

## ÖZET

### TETRAHİDROSİKLOPENTAPİROL TÜREVİ VE BUNA YÖNELİK PREPARASYON YÖNTEMİ

5

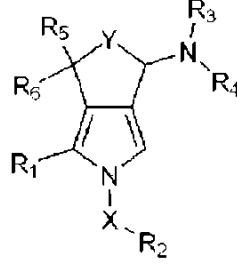
Mevcut buluş, peptik ülser, gastrit veya reflü özofajitini önlemek veya tedavi etmek için kullanılabilen tetrahidrosiklopentapirol türevleri, bu türevleri hazırlamaya yönelik bir yöntem ve bu türevleri içeren bir farmasötik bileşim sağlamaktadır.

## İSTEMLER

1. Aşağıdaki Kimyasal Formül 1 ile temsil edilen bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu:

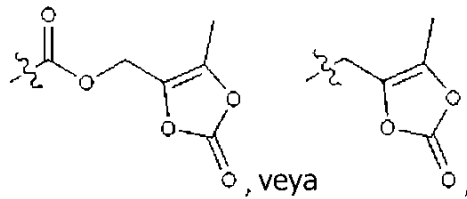
5

[Kimyasal Formül 1]



- 10 Kimyasal Formül 1'de,  
X; -CH<sub>2</sub>-, -CO- veya -SO<sub>2</sub>-'dir,  
Y, C<sub>1-3</sub> alkilen veya -NH-'dir,  
R<sub>1</sub>; C<sub>1-4</sub> alkil, benzodioksilil, benzofuranil, benzil, furanil, fenil, pirazolil, piridinil, pirimidinil veya tiyenilidir,  
15 burada, R<sub>1</sub> ikame edilmemiştir; veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, C<sub>3-6</sub> sikloalkenil, hidroksi, halojen, siyano, -COO(C<sub>1-4</sub> alkil), morfolino, fenil ve pirolidinilden oluşan gruptan srasıyla seçilen 1 ila 3 ikame ile ikame edilmiştir  
R<sub>2</sub>, nitrojen ve oksijenden oluşan gruptan seçilen bir veya iki heteroatoma sahip bir 5 üyeli heteroaromatik halka ile eritilen imidazolil, fenil, piridinil, tiyenil veya piridinildir,  
20 burada R<sub>2</sub> ikame edilmemiştir; veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, halojen, siyano, fenil, fenoksi, N(C<sub>1-4</sub> alkil)<sub>2</sub> ve -CO-morfolinodan oluşan gruptan srasıyla seçilen 1 ila 3 ikame ile ikame edilmiştir,  
R<sub>3</sub>, hidrojen veya C<sub>1-4</sub> alkildir,  
R<sub>4</sub>, C<sub>1-4</sub> alkildir,

25



R<sub>5</sub>, hidrojen veya C<sub>1-4</sub> alkildir, ve

R<sub>6</sub>, hidrojen veya C<sub>1-4</sub> alkildir.

- 5 **2.** R<sub>1</sub>'in ikame edilmemiş olduğu; veya metil, triflorometil, metoksi, triflorometoksi, siklopentenil, hidroksi, F, Cl, siyano, -COO(CH<sub>3</sub>), morfolino, fenil ve piperidininden oluşan gruptan s<sub>ras</sub>yla seçilen 1 ila 3 ikame ile ikame edilmiş olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.
- 10 **3.** R<sub>2</sub>'nin ikame edilmemiş olduğu; veya metil, triflorometil, metoksi, triflorometoksi, diflorometoksi, F, Cl, siyano, fenil, fenoksi, dimetilamino ve -CO-morfolinodan oluşan gruptan s<sub>ras</sub>yla seçilen 1 ila 3 ikame ile ikame edildiği, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.
- 15 **4.** R<sub>1</sub>'in, ikame edilmemiş; veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, C<sub>3-6</sub> sikloalkenil, hidroksi, halojen, siyano, -COO(C<sub>1-4</sub> alkil), morfolino ve fenilden oluşan gruptan s<sub>ras</sub>yla seçilen 1 ila 3 ikame ile ikame edilmiş fenil olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.
- 20 **5.** R<sub>1</sub>'in, ikame edilmemiş veya C<sub>1-4</sub> haloalkil, halojen, morfolino ve piperidininden oluşan gruptan seçilen bir ikame ile ikame edilmiş piridinil olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.
- 6.** R<sub>1</sub>'in, ikame edilmemiş veya C<sub>1-4</sub> alkil ile ikame edilmiş furanil veya pirazolil olduğu, İstem 25 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.
- 7.** R<sub>1</sub>'in, ikame edilmemiş veya bir veya iki C<sub>1-4</sub> alkil ile ikame edilmiş tiyenil olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.
- 30 **8.** R<sub>1</sub>'in, ikame edilmemiş benzodioksilil, benzofuranil, benzil veya pirimidinil olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.
- 9.** R<sub>2</sub>'nin, imidazolil, fenil, piridinil, tiyenil, izoksazol[5,4-b]piridinil veya pirazolo[3,4-b]piridinil olduğu,

