mL) ve su (10 mL) ile art arda yıkandı. 1.16 g 4-(1-bromoetil)-3-(bromometil)benzonitril **a29**’u sarı bir yağ olarak sunmak için organik tabaka, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %100 (ham).

20 ÖRNEKLER

D. Formül I-A’ya sahip bileşiklerin sentezi.

D.1. Usul A. 2-(2,6-diklorofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon 1 ve enantiomerlerin sentezi.



(2,6-Diklorofenil)asetik asit (ticari, 246 mg, 1.2 mmol) DCM içinde çözüldürüldü (25 mL). 1-
5 Kloro-*N,N*-2-trimetilpropenilamin (188 µL, 14 mmol) argon altında oda sıcaklığında ilave edildi. 30 dakika sonra, DCM içinde (25 mL) bir 1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür (ticari, 140 mg, 1 mmol) ve TEA (420 µL, 3 mmol) karışımı ilave edildi. Karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM (15 mL) ile seyreltildi, ardından HCl'nin bir 1N sulu çözeltisi (50 mL) ve Na₂CO₃'ün bir sulu doymuş çözeltisi ile
10 art arda yıkandı. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 115 mg rasemat 2-(2,6-diklorofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **1**'i sunmak için kalıntı MeOH'den (5 mL) yeniden kristalleştirildi.

LCMS (ES⁺): 320/322/324 (M+H)⁺, %90 saflık.

Kiral çözünme (SFC, Chiralcel OJ, 50*275 mm, 360 mL/dakika, 220 nm, 25 °C, eluent: %20
15 iPrOH'den) aşağıdakileri sundu:

- beyaz bir katı olarak 30 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **2**.

Verim: %9.

LCMS (ES⁺): 320/322/324 (M+H)⁺, %97.7 saflık.

20 Kiral analiz (LC, Chiralcel OJ-H, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: iPrOH/n-heptan/DEA 50/50/0.1): RT 7.37 dakika, %100 ee.

- beyaz bir katı olarak 20 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1R)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **3**.

Verim: %6.

LCMS (ES⁺): 320/322/324 (M+H)⁺, 94.74 % saflık.

Kiral analiz (LC, Chiralcel OJ-H, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: iPrOH/n-heptan/DEA 50/50/0.1): RT 13.13 dakika, %99.5 ee.

5 2-(2-kloro-6-iyodofenil)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **4** 1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür ve 2-(2-kloro-6-iyodo-fenil)asetik asidi başlangıç malzemeleri olarak kullanarak Usul A'ya benzer bir usule göre sentezlenebilir.

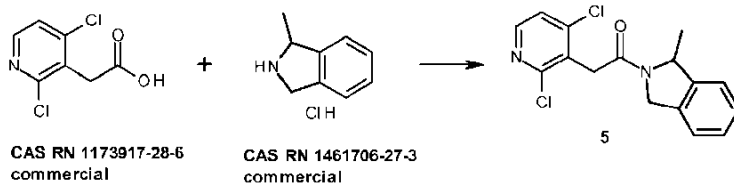
Koşullar: DCM, TEA (3 eşdeğeri), oda sıcaklığı, gece boyunca. Saflaştırma: ters faz kromatografisi (asidik mod, standart LC).

Verim: %12.

10 LCMS (ES⁺): 412/414/416 (M+H)⁺, %97.3 saflık.

Görünüm: grimsi beyaz katı.

D.2. Usul B. 2-(2,4-dikloropiridin-3-il)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **5** sentezi.



15 (2,4-Dikloropiridin-3-il)asetik asit (ticari, 100 mg, 0.47 mmol) DMF içinde (5 mL) çözüldürüldü. 1-Metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür (ticari, 66 mg, 0.47 mmol) ve TEA (130 µL, 0.9 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi, ardından BOP (242 mg, 0.55 mmol) ilave edildi. Karışım gece boyunca 50 °C'de karıştırıldı. Su ilave edildi, ardından reaksiyon karışımı, DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka tuzlu suyla yıkandı, MgSO₄

20 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 83 mg 2-(2,4-dikloropiridin-3-il)-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **5**'i sunmak için kalıntı ilk olarak ters faz kromatografisiyle (bazik mod, standart LC) saflaştırıldı.

LCMS (ES⁺): 321/323/325 (M+H)⁺, %100 saflık. Aşağıdaki bileşikler, Usul B'ye benzer bir usule göre sentezlenebilir.

N°	Başlangıç malzemesi	Koşullar	Reaksiyon süresi	Saflaştırma koşulları	Verim (%)
6	asit II: 2,6-Diklorofenilasetik asit amin III: 1-metil-4-nitro- izoindolin hidroklorür	DMF, TEA (3 eşdeğeri), oda sıcaklığı	gece boyunca	NA	100
7	asit II: 2-Kloro-6-siyanofenilasetik asit amin III: a22	DMF, TEA (3 eşdeğeri), 70 °C	15 dakika.	Bazik RP-LCMS	28
8	asit II: a3 amin III: a22	DCM, DIPEA (2 eşdeğeri), oda sıcaklığı	gece boyunca	Bazik RP (standart LC)	71
9	asit II: a9 amin III: a22	DCM, DIPEA (2 eşdeğeri), oda sıcaklığı	gece boyunca	Bazik mod, standart LC	71
10	asit II: a13 amin III: a22	DMF, DIPEA (2 eşdeğeri), 30 °C	48 saat	Bazik mod, standart LC	29
11	asit II: a18 amin III: a22	DCM, DIPEA (2 eşdeğeri), oda sıcaklığı	gece boyunca	Bazik mod, standart LC	85

2-(2,6-diklorofenil)-1-(1-metil-4-nitro-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon 6.

LCMS (ES⁺): 365/367/369 (M+H)⁺, %100 saflık.

Görünüm: pembe katı.

3-kloro-2-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}benzonitril 7.

5 LCMS (ES⁺): 311/313/315 (M+H)⁺, >%98 saflık.

Görünüm: grimsi beyaz katı toz.

2-(3,5-dikloro-2-metilpiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 8.

LCMS (ES⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, %100 saflık.

Görünüm: turuncu yağ.

2-(3-bromo-5-kloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 9.

LCMS (ES⁺): 365/367/369 (M+H)⁺, %100 saflık.

5 Görünüm: beyaz katı.

2-(5-kloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 10.

LCMS (ES⁺): 326/328 (M+H)⁺, %99.3 saflık.

Görünüm: bej katı.

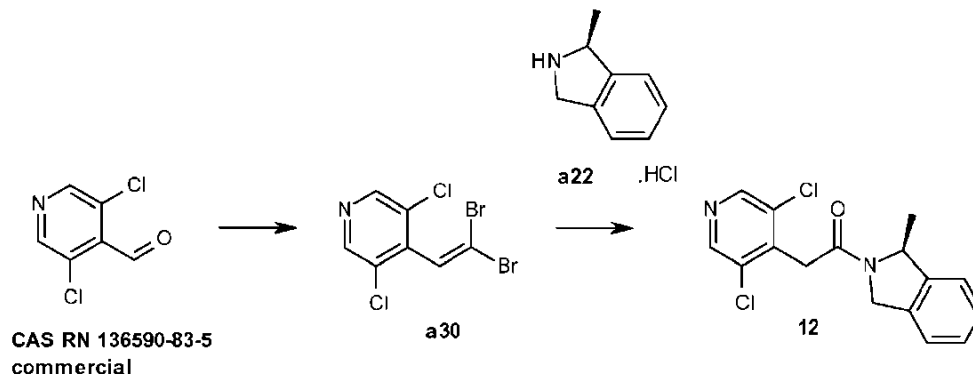
10 **2-(3,5-dikoro-2-metoksipiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 11.**

LCMS (ES⁺): 351/353/355 (M+H)⁺, %96.2 saflık.

Görünüm: renksiz yağ.

D.3. 2-(3,5-dikoropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 12

15 **sentezi.**



D.3.1. i 3,5-dikoro-4-(2,2-dibromovinil)piridin a30 sentezi.

3,5-Dikoropiridin-4-karbaldehid (ticari, 5 g, 27.55 mmol) 0 °C'de DCM içinde (150 mL) çözüldürüldü. Karbon tetrabromür (14.1 g, 42.6 mmol) ilave edildi. Karışım 0 °C'de, ardından DCM içinde (150 ml) bir trifenilfosfin (15 g, 57 mmol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 4 saat karıştırıldı, ardından vakum altında konsantre edildi. Kalıntı trifenilfosfin oksit, kloroformla üç kez çökeltildi ve süzüldü. Süzüntü vakum altında konsantre edildi ve 5.6 g 3,5-dikoro-4-(2,2-dibromovinil)piridin **a30**'u 4 °C'de muhafaza edilen renksiz bir yağ olarak sunmak için kalıntı, eluent olarak DCM içinde %20 n-heptan kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %61.

10 GC-MS: (330 M⁺).

D.3.2. 2-(3,5-dikoropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 12 sentezi.

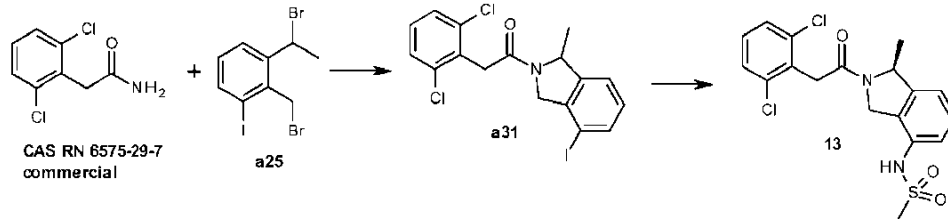
Su içinde (36 mL) bir 3,5-dikoro-4-(2,2-dibromovinil)piridin **a30** (3.34 g, 10 mmol) çözeltisi ve THF (48 mL) oda sıcaklığında karıştırıldı, ardından 0 °C'ye soğutuldu. (1S)-1-Metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür **a22** (2.2 g, 13 mmol) ilave edildi, ardından potasyum hidroksit (2.24 g, 40 mmol) 0 °C'de porsiyon halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 1 saat karıştırıldı, ardından HCl'nin bir 3N sulu çözeltisi (45 mL) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı, DCM ile (200 mL) üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka, HCl'nin bir 1N sulu çözeltisi (100 mL), sodyum karbonatın bir sulu doymuş çözeltisi (100 mL) ve tuzlu su (100 mL) ile art arda yıkandı. Elde edilen organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Kömür (25 g) süzüntüye ilave edildi ve elde edilen karışım süzüldü ve kahverengi bir katı sunmak için vakum altında konsantre edildi. Kalıntı, MeOH içinde (5 mL) toz haline getirildi, süzüldü ve MeOH (5 mL) ve MeOH/heksan (1:1; 5 mL) ile iki kez yıkandı. 2.2 g 2-(3,5-dikoropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **12**'yi beyaz bir katı olarak sunmak için elde edilen katı vakum altında kurutuldu.