ve R<sub>2</sub>'nin, ikame edilmemiş; veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, halojen, siyano, fenil, fenoksi, N(C<sub>1-4</sub> alkil)<sub>2</sub> ve -CO-morfolinodan oluşan gruptan s<sub>1</sub>ras<sub>1</sub>yla seçilen 1 ila 3 ikame ile ikame edilmiş olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

5

**10.** R<sub>2</sub>'nin, ikame edilmemiş; veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, halojen, siyano, fenil, N(C<sub>1-4</sub> alkil)<sub>2</sub> ve -CO-morfolinodan oluşan gruptan s<sub>1</sub>ras<sub>1</sub>yla seçilen 1 ila 3 ikame ile ikame edilmiş fenil olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

10

**11.** R<sub>2</sub>'nin ikame edilmemiş veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, halojen ve fenoksiden oluşan gruptan s<sub>1</sub>ras<sub>1</sub>yla seçilen 1 veya 2 ikame ile ikame edilmiş piridinil olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

15

**12.** R<sub>2</sub>'nin, ikame edilmemiş veya C<sub>1-4</sub> alkil ile ikame edilmiş imidazolil veya izoksazol[5,4-b]piridinil olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

20

**13.** R<sub>2</sub>'nin, ikame edilmemiş veya 1 veya 2 C<sub>1-4</sub> alkil ile ikame edilmiş pirazolo[3,4-b]piridinil olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

**14.** R<sub>2</sub>'nin ikame edilmemiş tiyenil olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

25

**15.** R<sub>3</sub>'ün hidrojen olduğu ve R<sub>4</sub>'ün C<sub>1-4</sub> alkil olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

**16.** R<sub>5</sub> ve R<sub>6</sub>'n<sup>□</sup> hidrojen olduğu, İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

30

**17.** İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada bileşik aşağıdaki bileşiklerden oluşan gruptan seçilmektedir:

- 1) 2-((3-klorofenil)sülfonil-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,

35

- 2) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N,1-dimetil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 3) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-fenil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 4) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(o-tolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5) 1-(2-klorofenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 6) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-(siklopent-3-en-1-il)fenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 7) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(2-(morfolinofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 8) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(m-tolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 9) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(3-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(3-(triflorometil)fenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 11) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(4-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20 12) 4-(2-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(metilamino)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-1-il)fenol,
- 13) 4-(2-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(metilamino)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-1-il)benzonitril,
- 25 14) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(4-metoksifenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15) metil 4-(2-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(metilamino)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-1-il)benzoat,
- 16) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(4-(triflorometil)fenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 17) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(4-(triflorometoksi)fenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 18) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,

- 19) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,4-diflorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20) 1-(4-kloro-2-florofenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 21) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,4-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 22) 1-(5-kloro-2-florofenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 23) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 24) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(3,4-diflorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 25) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(3,5-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 26) 1-(5-kloro-2-floro-4-metilfenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 27) 1-benzil-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 28) 1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20 29) 1-(benzofuran-5-il)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 25 31) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(furan-3-il)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 32) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(5-metilfuran-2-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 33) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(tiyofen-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 34) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(4-metiltiyofen-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 35) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,5-dimetiltiyofen-3-il)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,

- 36) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-1-(6-kloropiridin-2-il)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 37) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 38) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(2-triflorometil)piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 39) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(6-triflorometil)piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 40) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(6-pirolidin-1-il)piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 41) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(6-morfolinopiridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 42) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(piridin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 43) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 44) 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-(fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 45) 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-(fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20 46) 1-(2-florofenil)-2-((2-metoksifenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 47) 1-(2-floro-4-metilfenil)-2-((3-florofenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 25 48) 2-((2-klorofenil)sulfonil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 49) 2-((2-klorofenil)sulfonil)-1-(4-floro-2-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 50) 2-((2-klorofenil)sulfonil)-1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 51) 1-(2,5-diklorofenil)-2-((3-florofenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 52) 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-(m-tolilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 35 53) 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-(m-tolilsulfonil)-2,4,5,6-

- tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 54) 1-(2-floro-4-metilfenil)-2-((3-metoksifenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 55) 1-(2,5-diklorofenil)-2-((3-metoksifenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 56) 2-((3-(dimetilamino)fenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 57) 2-((3-(diflorometoksi)fenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 58) (3-((1-(2-florofenil)-4-(metilamino)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-2(4H)-il)sulfonil)fenil)(morfolino)metanon,
- 59) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-tosil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 60) 1-(2-floro-4-metilfenil)-2-((4-florofenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 61) 1-(2,5-diklorofenil)-2-((4-florofenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 62) 2-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 63) 2-((3-kloro-2-metilfenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 64) 2-((2,3-diklorofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 65) 2-((2,4-diflorofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 66) 2-((2-kloro-4-florofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 67) 3-kloro-4-((1-(2-florofenil)-4-(metilamino)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-2(4H)-il)sulfonil)benzonitril,
- 68) 2-((2-kloro-4-(triflorometoksi)fenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 69) 2-((2-kloro-4-(triflorometil)fenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 70) 2-((2,5-diklorofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,

- 71) 2-((2,5-diklorofenil)sulfonil)-1-(2,4-diflorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 72) 2-((2,5-diklorofenil)sulfonil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 73) 1-(2,5-diklorofenil)-2-((2,5-diklorofenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 74) 2-((2-kloro-5-(triflorometil)fenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 75) 2-((2,6-diklorofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 76) 2-((3,4-diklorofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 77) 2-((3,5-diklorofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 78) 2-((3,5-diklorofenil)sulfonil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 79) 1-(2,5-diklorofenil)-2-((3,5-diklorofenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 80) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((2,3,4-triklorofenil)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20 81) N-metil-1-fenil-2-((2,4,5-triklorofenil)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 82) 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-((2,4,5-triklorofenil)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 25 83) 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-((2,4,5-triklorofenil)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 84) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((2,4,5-triklorofenil)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 85) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((2,4,6-triklorofenil)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 86) 2-((2,6-dikloro-4-(triflorometil)fenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 87) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(tiyofen-2-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 35 88) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-

- tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 89) 1-(2-klorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 90) 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 91) 1-(4-kloro-2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 92) 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 93) 1-(5-kloro-2-floro-3-metilfenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 94) N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-1-(tiyofen-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 95) 2-((5-kloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 96) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((6-fenokspiridin-3-il)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 97) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((3-metilizoksazolo[5,4-b]piridin-5-il)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20 98) 2-((2-kloro-6-metokspiridin-3-il)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 99) 2-((2-kloro-6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 100) 2-((2-kloro-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin
- 25 101) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 102) 2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 103) N-etil-1-(2-florofenil)-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 104) 1-(2-florofenil)-N-izopropil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 105) 1-(2-florofenil)-N,6,6-trimetil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 35

- 106) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N,6,6-trimetil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 107) 2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 108) 2-(3-florobenzil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 109) 2-benzil-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 110) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(3-metilbenzil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 111) 1-(2-florofenil)-2-(3-metoksibenzil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 112) 2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 113) 1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 114) (3-klorofenil)(1-(2,4-diflorofenil)-4-(metilamino)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-2(4H)-il)metanon,
- 115) 5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)-N-metil-1,2,3,5-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-1-amin,
- 20 116) (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil (1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)-N-metilformamit,
- 117) 4-(((1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)amino)metil)-5-metil-1,3-dioksol-2-on,
- 118) (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil (2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)-(metil)karbamat,
- 25 119) 4-(((2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)amino)metil)-5-metil-1,3-dioksol-2-on,
- 120) 1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 30 121) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(m-tolilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 122) 1-(2-florofenil)-2-((3-metoksifenil)sülfonil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 123) 2-((3-(diflorometoksi)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 35