Verim: %68.

LCMS (ES⁺): 321/323/325 (M+H)⁺, %96.3 saflık.

Kiral analiz (LC, Chiralpak IA, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: n-heptan/EtOAc/DEA 50/50/0.1): RT 10.06 dakika (başka enantiomer 6.87 dakikada), %100 ee.

D.4. N-{(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}metansülfonamid 13 sentezi.



D.4.1. Usul C. 2-(2,6-diklorofenil)-1-(4-iyodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon a31 sentezi

1-(1-bromoetil)-2-(bromometil)-3-iyodobenzen **a25** (1.5 g, 3.7 mmol) susuz DMF (13 mL) içinde oda sıcaklığında çözündürüldü, ardından 2-(2,6-diklorofenil)asetamid (ticari, 0.76 g, 3.7 mmol), sodyum hidrür (mineral yağ içinde %60, 0.3 g, 7.4 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir kaç saat karıştırıldı, ardından buz/su karışımı üzerine döküldü. Oluşan beyaz çökelti süzüldü ve suyla (15 mL) üç kez yıkandı. 1.43 g 2-(2,6-diklorofenil)-1-(4-iyodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **a31**'i beyaz bir katı olarak sunmak için katı, EtOH-su'dan yeniden kristalleştirildi.

Verim: %86.

LCMS (ES⁺): 446/448/450 (M+H)⁺.

D.4.2. N-{(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}metansülfonamid 13 sentezi.

2-(2,6-diklorofenil)-1-(4-iyodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **a31** (250 mg, 0.56 mmol), metansülfonamid (109 mg, 1.12 mmol), potasyum fosfat tribazik (368 mg, 1.681 mmol), CuI (53 mg, 0.28 mmol) azot atmosferi altında bir schlenk tübünde DMF içinde (6 mL) çözündürüldü. (1R,2R)-(-)-1,2-diaminosikloheksan (64 mg, 0.56 mmol) ilave edildi ve karışım 140 °C'de gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı su üzerine akıtıldı ve sulu tabaka DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü

ve vakum altında konsantre edildi. Bir bej katı (Verim: %20, LCMS (ES⁺): 413/415/417 (M+H)⁺) olarak 47 mg rasemat türevini sunmak için kalıntı, ters faz kromatografisiyle (Bazik mod, standart LC) saflaştırıldı. Kiral çözünme (SFC, Chiralcel OJ, 50*275 mm, 360 mL/dakika, 220 nm, 25 °C, eluent: %20 MeOH 11 dakika, ardından %40 MeOH 20 dakika.)

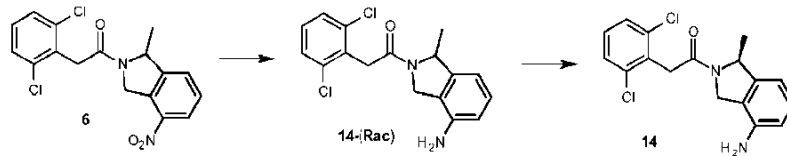
5 17 mg N-{(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}metansülfonamid **13**'ü beyaz bir katı olarak sundu.

Verim: %7.

LCMS (ES⁺): 413/415/417 (M+H)⁺, %95 saflık.

10 Kiral analiz (LC, Chiralcel OJ-H, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: MeOH/DEA 100/0.1): RT 3.82 dakika (başka enantiomer 6.23 dakikada), %100 ee.

D.5. 1-[(1S)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon **14** sentezi.



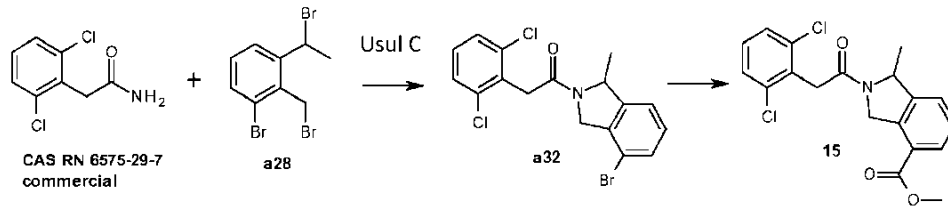
15 2-(2,6-diklorofenil)-1-(1-metil-4-nitro-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **6** (222 mg, 18.4 mmol) dioksan (5 mL) içinde, karbon üzerinde platin (%5 yükleme, 15 mg) 50 °C'de ve 50 bar'da gece boyunca hidrojenlendi. 200 mg rasemat 1-(4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-(2,6-diklorofenil)etanon **14-(Rac)**'i beyaz bir katı olarak (Verim: %100, LCMS (ES⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, %99.3 saflık) sunmak için reaksiyon karışımı bir Celite® pedinden süzüldü ve süzüntü vakum altında konsantre edildi.

20 Beyaz bir katı olarak kiral çözünme (SFC, Chiralcel IA, 50*266 mm, 360 mL/dakika, 220 nm, 25 °C, eluent: %20 ila %35 iPrOH), 16 mg 1-[(1S)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon **14**'ü sundu.

LCMS (ES⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, %100 saflık.

25 Kiral analiz (LC, Chiralcel OD, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: MeOH/DEA 100/0.1): RT 5.60 dakika (başka enantiomer 6.98 dakikada), %97 ee.

D.6. metil 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat 15 sentezi.



D.6.1. 1-(4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-(2,6-diklorofenil)etanon a32 sentezi.

5

1-Bromo-3-(1-bromoetil)-2-(bromometil)benzen **a28** (293 mg, 0.82 mmol) DMF içinde (4 mL) oda sıcaklığında çözüldürüldü, ardından 2-(2,6-diklorofenil)asetamid (ticari 184 mg, 0.9 mmol) ve sodyum hidrür (66 mg, 1.65 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı, ardından bir su (35 mL) üzerine akıtıldı. Oluşan çökelti süzöldü ve su (10 mL) ile yıkandı. Katı, bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 185 mg 1-(4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-(2,6-diklorofenil)etanon **a32**'yi beyaz bir katı olarak sunmak için vakum altında kurutuldu.

Verim: %74 (ham)

D.6.2. metil 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat 15 sentezi.

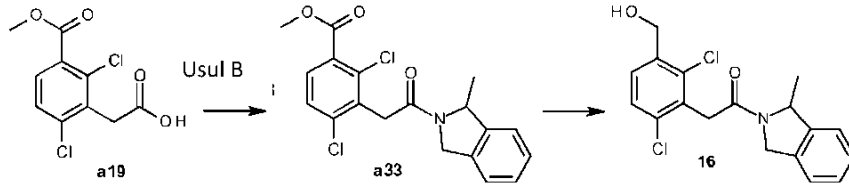
15

Bir flakonda, 1-(4-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-(2,6-diklorofenil)etanon **a32** (50 mg, 0.12 mmol) MeOH içinde (5 mL) çözüldürüldü, ardından DIPEA (44 µL, 0.25 mmol), dibromo[(S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]palladyum(II) (6 mg, 6.74 µmol) ilave edildi. Flakon, bir otoklav içine yerleştirildi. Reaksiyon karışımı 80 °C'de gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı su üzerine akıtıldı ve DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzöldü ve vakum altında konsantre edildi. 21 mg metil 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat **15**'i bir bej katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (Bazik mod, LCMS prep) saflaştırıldı.

25 Verim: %44.

LCMS (ES⁺): 378/380/382 (M+H)⁺, 95.9% saflık.

D.7. 2-[2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil]-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon 16 sentezi.



5 D.7.1. metil 2,4-dikoro-3-[2-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-oksoetil]benzoat a33 sentezi.

Bileşik a33, Usul B'ye benzer bir usule göre using [2,6-dikoro-3-(metoksikarbonil)fenil]asetik asit a19 ve 1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür başlangıç malzemeleri olarak kullanılarak sentezlenebilir. Koşullar: DCM, DIPEA (3 eşdeğ.), oda sıcaklığı, gece boyunca. Saflaştırma: eluent olarak DCM içinde %0 ila %4 MeOH kolon kromatografisi.

Verim: %70.

LCMS (ES⁺): 378/380/382 (M+H)⁺.

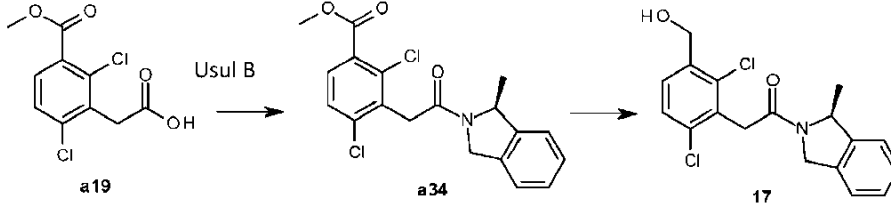
15 D.7.2. 2-[2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil]-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon 16 sentezi.

Metil 2,4-dikoro-3-[2-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-oksoetil]benzoat a33 (60 mg, 0.16 mmol) THF içinde (5 mL) çözüldürüldü. Karışım 0 °C'ye soğutuldu, ardından lityum alüminyum hidrür (19 mg, 0.48 mmol) ilave edildi. Karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı, ardından HCl'nin bir 1N sulu çözeltisi (1 mL) ile sönümlendi ve DCM ile ekstrakte edildi. Organik tabaka, NaHCO₃'ün bir sulu doymuş çözeltisiyle iki kez yıkandı, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 11 mg 2-[2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil]-1-(1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon 16'yı bir gri katı olarak sunmak için kalıntı, ACN/su (70:30) ile toz haline getirildi ve çökelti, süzüldü, ardından vakum altında kurutuldu.

25 Verim: %20.

LCMS (ES⁺): 350/352/354 (M+H)⁺, %93.6 saflık.

D.8. 2-[2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 17 sentezi.



5 D.8.1. metil 2,4-dikoro-3-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}benzoat a34 sentezi.

Bileşik a34 [2,6-dikoro-3-(metoksikarbonil)fenil]asetik asit a19 ve (1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür a22'yi başlangıç malzemeleri olarak kullanarak Usul B'ye benzer bir usule göre sentezlenebilir. Koşullar: DCM, DIPEA (3 eşdeğeri), oda sıcaklığı, gece boyunca.

10 Saflaştırma: DCM içinde %0 ila %4 MeOH eluent olarak kullanarak kolon kromatografisi.

Verim: %66.

LCMS (ES⁺): 378/380/382 (M+H)⁺.

D.8.2. 2-[2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 17 sentezi.

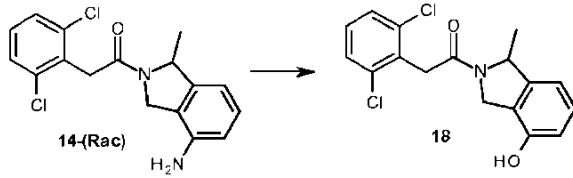
15 Bileşik 17 D.7.2'de açıklanan usule benzer bir usule göre sentezlenebilir. Saflaştırma: ters faz kromatografisi (Bazık mod, standart LC).

Verim: %66.

LCMS (ES⁺): 350/352/354 (M+H)⁺, %100 saflık.

Görünüm: beyaz katı.

20 D.9. 2-(2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 18.

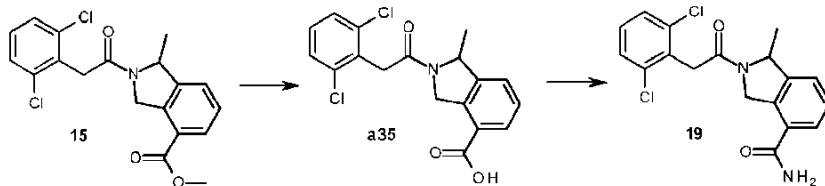


1-(4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-(2,6-diklorofenil)etanon **14-(Rac)** (100 mg, 0.3 mmol) su içinde (5 mL) çözüldürüldü. KBr (124 mg 1.044 mmol) ilave edildi ve karışım 0 °C'ye soğutuldu. Su içinde bir sodyum nitrit (0.42 mmol) çözültisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. 115 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-(4-hidroksi-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **18**'i bej bir katı olarak sunmak için, oluşan bej çökelti süzüldü, Et₂O (10 mL) ile üç kez yıkandı ve vakum altında kurutuldu.

Verim: %96

10 LCMS (ES⁺):336/338/340 (M+H)⁺, %95 saflık.

D.10. 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksamid **19** sentezi.



15 **D.10.1. 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilik asit a35 sentezi.**

Metil 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-izoindolin-4-karboksilat **15** (50 mg, 0.13 mmol) THF (5 mL) ve su (2 mL) içinde çözüldürüldü. Lityum hidroksit (6 mg, 0.26 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi ve karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı vakum altında konsantre edildi ve kalıntı, DCM (10 mL) ile üç kez yıkandı. Bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 36 mg 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilik asit **a35**'i sarı bir katı olarak sunmak için organik tabaka tuzlu suyla yıkandı, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %75 (ham).

LCMS (ES⁺): 364/366/368 (M+H)⁺.

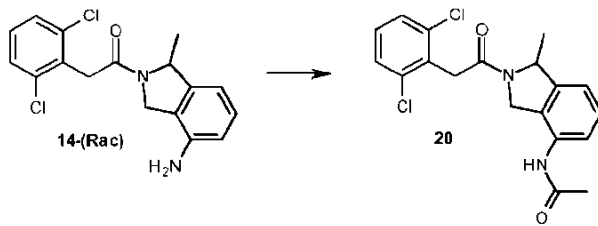
D.10.2. 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksamid 19 sentezi.

- 5 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilik asit **a35** (36 mg, 99 µmol) DMF içinde (1 mL) çözüldürüldü. Amonyak (70 µL, 0.49 mmol) ve TEA'nın (42 µL, 1.98 mmol) bir 7M çözeltisi oda sıcaklığında ilave edildi, ardından BOP (47 mg, 0.11 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı, ardından vakum altında konsantre edildi. 5 mg 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-
- 10 karboksamid **19** sarı bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (bazik mod, LCMS prep) saflaştırıldı.

Verim: %14.

LCMS (ES⁺): 363/365/367 (M+H)⁺, %95 saflık.

- D.11. N-{2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}asetamid 20 sentezi.**
- 15

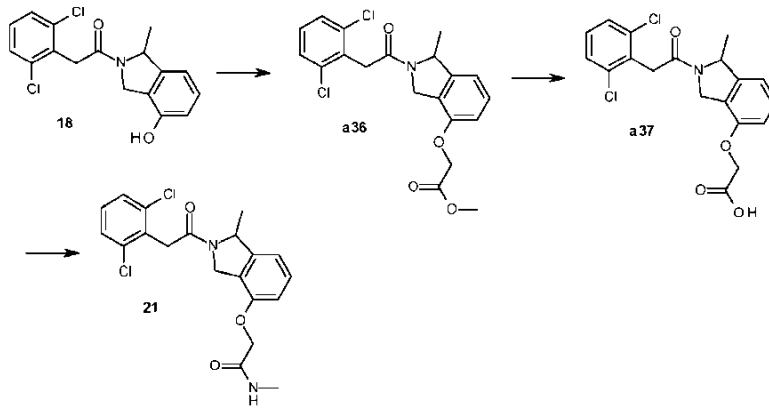


- DCM içinde (5 mL) bir 1-(4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-(2,6-diklorofenil)etanon **14-(Rac)** (78 mg, 0.23 mmol) ve TEA (65 µL, 0.46 mmol) çözeltisine 0°C'de asetil klorür (25 µL, 0.35 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 3 saat
- 20 karıştırıldı, ardından tuzlu suyla (50 mL) sönlümlendi ve DCM ile (10 mL) üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 47 mg N-{2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}asetamid **20**'i beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı, ters faz kromatografisiyle (bazik mod, LC-MS prep) saflaştırıldı.

Verim: %57.

LCMS (ES⁺): 377/379/381 (M+H)⁺, %96.4 saflık.

D.12. 2-({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)-N-metilasetamid 21 sentezi.



5

D.12.1. metil ({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)asetat a36 sentezi.

2-((2,6-diklorofenil)-1-(4-hidroksi-1-metil-izoindolin-2-il)etanon **18** (115 mg, 0.34 mmol) ve metil bromoasetat (40 µL, 0.43 mmol) THF içinde (10 mL) oda sıcaklığında çözündürüldü, ardından sodyum hidrür (mineral yağ içinde %60, 20 mg, 0.68 mmol) ilave edildi. Karışım 10 oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suyla sönmüldü, DCM ile üç kez ekstrakte edildi, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 90 mg metil ({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)asetat **a36**'yı kahverengi bir yağ olarak sunmak için vakum altında 15 konsantre edildi.

Verim: %64 (ham).

LCMS (ES⁺): 408/410/412 (M+H)⁺.

D.12.2. ({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)asetik asit a37 sentezi.

Metil ({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)asetat **a36** (295 mg, 0.72 mmol) THF (7 mL) ve su (3 mL) içinde çözündürüldü. Lityum hidroksit (35 mg,

1.44 mmol) gece boyunca oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı, HCl'nin bir 1N sulu çözeltisi ile asitleştirildi ve DCM ile ekstrakte edildi. 242 mg ($\{2-[(2,6-$
dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il\}oksi)asetik asit **a37**'yi kahverengi bir yağ olarak sunmak için bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan
5 sunmak için organik tabaka $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %85 (ham).

LCMS (ES⁺): 394/396/398 (M+H)⁺.

D.12.3. 2-({2-[(2,6-dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)-N-
10 **metilasetamid 21 sentezi.**

($\{2-[(2,6-$ Dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il\}oksi)asetik asit **a37** (120 mg, 0.3 mmol) DCM içinde (5 mL) çözündürüldü. Metilamin hidroklorür (104 mg, 1.54 mmol) ve TEA (130 μ L, 0.92 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi, ardından BOP (146 mg, 0.33 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı, HCl
15 bir 0.5N sulu çözeltisiyle sönmüldü ve DCM ile ekstrakte edildi. Organik tabaka $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 30 mg 2-({2-[(2,6-dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)-N-metilasetamid **21**'i pembe bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (Bazik mod, standart LC) saflaştırıldı.

20 Verim: %24.

LCMS (ES⁺): 407/409/410 (M+H)⁺, %93.3 saflık.

D.13. 2-({2-[(2,6-dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)-N,N-
dimetilasetamid 22 sentezi.

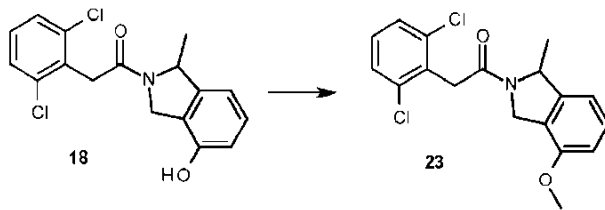
($\{2-[(2,6-$ Dikorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il\}oksi)asetik asit **a37** (120 mg, 0.3 mmol) DCM içinde (5 mL) çözündürüldü. Dimetilamin (89 μ L, 1.52 mmol) ve TEA (130 μ L, 0.92 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi, ardından BOP (146 mg, 0.33 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı, HCl'nin bir 0.5 N sulu çözeltisiyle sönmüldü ve DCM ile ekstrakte edildi. Organik tabaka $MgSO_4$ üzerinde

kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 16 mg 2-({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)-N,N-dimetilasetamid **22**'yi pembe bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (Bazik mod, standart LC) saflaştırıldı.

Verim: %12.

5 LCMS (ES⁺): 421/423/425 (M+H)⁺, %100 saflık.

D.14. 2-(2,6-diklorofenil)-1-(4-metoksi-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **23 sentezi.**

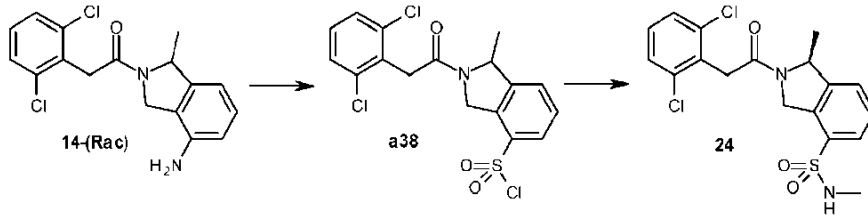


2-(2,6-Diklorofenil)-1-(4-hidroksi-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **18** (50 mg, 0.15 mmol) THF içinde (5 mL) oda sıcaklığında çözündürüldü, ardından NaH (mineral yağ içinde %60, 9 mg, 0.22 mmol) 0 °C'de ilave edildi ve karışım 0°C'de 2 dakika karıştırıldı. İyodometan (10 µL, 0.16 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 0 °C'de ve daha sonra oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suyla sönlümlendi ve DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 15 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-(4-metoksi-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **23**'ü sarı bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (Bazik mod, LCMS prep) saflaştırıldı.