- 124) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((3-(triflorometil)fenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 125) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((3-(triflorometoksi)fenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 5 126) 2-((5-kloro-2-florofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 127) 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 128) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 10 129) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 130) 2-((3-(dimetilamino)fenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 15 131) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 132) N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-1-(o-tolil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 133) 1-(2-klorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 20 134) 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 135) 1-(2,4-diflorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 136) 1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sulfonil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 25 137) 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-(m-tolilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 138) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 30 139) 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-((3-(triflorometil)fenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 140) 1-(2-florofenil)-2-((3-metoksifenil)sulfonil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 141) 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-((3-(triflorometoksi)fenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 35

142) 2-((3-(diflorometoksi)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,

143) 2-((3-(dimetilamino)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,

5 144) 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,

145) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6,7,8-heksahidrosiklohepta[c]pirol-4-amin,

10 146) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6,7,8-heksahidrosiklohepta[c]pirol-4-amin, ve

147) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-etil-1-(2-florofenil)-2,4,5,6,7,8-heksahidrosiklohepta[c]pirol-4-amin.

15 **18.** İstemler 1 ila 17'den herhangi birine göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir farmasötik bileşim.

**19.** Bir aktif bileşim maddesi olarak İstemler 1 ila 17'den herhangi birine göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren, peptik ülser, gastrit veya reflü özofajiti önlemeye veya tedavi etmeye yönelik bir farmasötik bileşim.

20

**20.** Aşağıdaki bileşiklerden oluşan gruptan seçilen bir bileşik:

1-bromo-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

1-bromo-2-((3-klorofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c] pirol-4(2H)-on,

25 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

1-bromo-2-(piridin-3-ilsülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

1-(2-florofenil)-2-(piridin-3-ilsülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

6,6-dimetil-5,6-dihidrosiklopenta[c] pirol-4(2H)-on,

1-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

30 1-(2-florofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

1-(2-florofenil)-6,6-dimetil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

35 1-bromo-2-((3-florofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
tert-bütil(1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-  
2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat,  
tert-bütil(1-(2,4-diflorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat,  
5 tert-bütil (2-(3-klorobenzoil)-1-(2,4-diflorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-  
4-il)(metil)karbamat,  
tert-bütil 1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat,  
tert-bütil 4-bromo-1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat,  
tert-bütil 4-(2-florofenil)-1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat,  
10 tert-bütil5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)-1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-  
2(1H)-karboksilat,  
tert-bütil5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)-1-(metilamino)-3,5-dihidropirol[3,4-  
c]pirol-2(1H)-karboksilat,  
1-bromo-2,5,6,7-tetra-4H-izoindol-4-on,  
15 1-(2-florofenil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-izoindol-4-on,  
1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-izoindol-4-on,  
1-bromo-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on,  
1-(2-florofenil)-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on, ve  
2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on.

20

## TARİFNAME

### TETRAHİDROSİKLOPENTAPIROL TÜREVİ VE BUNA YÖNELİK PREPARASYON YÖNTEMİ

5

#### **BULUŞUN ARKA PLANI**

##### **(a) Teknik Alan**

10 Mevcut buluş, peptik ülser, gastrit veya reflü özofajitini önlemek veya tedavi etmek için kullanılabilen tetrahidrosiklopentapirol türevleri, bu türevleri hazırlamaya yönelik bir yöntem ve bu türevleri içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir.

##### **(b) Önceki Teknik**

15

Peptik ülsere yönelik bir ilaç geliştirilmesi, büyük ölçüde iki türe (saldırgan faktörün kontrol edilmesi ve savunma faktörünün güçlendirilmesi) odaklanmıştır ve bunların arasında bir temsili tedavi yöntemi, saldırgan faktörü kontrol etmektir. Gelişim eğilimi, aşamalı olarak antikolinergik ilaç geliştirilmesine ve geçmiş geliştirilen antasitten H<sub>2</sub> reseptör antagonistinin geliştirilmesine yol açmıştır. Günümüzde bir proton pompa inhibitörü (PPI), piyasada öncüdür.