Verim: %29.

LCMS (ES⁺): 350/352/354 (M+H)⁺, %100 saflık.

20 **D.15. Usul D. (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-N,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid **24** sentezi.**



D.15.1. 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür a38 sentezi.

Çözelti A aşağıdaki gibi hazırlandı:

- 5 tiyonil klorür (237 µL, 3.28 mmol) suya (4 mL) 5 °C'de ilave edildi ve çözelti gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bakır klorür (I) (50 mg, 0.60 mmol) ilave edildi ve 5 °C'de karıştırmaya devam edildi.

- Hidroklorik asit %37 (4 mL) içinde bir 1-(4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-(2,6-diklorofenil)etanon **14-(Rac)** (200 mg, 0.60 mmol) çözeltisine su içinde (10 mL) bir
10 sodyum nitrit çözeltisi (58 mg, 0.84 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 15 dakika karıştırıldı, ardından 5 °C'de Çözelti A'ya damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı, ardından DCM ile (20 mL) üç kez ekstrakte edildi. Bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 234 mg 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür **a38**'i sunmak için
15 Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %93 (ham).

LCMS (ES⁺): 418/420/422 (M+H)⁺.

D.15.2. (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-N,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid **24** sentezi.

- 20 DCM içinde (5 mL) bir 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1 H-izoindol-4-sülfonil klorür **a38** (234 mg, 0.56 mmol) çözeltisine EtOH içinde (%33) bir metilamin (0.153 mL, 1.23 mmol) çözeltisi ilave edildi. Gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, reaksiyon karışımı tuzlu suyla yıkandı ve 3x10 mL DCM ile ekstrakte edildi. Birleşik organik faz MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve vakum altında buharlaştırıldı. 58 mg (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-N,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid **24**'ü beyaz bir katı
25 olarak sunmak için kalıntı, Kiral çözünmeyle (SFC, Chiralcel OD, 50*266 mm, 360

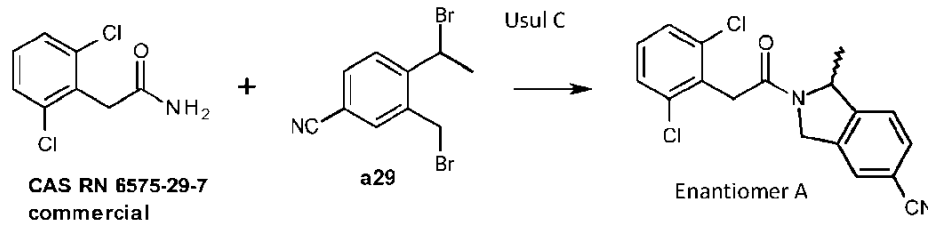
mL/dakika, 220 nm, 25 °C, eluent: 15 dakika %20 MeOH, ardından 20 dakika %40 MeOH) çözüldürüldü.

Verim: %25.

LC-MS (ES⁺) 413/415/417 (M+H)⁺.

- 5 Kiral analiz (LC, Chiralcel OD, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: i-PrOH/n-heptan/DEA: 50/50/0.1): RT 5.37 dakika (başka enantiomer 8.14 dakikada), %100 ee.

D.16. 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-karbonitril, enantiomer A 25.

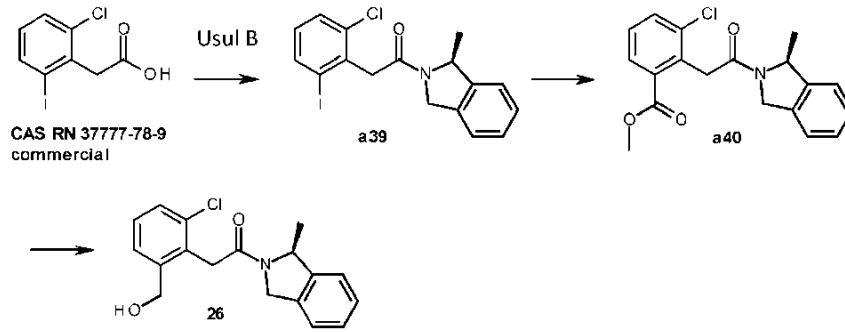


- 10 4-(1-Bromoetil)-3-(bromometil)benzonitril **a29** (700 mg, 2.31 mmol) DMF içinde (7 mL) çözüldürüldü, 2-(2,6-diklorofenil)asetamid (475 mg, 2.31 mmol) ilave edildi ve elde edilen karışım 0 °C'ye soğutuldu. NaH (mineral yağ içinde %60, 185 mg, 4.62 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 0 °C'de 30 dakika, ardından gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. EtOAc (100 mL) ilave edildi ve reaksiyon karışımı su (6x50 mL) ile yıkandı. Organik tabaka
- 15 MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. Kalıntı MeOH (25 mL) toz haline getirildi. Süzülen katı vakum altında kurutuldu. 35 mg 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-karbonitril, enantiomer A **25**'i beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı Kiral çözünme (SFC, Chiralcel AD, 50*216 mm, 360 mL/dakika, 220 nm, 25 °C, eluent: %20 MeOH) çözüldürüldü.
- 20 Verim: %4.

LC-MS (ES⁺) 345/347/349 (M+H)⁺, %83.7 saflık.

Kiral analiz (LC, Chiralcel AD-H, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: EtOH/n-heptan/DEA: 50/50/0.1): RT 8.98 dakika (6.94 dakikada başka enantiomer), %97 ee.

D.17. 2-[2-kloro-6-(hidroksimetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 26 sentezi.



D.17.1. 2-(2-kloro-6-iyodofenil)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon a39 sentezi.

Bileşik **a39** (1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür **a22** ve 2-(2-kloro-6-iyodofenil)asetik asidi başlangıç malzemesi olarak kullanarak Usul B'ye benzer bir usule göre sentezlenebilir. Koşullar: DCM, DIPEA (3 eşdeğeri), oda sıcaklığı, gece boyunca.

Saflaştırma: eluent olarak DCM içinde %0 ila %4 MeOH kullanarak kolon kromatografisi.

10 Verim: %86.

LCMS (ES⁺): 412/414 (M+H)⁺.

D.17.2. Metil 3-kloro-2-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}benzoat a40 sentezi.

2-(2-Kloro-6-iyodofenil)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **a39** (240 mg, 0.58 mmol) MeOH içinde (10 mL) oda sıcaklığında çözündürüldü. TEA (118 mg, 1.16 mmol) ve ((S)-BINAP)PdBr₂ (41 mg, 0.08 mmol) ilave edildi. Karışım bir karbon monoksit atmosferi (8 Bar) altında 60 °C'de 5 saat yerleştirildi. Reaksiyon karışımı Celite® ile süzüldü, MeOH ile yıkandı ve vakum altında konsantre edildi. 115 mg metil 3-kloro-2-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}benzoat **a40**'ı sunmak için kalıntı, eluent olarak DCM içinde %5 MeOH kullanarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %57.

LCMS (ES⁺): 344/346 (M+H)⁺.

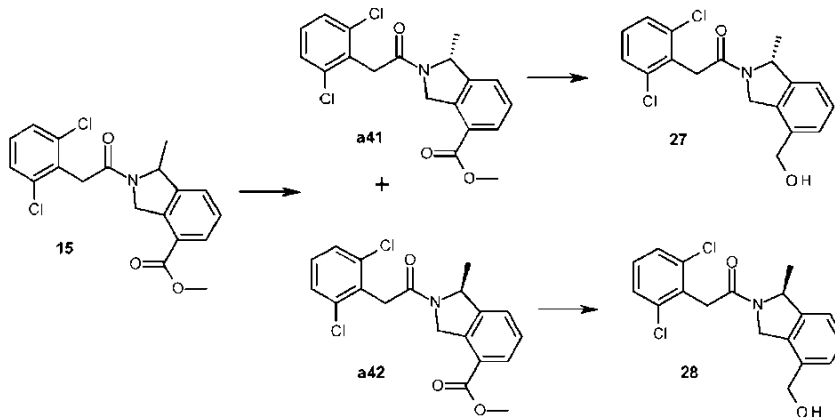
D.17.3. 2-[2-kloro-6-(hidroksimetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 26 sentezi.

Metil 3-kloro-2-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}benzoat **a40** (115 mg, 0.33 mmol) THF içinde (8 mL) çözüldürüldü, ardından lityum alüminyum hidrür (40 mg, 1 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Karışım gece boyunca oda sıcaklığında, ardından 40 °C'de 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, HCl'nin bir 1N sulu çözeltisiyle sönümlendi ve DCM ile ekstrakte edildi. Organik tabaka NaHCO₃'ün bir sulu doymuş çözeltisiyle iki kez yıkandı, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 10 mg 2-[2-kloro-6-(hidroksimetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **26**'yı beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (bazık mod, LCMS prep) saflaştırıldı.

Verim: %33.

LCMS (ES⁺): 316 (M+H)⁺, %100 saflık.

D.18. 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1R)-4-(hidroksimetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 27 ve 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-4-(hidroksimetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 28 sentezleri.



D.18.1. metil (1R)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat a41 ve metil (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat a42 sentezi.

1.26 g metil 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat **15**'in kiral çözünmesi (SFC, Chiralpak AS, 50*265 mm, 360 mL/dakika, 220 nm, 40 °C, eluent: %20 MeOH) aşağıdakileri sundu:

- 356 mg metil (1R)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat **a41**.

Verim: %32.

LCMS (ES⁺): 378/380/382 (M+H)⁺.

- 5 Kiral analiz (LC, Chiralpak AS-H, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: EtOH/DEA 100/0.1): RT 4.14 dakika, %99.2 ee.

- 276 mg metil (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat **a42**.

Verim: %25.

- 10 LCMS (ES⁺): 378/380/382 (M+H)⁺.

Kiral analiz (LC, Chiralpak AS-H, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: EtOH/DEA 100/0.1): RT 7.84 dakika, %93.8 ee.

D.18.2. 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1R)-4-(hidroksimetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 27 sentezi.