1884'te Prout, hidroklorik asidin yüksek bir konsantrasyonunun, gastrik mukozadan salgılandığını keşrettiğinden beri asit salgılamasının mekanizması üzerine yapılan çalışmalar, geçtiğimiz 100 yıl içinde aktif bir şekilde ilerlemiştir. Ve Belladonna, birinci antiülser ilaç olarak kullanıldığından beri antikolinergik ilaçlar, geniş çapta kullanılmıştır ve 1920'de gastrik asit salgılamasının, histamin tarafından stimüle edildiği bulunmuştur. Ve H<sub>2</sub> reseptöründe güçlü gastrik asit salgılamasına ilişkin hormon olan histaminin aktivitesini inhibe eden birinci histamin H<sub>2</sub>-reseptör antagonisti Simetidin(Tagamet®), 1977'de geliştirildiğinden beri asit salgılama stimüle edici malzemelerin reseptörlerine karşı gelen çeşitli ilaçlar ve 1981'de geliştirilen Ranitidin(Zantac®), 1985'te geliştirilen Famotidin(Gaster®/Pepcid®) tarafından temsil edilen histamin H<sub>2</sub>-reseptör antagonist ilaçlar ve benzeri, dünya antiülser ilaç piyasalarını öncülük etmiştir. Ve Helikobakter pilori, 1983'te ilk defa gastrit ve ülsere neden olan bakteriler olarak izole edildiğinden beri proton pompa inhibitörü veya H<sub>2</sub> antagonist ve kemoterapötik ajan kombinasyon terapisi, eradikasyonun kendisi için geliştirilmiştir.

35

Yakın zamanda, proton pompa inhibitörlerinin arasında tersine çevrilebilir inhibisyon mekanizmasına sahip ilaçlara yönelik artan bir talep vardır ve buna ilişkin çalışmalar, küresel farmasötik şirketler tarafından aktif bir şekilde ilerletilmektedir. Omeprazol ile temsil edilen mevcut PPI ilaçlarından ayrılmak amacıyla tersine çevrilebilen proton pompa inhibitörleri, potasyum rekabetçi asit bloker (P-CAB) veya asit pompa antagonist (APA) olarak adlandırılmaktadır

Aynı zamanda mide duvarında  $H^+$  salgılanması süreci, uzun bir süre boyunca bulunmamıştır. Ancak yakın zamanda, mide duvarının mikrozomal fraksiyonunda  $H^+/K^+$ -ATPaz'nin,  $H^+$  ve  $K^+$ 'yi değiştirmek için gastro-intestinal yolda  $H^+$  salgılanmasını işlev görmektedir ve  $H^+/K^+$ -ATPaz, bir "proton pompası" olarak adlandırılmıştır. Vücutta  $H^+/K^+$ -ATPaz, mitokondrilerde bol olan ATP'nin ayrışmasıyla elde edilen enerjiyi,  $H_2O$ 'ye dönüştürerek üretilen  $H^+$ 'yi gastrik kaviteye salgılamaktadır. Bu esnada  $K^+$  ve  $H^+$ 'nin dönüştürülmesi, 1:1'lik bir oranda gerçekleştirilmektedir ve insanlar dâhil olmak üzere  $H^+$  salgılayan pek çok hayvanda  $H^+/K^+$ -ATPaz'ın varlığını tespit etmiştir.

Yani mide duvar hücrelerinin hücre zarında mevcut reseptörlerde çeşitli asit salgılamama stimulan malzeme (histamin, asetilkolin, gastrin), bir dizi gastrik asit salgılamama reaksiyonunun ve mide duvar hücrelerinde  $H^+$ 'yi boşaltan ve  $K^+$ 'yi absorbe eden bir proton pompası olarak atfedilen bulunan  $H^+/K^+$ -ATPaz'ın eyleme geçmesine neden olmak için bağlanmaktadır. Proton pompasının, gastrik asit salgılamamasını inhibe eden bir bileşik, antikolinergik aktiviteye veya  $H_2$  reseptör antagonizmaya sahip değildir, vücuda absorbe edildiğinde bir inaktif ön ilaç olarak absorbe edilmektedir ve bir insan vücudunda tek asit bölgeleri olan gastrik mukozada parietal hücrelerin sekretuar tübüllerinde yoğun bir şekilde dağılmaktadır ve aktive edilmektedir ve gastrik asit üretiminin nihai adımı olan daha sonra proton pompasını bloke etmektedir, böylelikle bir eşsiz ve seçici aktivite modu ile gastrik asit salgılanmasını inhibe etmektedir.

Proton pompasını regüle etmek için geliştirilen temsili ilaçlar, Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol ve benzerini içermektedir ve gastrik asit salgılanmasında bu ilaçların inhibitör aktivitesi, klasik ilaçlardan daha etkili ve sürekli olduğu için günümüzde peptik ülserin bir terapötik ajanı olarak geniş çapta kullanılmaktadır. Ve omeprazol esaslı bileşikler, gastrik asit salgılanması güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve eş zamanlı olarak gastrik mukozaya koruma etkisine (sitoprotektif aktivite) sahip olduğu için iki aktivitenin (yani saldırgan ve savunma tipi) özelliklerinin, gün içinde olduğu kadar geceleri de  $H_2$  reseptör antagonistten

daha güçlü bir şekilde asit salgılamasını inhibe ettiğini sergilemektedir ve düşük yineleme oranına sahiptir.