- 15 Metil (1R)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat **a41** (356 mg, 0.94 mmol) THF içinde (5 mL) çözüldürüldü. Lityum borohidrür (20 mg, 0.92 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı, ardından başka bir eşşerde lityum borohidrür (20 mg, 0.92 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı HCl'nin bir 0.5N sulu çözeltilisiyle sönümlendi ve DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde
- 20 kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 110 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1R)-4-(hidroksimetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **27**'yi beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %33.

LCMS (ES⁺): 350/352/354 (M+H)⁺, %100 saflık.

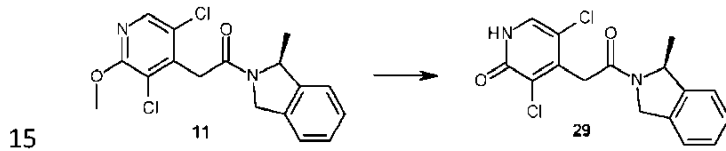
D.18.3. 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-4-(hidroksimetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 28 sentezi.

Metil (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karboksilat **a42** (276 mg, 0.73 mmol) THF içinde (5 mL) çözündürüldü. Lityum borohidrür (17 mg, 0.78 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı, ardından ilave lityum borohidrür (17 mg, 0.78 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı HCl'nin bir 0.5N sulu çözeltisiyle sönümlendi ve DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 100 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-4-(hidroksimetil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **28**'i bej bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle saflaştırıldı.

Verim: %39.

LCMS (ES⁺): 350/352/354 (M+H)⁺, %100 saflık.

D.19. 3,5-dikoro-4-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}piridin-2(1H)-on 29 sentezi.

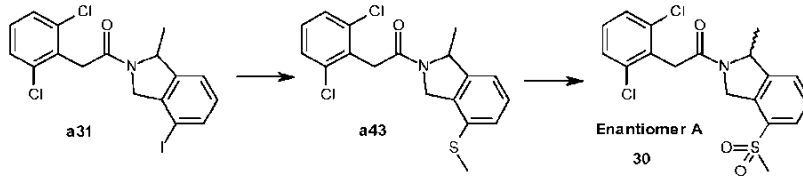


2-(3,5-Dikoro-2-metoksipiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **11** (100 mg, 0.28 mmol) ACN içinde (10mL) çözündürüldü. NaI (43 mg, 0.28 mmol) ve klorotrimetilsilan (42 µL, 0.28 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı, ardından bir ilave miktarda NaI (43 mg, 0.28 mmol) ve klorotrimetilsilan (42 µL, 0.28 mmol) eklendi. Karışım oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı vakum altında konsantre edildi. Kalıntı, ters faz kromatografisiyle (bazik mod, LCMS prep) saflaştırıldı. 83 mg 3,5-dikoro-4-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}piridin-2(1H)-on **29**'u bej bir katı olarak sunmak için ham malzeme, Et₂O ile toz haline getirildi.

25 Verim: %86.

LCMS (ES⁺): 337/339/341 (M+H)⁺, %100 saflık.

D.20. 2-(2,6-diklorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsülfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon, enantiomer A 30 sentezi.



D.20.1. 2-(2,6-diklorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsülfanil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon a43 sentezi.

2-(2,6-diklorofenil)-1-(4-iyodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **a31** (250 mg, 0.56 mmol) toluen içinde (20 mL) çözündürüldü. Sodyum tiyometoksit (206 mg, 2.8 mmol), DIPEA (195 µL, 1.21 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksanten (32 mg, 56 µmol), tris(dibenzilidenaseton)dipalladyum(0) (25 mg, 28 µmol) bir tüp içinde ilave edildi ve reaksiyon karışımı, mikrodalga irradyasyonu altında 150 °C'de 20 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suyla sönmüldü ve DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 250 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsülfanil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **a43**'ü sarı bir katı olarak sunmak için organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

Verim: %121 (ham).

LCMS (ES⁺): 366/368/370 (M+H)⁺.

D.20.2. 2-(2,6-diklorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsülfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon, enantiomer A 30 sentezi.

2-(2,6-diklorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsülfanil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **a43** (205 mg, 0.56 mmol) kloroform (20 mL) içinde çözündürüldü. 3-kloroperbenzoik asit (376 mg, 1.68 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı, NaHCO₃'ün bir sulu doymuş çözeltisiyle (20 mL) sönmüldü ve DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 39 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-[1-metil-4-(metilsülfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon, enantiomer A **30**'u beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz

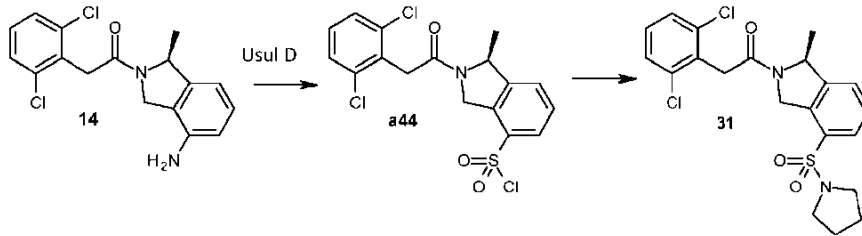
kromatografisiyle (Bazik mod, standart LC) saflaştırıldı, bunu Kiral çözünme SFC (Chiralpak AD, 50*216 mm, 360 mL/dakika, 220 nm, 40 °C, eluent: %20 MeOH) takip etti.

Verim: %17.

LCMS (ES⁺): 398/400/402 (M+H)⁺, %100 saflık.

- 5 Kiral analiz (LC, Chiralpak AD-H, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: nPrOH/n-heptan/DEA 50/50/0.1): RT 6.31 dakika (başka enantiomer 4.77 dakikada), %100 ee.

D.21. 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(pirrolidin-1-ilsülfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 31 sentezi.



10

D.21.1. (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür a44 sentezi.

Bileşik a44, 1-[(1S)-4-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon 14'ü başlangıç malzemesi olarak kullanarak D15.1'de açıklanan usule benzer usule göre sentezlenebilir.

15

Verim: %100 (ham).

LCMS (ES⁺): 418/420/422 (M+H)⁺.

D.21.2. Usul E. 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(pirrolidin-1-ilsülfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 31 sentezi.

- 20 Kloroform (500 µL) içinde bir (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür a44 (45 mg 0.11 mmol) ve pirrolidin (100 µL, 1.2 mmol) karışımı oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra DCM (5 mL) ile seyreltildi ve HCl'nin bir 1N sulu çözeltisiyle (3 mL) yıkandı. Organik tabaka MgSO₄

üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 49 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(pirrolidin-1-ilsülfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **31**'i grimsi beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (bazik mod, LCMS prep) saflaştırıldı.

5 Verim: %100.

LCMS (ES⁺): 453/455/457 (M+H)⁺, %89.8 saflık.

Bileşik **32**, **33**, **34**, **35**, **36**, **37**, **38** ve **39** Usul E'ye benzer bir usule göre sentezlenebilir.

2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(piperidin-1-ilsülfonil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 32.

10 Bileşik **32**, (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür **a44** ve piperidini başlangıç malzemeleri olarak kullanarak sentezlendi.

Verim: %29.

LCMS (ES⁺): 467/469/471 (M+H)⁺, %90 saflık.

Görünüm: kahverengi katı.

15 **1-[(1S)-4-(azetidini-1-ilsülfonil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon 33.**

Bileşik **33**, (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür **a44** ve azetidini başlangıç malzemesi olarak kullanarak sentezlendi.

Verim: %25.

20 LCMS (ES⁺): 439/441/443 (M+H)⁺, %99 saflık.

Görünüm: grimsi beyaz katı.

(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid 34.

Bileşik 34 (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür a44 ve izopropilamini başlangıç malzemeleri olarak kullanarak sentezlendi.

Verim: %16.

LCMS (ES⁺) 441/443/445 (M+H)⁺, %100 saflık.

5 Görünüm: grimsi beyaz katı.

(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-N-etil-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid 35.

Bileşik 35 (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür a44 ve etilamini başlangıç malzemesi olarak kullanarak sentezlendi.

Verim: %24.

10 LCMS (ES⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, %92 saflık.

Görünüm: sarı katı.

(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(2,2,2-trifloroetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid 36.

15 Bileşik 36 (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür a44 ve 2,2,2-trifloroetilamini başlangıç malzemesi olarak kullanarak sentezlendi.

Verim: %9.

LCMS (ES⁺): 481/483/485 (M+H)⁺, %85 saflık.

Görünüm: sarı katı.

20 **(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid 37.**

Bileşik 37 (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür a44 ve 1-metil-1H-pirazol-3-amini başlangıç malzemeleri olarak kullanarak sentezlendi.

Verim: %11.

LCMS (ES⁺): 479/481/483 (M+H)⁺, %88 saflık.

Görünüm: sarı katı.

(1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid 38.

- 5 Bileşik 38 (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür **a44** ve 4H-1,2,4-triazol-3-amini başlangıç malzemeleri olarak kullanarak sentezlendi.

Verim: %16.

LCMS (ES⁺): 466/468/470 (M+H)⁺, %95 saflık.

Görünüm: grimsi beyaz katı.

- 10 **(1S)[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonamid 39.**

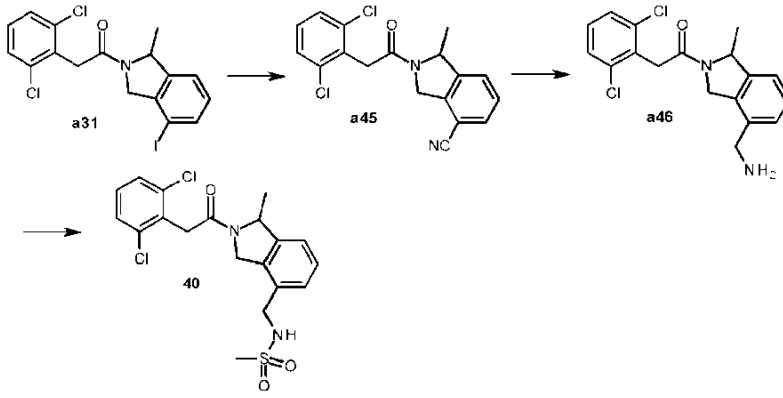
Bileşik 39 (1S)-2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-sülfonil klorür **a44** ve 1-metil-1H-pirazol-5-ilamini başlangıç malzemesi olarak kullanarak sentezlendi.

Verim: %9.