5 Ancak terine çevrilemez aktivite mekanizmasına sahip bir proton pompa inhibitörünün, midede bakteri büyümesinden dolayı tümör hücreleri oluşturmak için uzun bir süre boyunca midede gastrik asit salgılamasını inhibisyon durumuna, proton pompasının ifadesinin başlatılmasına neden olabilmektedir ve gastrin konsantrasyonunda bir artış önerilmektedir ve bu nedenle yalnızca ilaç, tersine çevrilebilir proton pompa inhibitörünün geliştirilmesi ile uygulandığında gastrik asit salgılamasını inhibe edebilen malzemenin gelişimi, araştırma 10 projesi olarak revaçta Ocak 2007'de piyasaya sürülen Yuhan Corporation'a ait Revaprazan (Revanex®), tek ilaç ve dünya çapında önder farmasötik şirketler tarafından antiülser ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi, tersine çevrilebilir proton pompa inhibitörlerine yöneltilmiştir ve gelecekte yeni ilaçların görünüşü öngörülmektedir.

15 Tersine çevrilebilir proton pompa inhibitörlerinin temsili örnekleri olarak bir pirol türevleri, WO2007/026916 numaralı patent dokümanında (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.) açıklanmaktadır pirol[2,3-c]piridin türevi, WO2006/025716 numaralı patent dokümanında (Yuhan Corp.) açıklanmaktadır ve benzimidazol türevleri, WO2007/072146 numaralı patent dokümanında (Pfizer Inc., Japonya; Raqualia Pharma Inc.) açıklanmaktadır

20

### **BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI**

[TEKNİK PROBLEM]

25 Buluş sahipleri, proton pompa inhibisyon etkilerine sahip olan yeni bileşiklere ilişkin çalışmalar esnasında, tetrahidrosiklopentapirol türevlerinin, proton pompa inhibisyon etkilerine sahip olduğunu ve bu nedenle peptik ülser, gastrit veya reflü özofajiti önlemek veya tedavi etmek için kullanılabildiğini onaylamışlardır ve buluşu tamamlamışlardır

30 [TEKNİK ÇÖZÜM]

Buluşun bir amacı peptik ülser, gastrit veya reflü özofajitini önlemek veya tedavi etmek için kullanılabilen tetrahidrosiklopentapirol türevlerini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve bu türevleri hazırlamaya yönelik bir yöntemi sağlamaktır

35

Buluşun bir başka amacı mevcut buluşa göre tetrahidrosiklopentapirol türevlerini hazırlamak için kullanılabilen bir ara madde sağlamaktır

5 Buluşun yine bir başka amacı mevcut buluşa göre tetrahidrosiklopentapirol türevlerini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir farmasötik bileşim sağlamaktır

10 Buluşun yine bir başka amacı bir aktif bileşim maddesi olarak mevcut buluşa göre tetrahidrosiklopentapirol türevlerini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren, peptik ülseri, gastrit, veya reflü özofajiti önlemeye veya tedavi etmeye yönelik bir farmasötik bileşim sağlamaktır

15 Mevcut buluşa göre tetrahidrosiklopentapirol türevlerinin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun peptik ülser, gastrit veya reflü özofajite sahip olan veya sahip olduğundan şüphelenilen bir süreye uygulanması içeren peptik ülser, gastrit veya reflü özofajiti tedavi etmeye veya önlemeye yönelik bir yöntem açıklanmaktadır

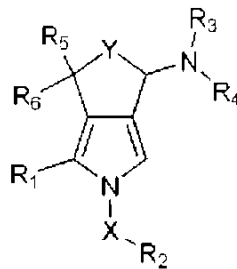
[AVANTAJLI ETKİLER]

20 Mevcut buluşa göre Kimyasal Formül 1 ile temsil edilen bileşik, tersine çevrilebilir proton pompa inhibisyon etkisi sergilemektedir ve bu nedenle peptik ülser, gastrit veya reflü özofajiti önlemek veya temsil etmek için bir APA olarak kullanılabilmektedir.