- 15 LCMS (ES⁺) 479/481/483 (M+H)⁺, %90 saflık.

Görünüm: Beyaz katı.

D.22. N-({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}metil)metansülfonamid 40 sentezi.



D.22.1. 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karbonitril **a45** sentezi.

2-(2,6-Diklorofenil)-1-(4-iyodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etanon **a31** (500 mg, 1.12 mmol) DMF (5 mL), ardından çinko siyanür (136 mg, 1.12 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)palladyum(0) (131 mg, 0.11 mmol) içinde çözündürüldü. Reaksiyon karışımı, mikrodalga irradyasyonu altında 120 °C'de 20 dakika karıştırıldı, NaHCO₃'ün bir sulu doymuş çözeltisiyle (20 mL) sönümlendi ve DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 231 mg 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karbonitril **a45**'i beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı, ters faz kromatografisiyle (bazik mod, standart LC) saflaştırıldı.

Verim: %60.

LCMS (ES⁺): 345/347/349 (M+H)⁺.

D.22.2. 1-[4-(aminometil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon **a46** sentezi.

Bir otoklavda, 2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-karbonitril **a45** (231 mg, 0.67 mmol) EtOH içinde (25 mL) çözündürüldü. Raney®- Nickel (28 mg, 0.33 mmol) ilave edildi ve karışım hidrojen basıncı altında (5 bar) karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite® ile süzüldü, EtOH (20 mL) ile durulandı ve vakum altında konsantre edildi. 76 mg 1-[4-(aminometil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon **a46**'yı beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (bazik mod, standart LC) saflaştırıldı.

Verim: %32.

LCMS (ES⁺) 349/351/353 (M+H)⁺.

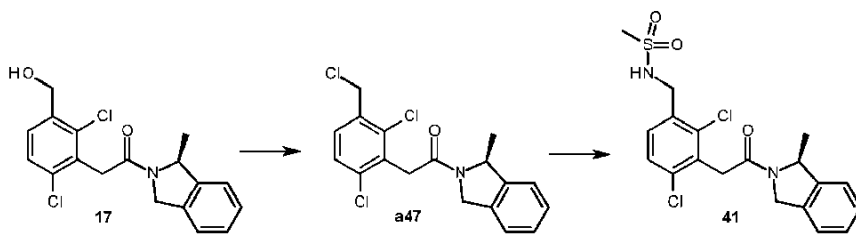
D.22.3. N-({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}metil)metansülfonamid 40 sentezi.

- 5 1-[4-(aminometil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon **a46** (76 mg, 0.22 mmol) THF içinde (5 mL) çözündürüldü. TEA (93 µL, 0.66 mmol) 0 °C'de ilave edildi ve karışım 0 °C'de 5 dakika karıştırıldı. Metansülfonil klorür (26 µL, 0.33 mmol) 0 °C'de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat, NaHCO₃'ün bir sulu doymuş çözeltisiyle (20 mL) sönmüldü ve DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Organik
- 10 tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 70 mg N-({2-[(2,6-diklorofenil)asetil]-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}metil)metansülfonamid **40**'ı beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (bazik mod, standart LC) saflaştırıldı.

Verim: %74.

- 15 LCMS (ES⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, %96.5 saflık.

D.23. N-(2,4-dikoro-3-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}benzil)metansülfonamid 41 sentezi.



- 20 **D.23.1. 2-[2,6-dikoro-3-(klorometil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon a47 sentezi.**

2-[2,6-dikoro-3-(hidroksimetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **17** (93 mg, 0.26 mmol) DCM içinde (2 mL) oda sıcaklığında çözündürüldü, ardından *para*-toluenesülfonil klorür (81 mg, 0.42 mmol) ve DIPEA (71 µL, 0.53 mmol) ilave edildi. Karışım 150 °C'de 1 saat karıştırıldı, oda sıcaklığına soğutuldu, suyla sönmüldü, ardından

DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 100 mg 2-[2,6-dikoro-3-(klorometil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **a47**'yi sunmak için organik tabaka, NaHCO₃'ün bir sulu doymuş çözeltisiyle yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi.

5 Verim: %104 (ham).

LCMS (ES⁺): 368/370/372 (M+H)⁺.

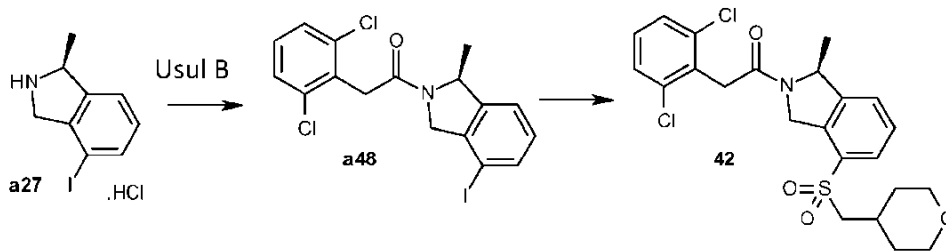
D.23.2. sentezi N-(2,4-dikoro-3-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}benzil)metansülfonamid **41** sentezi.

Metansülfonamid (27 mg, 0.28 mmol) DMF içinde (1 mL) oda sıcaklığında çözündürüldü, ardından sodyum hidrür (mineral yağ içinde %60), 12 mg, 0.3 mmol) 0 °C'de ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 1.5 saat karıştırıldı. 2-[2,6-Dikoro-3-(klorometil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **a47** (100 mg, 0.27 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 160 saat karıştırıldı, NaHCO₃'ün sulu bir çözeltisiyle sönümlendi ve EtOAc ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka tuzlu suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 20 mg N-(2,4-dikoro-3-{2-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]-2-oksoetil}benzil)metansülfonamid **41**'i bej bir katı köpük olarak sunmak için kalıntı, ters faz kromatografisiyle (bazik mod, LCMS prep) saflaştırıldı.

Verim: %17.

20 LCMS (ES⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, %100 saflık.

D.24. 2-(2,6-dikorofenil)-1-{(1S)-1-metil-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sülfonil]-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il}etanon **42** sentezi.



D.24.1. 2-(2,6-dikorofenil)-1-[(1S)-4-iyodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon a48 sentezi.

Bileşik a48 Usul B'ye benzer bir usule göre sentezlenebilir using (1S)-4-iyodo-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür a27 ve (2,6-dikorofenil)asetik asit başlangıç malzemesi olarak. Koşullar: DMF, TEA (3 eşdeğeri), oda sıcaklığı, 1 saat. Ham bileşik, bir sonraki aşamadan daha fazla saflaştırma olmadan doğrudan kullanıldı.

Verim: %96 (ham).

LCMS (ES⁺): 446/448/450 (M+H)⁺.

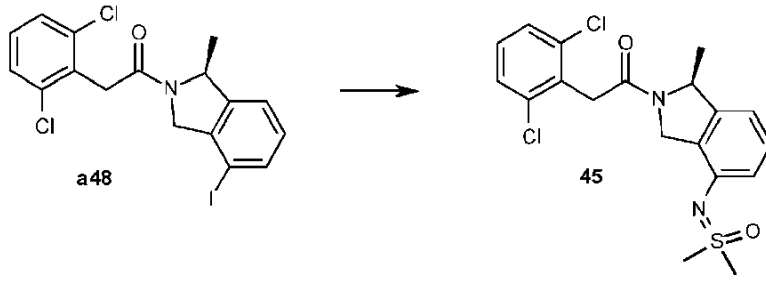
D.24.2. 2-(2,6-dikorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sülfonil]-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 42 sentezi.

2-(2,6-dikorofenil)-1-[(1S)-4-iyodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon a48 (100 mg, 0.22 mmol), sodyum metabisülfid (87 mg, 0.45 mmol), tetrabutylamonyum bromür (80 mg, 0.25 mmol), sodyum format (34 mg, 0.49 mmol), palladyum(II) asetat (5 mg, 0.02 mmol), 1,10-fenantrolin (12 mg, 0.07 mmol) ve trifenilfosfin (18 mg, 0.07 mmol) DMSO içinde (2 mL) karıştırıldı. Karışım 70 °C'de 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, ardından 4-(iyodometil)tetrahidro-2H-piran (100 mg, 0.44 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı, ardından DCM (50 mL) ile seyreltildi ve su (50 mL) ve tuzlu suyla (50 mL) art arda yıkandı. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. 12 mg 2-(2,6-dikorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sülfonil]-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 42'yi beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (bazik mod, LCMS prep) saflaştırıldı.

Verim: %10.

LCMS (ES⁺) 482/484/486 (M+H)⁺, %96.78 saflık.

D.25. 2-(2,6-dikorofenil)-1-[(1S)-4-[[dimetil(oksido)-λ⁶-sülfaniliden]amino]-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 45 sentezi.

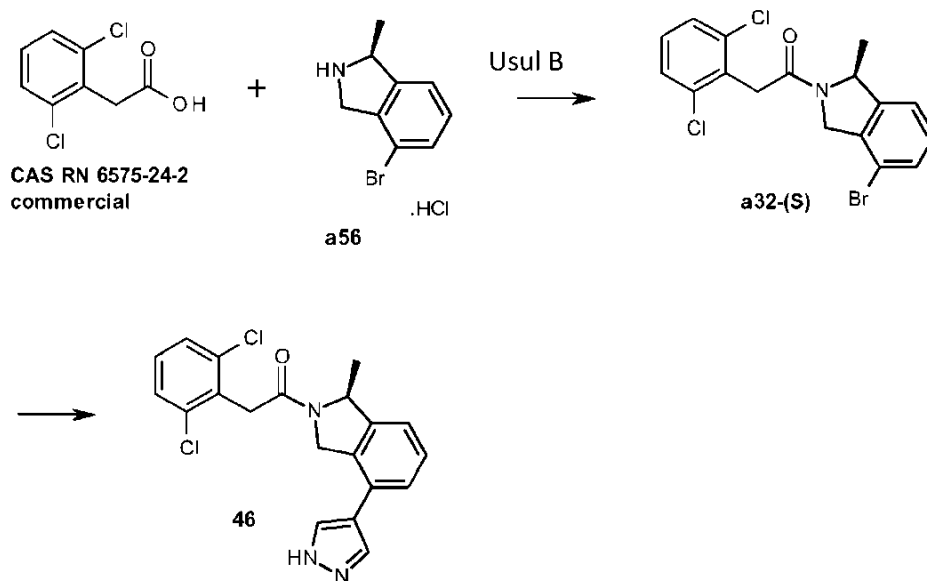


2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-4-iyodo-1-metil-izoindolin-2-il]etanon **a48** (100 mg, 0.22 mmol), sezyum karbonat (109 mg, 0.33 mmol), palladyum(II) asetat (5 mg, 22 μ mol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (21 mg, 33 μ mol), (dimetansülfiniliden) amin (ticari, 26 mg, 0.27 mmol) sızdırmaz bir tüp içinde toluen içinde (2 mL) karıştırıldı. Karışım gece boyunca 110 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suyla (50 mL) sönmüldü ve EtOAc (3 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzöldü ve vakum altında konsantre edildi. 56 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-4-{[dimetil(oksido)-λ⁶-sülfaniliden]amino}-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **45**'i beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (bazik mod, LCMS prep) saflaştırıldı.

Verim: %61.

LCMS (ES⁺): 411/413/415 (M+H)⁺, %100 saflık.

D.26. 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon **46** sentezi.



15

D.26.1. 1-[(1S)-4-bromo-1-metil-izoindolin-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon a32-(S) sentezi.

Bileşik a32-(S), (1S)-4-bromo-1-metil-izoindolin hidroklorür a56 ve (2,6-diklorofenil)asetik asidi başlangıç malzemeleri olarak kullanarak Usul B'ye benzer bir usule göre

5 sentezlenebilir. Koşullar: DCM, DIPEA (3 eşdeğ.), oda sıcaklığı, gece boyunca. Saflaştırma: eluent olarak DCM içinde %0 ila %1 MeOH kullanarak kolon kromatografisi.

Verim: %98.

LCMS (ES⁺): 399/401/403 (M+H)⁺, %94 saflık.

D.26.2. 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 46 sentezi.

1-[(1S)-4-bromo-1-metil-izoindolin-2-il]-2-(2,6-diklorofenil)etanon a32-(S) (50 mg, 0.12 mmol), 1-boc-pirazol-4-boronik asit pinakol ester (57 mg, 0.19 mmol) ve K₂CO₃ (52 mg, 0.37 mmol) 1,4-dioksan (3 mL) bir tüp içinde çözündürüldü.

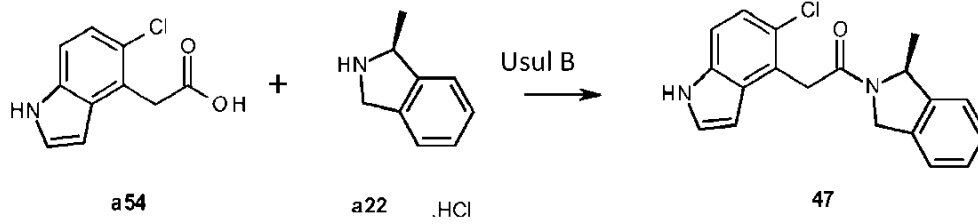
15 Tetrakis(trifenilfosfin)palladyum(0) (12 mg, 0.01 mmol) ve su (0.3 mL) ilave edildi. Tüp sızdırmaz şekilde kapatıldı ve 130 °C'de 1 saat boyunca mikrodalga irradyasyonu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı vakum altında konsantre edildi. Kalıntı EtOAc ile seyreltildi, sonikasyona tabi tutuldu, karıştırıldı, süzüldü, EtOAc ile iki kez yıkandı, ardından vakum altında konsantre edildi. 26 mg 2-(2,6-diklorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 46'yı beyaz bir katı olarak sunmak için kalıntı ters faz

20 kromatografisiyle (bazik mod, standart LC) saflaştırıldı.

Verim: %54.

LCMS (ES⁺): 386/388/390 (M+H)⁺, %100 saflık.

D.27. 2-(5-kloro-1H-indol-4-il)-1-[(1S)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il]etanon 47 sentezi.

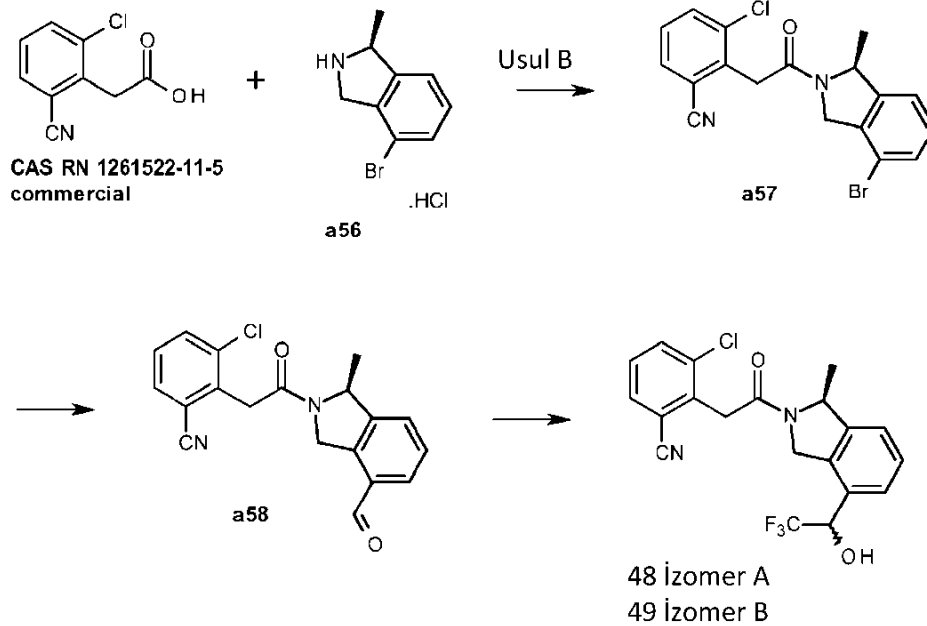


Bileşik **47** 2-(5-kloro-1H-indol-4-il)asetik asit **a54** ve (1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür **a22**'yi başlangıç malzemeleri olarak kullanarak Usul B'ye benzer bir usule göre sentezlenebilir. Koşullar: DCM, Et₃N (3 eşdeğ.), oda sıcaklığı, gece boyunca. Saflaştırma: ters faz kromatografisi (bazık mod, LCMS prep).

Verim: %10.

LCMS (ES⁺): 325/327 (M+H)⁺, %95 saflık.

D.28. 3-kloro-2-[2-[(1S)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifloro-1-hidroksi-etil]izoindolin-2-il]-2-okso-etil]benzonitril izomer A 48 ve izomer B 49 sentezi.



10

D.28.1. 2-[2-[(1S)-4-bromo-1-metil-izoindolin-2-il]-2-okso-etil]-3-kloro-benzonitril a57 sentezi.

Bileşik **a57** 2-(2-kloro-6-siyano-fenil)asetik asit ve (1S)-4-bromo-1-metil-izoindolin hidroklorür **a56**'yi başlangıç malzemeleri olarak kullanarak Usul B'ye benzer bir usule göre

sentezlenebilir. Koşullar: DMAC, DIPEA (3 eşdeğ.), oda sıcaklığı, gece boyunca.

Saflaştırma: eluent olarak DCM içinde %0 ila %1 MeOH kullanılarak kolon kromatografisi.

Verim: %98.

HPLC (Bazik mod): RT 5.82 dakika, %100 saflık.

5 **D.28.2. 3-kloro-2-[2-[(1S)-4-formil-1-metil-izoindolin-2-il]-2-okso-etil]benzonitril a58 sentezi.**

Bir otoklav içinde toluen içinde (15 mL) bir 2-[2-[(1S)-4-bromo-1-metil-izoindolin-2-il]-2-okso-etil]-3-kloro-benzonitril **a57** (427 mg, 1.09 mmol) süspansiyonuna N,N,N',N'-tetrametiletilenediamin (340 µL, 2.21 mmol), butildi-1-adamantilfosfin (62 mg, 0.17 mmol) ve palladyum(II)asetat (12 mg, 0.05 mmol) ilave edildi. Reaktör azotla çalkalandı ve 5 bar Syngas (CO/H₂ 1:1) altına yerleştirildi. Reaksiyon karışımı 120 °C'de 6 saat ısıtıldı, ardından bir Celite® pedinden süzüldü. Süzüntü su (2 x 50 mL) ile yıkandı. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. Bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan 189 mg 3-kloro-2-[2-[(1S)-4-formil-1-metil-izoindolin-2-il]-2-okso-etil]benzonitril **a58**'i sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (Bazik mod, standart LC) saflaştırıldı.

Verim: %51 (ham).

LCMS (ES⁺): 339/341 (M+H)⁺.

20 **D.28.3. 3-kloro-2-[2-[(1S)-1-metil-4-[2,2,2-trifloro-1-hidroksi-etil]izoindolin-2-il]-2-okso-etil]benzonitril izomer A 48 ve izomer B 49 sentezi.**

DMF içinde (10 mL) bir 3-kloro-2-[2-[(1S)-4-formil-1-metil-izoindolin-2-il]-2-okso-etil]benzonitril **a58** (189 mg, 0.56 mmol) çözeltisine sezyum florür (173 mg, 1.12 mmol) ve (triflorometil)trimetilsilan (165 µL, 1.12 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50°C'de gece boyunca karıştırıldı, ardından NaHCO₃'ün bir sulu doymuş çözeltisiyle (50 mL) sönümlendi ve EtOAc (3 x 30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. Rasemat 3-kloro-2-[2-[(1S)-1-metil-4-[2,2,2-trifloro-1-hidroksi-etil]izoindolin-2-il]-2-okso-etil]benzonitrili sunmak için kalıntı ters faz kromatografisiyle (bazik mod, standart LC) saflaştırıldı.

Kiral çözünme (SFC, Lux-Cell-2, 50*257 mm, 360 mL/dakika, 220 nm, 25 °C, eluent: %20 ila %40 MeOH) aşağıdakileri sundu:

- 38 mg 3-kloro-2-[2-[(1S)-1-metil-4-[2,2,2-trifloro-1-hidroksi-etil]izoindolin-2-il]-2-okso-etil]benzonitril izomer A **48** sarı bir yağ olarak.

5 Verim: %17.

LCMS (ES⁺): 409/411 (M+H)⁺, %91 saflık.

Kiral analiz (LC, Lux-Cell-2, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: iPrOH/n-heptan/DEA 50/50/0.1): RT 4.97 dakika, %100 ee. - 55 mg 3-kloro-2-[2-[(1S)-1-metil-4-[2,2,2-trifloro-1-hidroksi-etil]izoindolin-2-il]-2-okso-etil]benzonitril izomer B **49** kahverengi bir katı olarak.

10

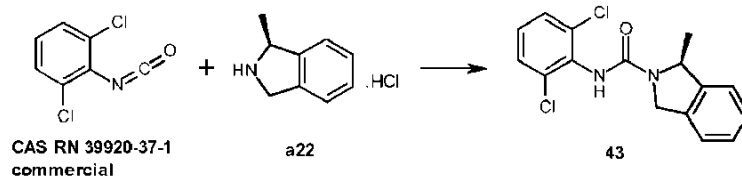
Verim: %33.

LCMS (ES⁺): 409/411 (M+H)⁺, %93 saflık.

Kiral analiz (LC, Lux-Cell-2, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: iPrOH/n-heptan/DEA 50/50/0.1): RT 7.71 dakika, %100 ee.

15 **Örnek E. Formül I-B'ye sahip bileşikler sentezi.**

E.1. (1S)-N-(2,6-diklorofenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-karboksamid 43 sentezi.



(1S)-1-Metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür **a22** (848 mg, 5 mmol), 1,3-dikoro-2-izosiyanatobenzen (ticari, 959 mg, 5 mmol) ve TEA (2.1 mL, 15 mmol) DCM içinde (50 mL) karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 60 saat karıştırıldı, ardından DCM (500 mL) ile seyreltildi ve su (250 mL), HCl'nin bir 1N sulu çözeltisi (250 mL) ve sodyum karbonatın bir sulu doymuş çözeltisi (250 mL) ile art arda yıkandı. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. Kalıntı ters faz kromatografisiyle (bazik mod, standart LC) saflaştırıldı. Kiral çözünme (LC, Chiralcel OJ, 50*450 nm, 80

20

mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: iPrOH/n-heptan: 30/70) 900 mg (1S)-N-(2,6-diklorofenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-karboksamid **43**'ü beyaz bir katı olarak sundu.

Verim: %56.

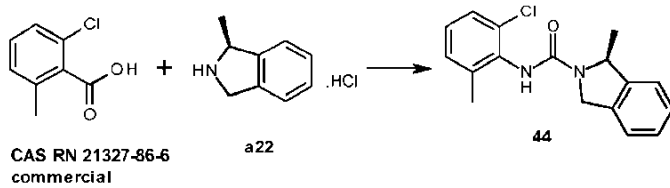
LCMS (ES⁺): 321/323/325 (M+H)⁺, %95.2 saflık.

- 5 Kiral analiz (LC, Chiralcel OJ-H, 250*4.6 mm, 1 mL/dakika, 220 nm, 30 °C, eluent: iPrOH/n-heptan/DEA 30/70/0.1): RT 6.80 dakika (başka enantiomer 9.86 dakika), %100 ee.

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.31 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.33 (m, 5 H), 5.19 (m, 1 H), 4.76 (m, 2 H), 1.48 (m, 3 H).

E.2. (1S)-N-(2-kloro-6-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-karboksamid **44** sentezi.

10



(1S)-1-Metil-2,3-dihidro-1H-izoindol hidroklorür **a22** (96mg, 0.57 mmol), 2-kloro-6-metilbenzoic asit (ticari, 100 mg, 0.57 mmol), TEA (238 µL, 1.71 mmol), difenilfosforil azid (176 mg, 0.63 mmol) toluen içinde (3 mL) karıştırıldı. Karışım 120 °C'de 4 saat karıştırıldı.

- 15 Reaksiyon karışımı sonra Et₂O (50 mL) ile seyreltildi ve su (20 mL), HCl'nin bir 1N sulu çözeltisi (20 mL), sodyum karbonatın bir sulu doymuş çözeltisi (20 mL) ve tuzlu su (20 mL) ile art arda yıkandı. Organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında konsantre edildi. Kalıntı, 30 mg (1S)-N-(2-kloro-6-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-karboksamid **44**'ü beyaz bir katı olarak sunmak için Et₂O içinde kristalleştirmeyeyle
- 20 saflaştırıldı.

Verim: %18.

LCMS (ES⁺): 301/303/305 (M+H)⁺, %94.7 saflık.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 1 H), 7.34 (m, 5 H), 7.21 (m, 2 H), 5.20 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.77 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3 H).

E. cAMP HTRF analizi

Bu buluşa göre bileşikler, dopamin D1 reseptörünü doğrudan aktive etmez, fakat D1 agonistlerinin veya D1 reseptörleri üzerinde endojen ligandin, dopaminin etkisini bir allosterik mekanizmayla artırır, ve dolayısıyla D1 pozitif allosterik modülatörleridir (D1 PAM).

Dopamin ve başka D1 agonistleri dopamin D1 reseptörünü kendi kendiyile doğrudan aktive eder.

Bu analiz sırasıyla dopamin yokluğunda ("aktivasyon analiz") Örneklerin bileşiklerin etkilerini ve dopamin ("güçlendirme analizi") varlığında Örneklerin bileşiklerin etkilerini ölçmeye imkan verir.

Aktivasyon analizi, %100 aktivasyon olarak tanımlanan endojen agonisti, dopamin konsantrasyonlarının arttırılmasıyla cAMP'de azami artışla HTRF analizinde siklik adenosinmonofosfat (cAMP) üretiminin stimülasyonunu ölçer. Test edilen Örneklerin bileşikleri anlamlı doğrudan agonist benzeri etkilerden yoksun olduğunda, 10 µM'lik bir konsantrasyonda mevcut olduğunda, bunlar %20'den az aktivasyon (dopamin azami yanıtıyla kıyaslandığında) üretir.

Güçlendirme analizi, bileşiklerin bir düşük eşikli konsantrasyonda dopaminle üretilen cAMP seviyelerini arttırabilme özelliğini ölçer. Kullanılan dopamin konsantrasyonu ([EC₂₀]), dopamin konsantrasyonunu arttırılmasıyla görülen azami yanıt (%100) kıyasla %20 stimülasyonu üretmek için tasarlanır. Bu güçlendirmeyi ölçmek için bileşiğin dopaminin [EC₂₀]'siyle konsantrasyonlarının arttırılmasını inkübe ederiz ve cAMP üretiminde arttıkça bu güçlendirmeyi ölçeriz. Bir bileşiğin pEC₅₀'si cAMP seviyelerinin güçlendirmesinin %50'sini üreten bileşiğin konsantrasyonunun -log10'udur ve Erel, dopamin konsantrasyonlarının arttırılmasıyla üretilen azami yanıtla kıyasla bileşik üretilen azami % güçlendirme olarak tanımlanan (1 Erel = dopamin azami yanıtı) nispi tesirdir.

Bileşiklerin test edildiği özel koşullar burada aşağıda açıklanmaktadır.

USULLER D1 Hücre kültürü

Hücreler 37°C'de %5 CO₂'lik nemlendirilmiş bir atmosferde kültürlendi. Hücreler %10 fetal bovin serum (BioWhittaker®, Lonza, Verviers, Belçika), 400 µg/mL Genetisin (GIBCO®), 100 IU/mL Penisilin ve 100 IU/mL Streptomisin (Pen-Strep çözeltisi, BioWhittaker®) içeren DMEM-F12+GlutaMAX™-I ortamında (GIBCO®, Invitrogen, Merelbeke, Belçika)

- 5 büyütüldü. Etkili şekilde kenetlendiği ve kuvvetli fonksiyonel yanıtlar (Watts ve diğerleri, 1995) sunduğu gösterilmiş olduğundan Dopamin D1 reseptörünü (BioSignal Inc, Montreal, Kanada, şimdi Perkin Elmer) eksprese eden L^{Mtk} (L^{tk-}) fare fibroblast hüceleri kullanıldı.

cAMP analizi

- Hücre içi siklik adenosinmonofosfatta (cAMP) değişikliklerin ölçümü CisBio'dan (Codolet, Fransa) HTRF cAMP dinamik analiz kiti kullanılarak belirlendi. Homojen zaman çözümüli floresan teknolojisi kullanılarak, analiz, hücrelerle üretilen natif cAMP ve boya d2 ile etiketli cAMP arasında rekabeti baz alır. İz bağlayıcı, kriptat etiketli bir anti-cAMP antikoruyla belirlenir. Bileşiğin tek başına etkileri (agonizm), analizin dopamin yokluğunda gerçekleştirilmesiyle belirlendi, diğer yandan bileşiğin bir pozitif allosterik modülatör (PAM) olarak etkisi, dopaminin bir EC₂₀ konsantrasyonu varlığında belirlendi. Hücreler (beher kuyucuk için 20,000), dopaminin (1.1 nM nihai) varlığında ve yokluğunda, izobutil metilksantin (Sigma, 0.1 mM nihai), değişen konsantrasyonlarda test bileşiği (Tipik olarak 10^{-9.5}M ila 10^{-4.5}M) içeren bir nihai hacimde 20 µL HBSS (Lonza, kalsiyum, magnezyum ve HEPES tamponuyla 20 mM, pH 7.4) içinde 384 plakada 1 saat oda sıcaklığında inkübe edilir.
- 15 Reaksiyon daha sonra sonlandırılır ve hücreler, imalatçının talimatları doğrultusunda, liziz tamponunda (10 µL) d2 deteksiyon reaktif maddesi ve liziz tamponunda (10 µL) kriptat reaktif maddesinin ilave edilmesiyle çözünür. Bu daha sonra bir 60 dakika daha oda sıcaklığında inkübe edilir ve lazer eksitasyonla bir Envision plaka okuyucu (Perkin Elmer, Zaventem, Belçika) kullanarak imalatçının talimatları doğrultusunda belirlenen HTRF
- 25 floresan emisyon oranında değişir. Tüm inkübasyonlar iki defa gerçekleştirildi ve Sonuçlar, dopamine bir konsantrasyon-etki eğrisiyle kıyaslandı. (10⁻¹¹M ila 10⁻⁶M).

Verilerin analizi

- Veriler, pEC₅₀ ve Erel elde etmek için, 4-parametrelili lojistik denklem (DeLean ve diğerleri, 1978) kullanılarak Excel ve PRISM (GraphPad Yazılımı) kullanılarak analiz edildi, burada
- 30 Erel, dopaminle elde edilenle ilgili bir yüzde olarak eksprese edilen test bileşiği eksi bazal uydurulmuş azami yanıtıdır.

cAMP HTRF analizinde test edildiğinde, Örneklerin bileşikleri, 5.5'ten büyük veya buna eşit; ideal olarak 6.5'ten büyük veya buna eşit; tercihen 7.0'dan büyük veya buna eşit pEC_{50} değerlerini sergiler.