### **YAPILANDIRMALARIN AYRINTILI AÇIKLAMASI**

25 Amaçları gerçekleştirmek için mevcut buluş, aşağıdaki Kimyasal Formül 1 ile temsil edilen bir bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu sağlamaktadır

[Kimyasal Formül 1]



30

Kimyasal Formül 1'de,

X; -CH<sub>2</sub>-, -CO- veya -SO<sub>2</sub>-'dir,

Y, C<sub>1-3</sub> alkilen veya -NH-'dir,

R<sub>1</sub>, C<sub>1-4</sub> alkil, benzodioksilil, benzofuranil, benzil, furanil, fenil, pirazolil, piridinil, pirimidinil veya tiyenildir,

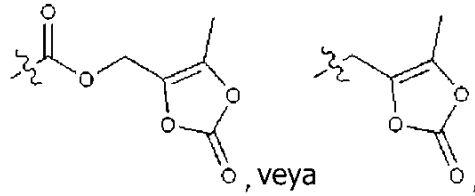
burada, R<sub>1</sub>, ikame edilmemiştir; veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, C<sub>3-6</sub> sikloalkenil, hidroksi, halojen, siyano, -COO(C<sub>1-4</sub> alkil), morfolino, fenil ve pirolidinilden oluşan gruptan s<sub>ras</sub>yla seçilen bir ila üç ikame ile ikame edilmiştir

R<sub>2</sub>, nitrojen ve oksijenden oluşan gruptan seçilen bir veya iki heteroatoma sahip bir 5 üyeli heteroaromatik halka ile kaynaştırılan imidazolil, fenil, piridinil, tiyenil veya piridinildir,

burada R<sub>2</sub> ikame edilmemiştir; veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, halojen, siyano, fenil, fenoksi, N(C<sub>1-4</sub> alkil)<sub>2</sub> ve -CO-morfolinodan oluşan gruptan s<sub>ras</sub>yla seçilen bir ila üç ikame ile ikame edilmiştir,

R<sub>3</sub>, hidrojen veya C<sub>1-4</sub> alkildir,

R<sub>4</sub>, C<sub>1-4</sub> alkildir,



R<sub>5</sub>, hidrojen veya C<sub>1-4</sub> alkildir,

R<sub>6</sub>, hidrojen veya C<sub>1-4</sub> alkildir.

Tercihen X, -SO<sub>2</sub>-'dir.

Tercihen X, -SO<sub>2</sub>-'dir ve Y, C<sub>1-3</sub> alkilendir.

Tercihen R<sub>1</sub> ikame edilmemiştir; veya metil, triflorometil, metoksi, triflorometoksi, siklopentenil, hidroksi, F, Cl, siyano, -COO(CH<sub>3</sub>), morfolino, fenil ve pirolidinilden oluşan gruptan s<sub>ras</sub>yla seçilen bir ila üç ikame ile ikame edilmiştir.

Tercihen R<sub>2</sub> ikame edilmemiştir; veya metil, triflorometil, metoksi, triflorometoksi, diflorometoksi, F, Cl, siyano, fenil, fenoksi, dimetilamino ve -CO-morfolinodan oluşan gruptan s<sub>ras</sub>yla seçilen bir ila üç ikame ile ikame edilmiştir.

- 5 Tercihen  $R_1$ , fenildir, ve fenil ikame edilmemiştir; veya  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  haloalkoksi,  $C_{3-6}$  sikloalkenil, hidroksi, halojen, siyano,  $-COO(C_{1-4}$  alkil), morfolino ve fenilden oluşan gruptan sırasıyla seçilen bir ila üç ikame ile ikame edilmiştir.
- 10 Tercihen  $R_1$ , piridinildir, ve piridinil ikame edilmemiştir; veya  $C_{1-4}$  haloalkil, halojen, morfolino ve pirolidinilden oluşan gruptan seçilen bir ikame ile ikame edilmiştir.
- 15 Tercihen,  $R_1$  furanil veya pirazolildir, ve furanil veya pirazolil ikame edilmemiştir; veya  $C_{1-4}$  alkil ile ikame edilmiştir.
- 20 Tercihen,  $R_1$  tiyenildir, ve tiyenil ikame edilmemiştir; veya bir veya iki  $C_{1-4}$  alkil ile ikame edilmiştir.
- 25 Tercihen  $R_1$ , benzodioksiolil, benzofuranil, benzil veya pirimidinildir, ve benzodioksiolil, benzofuranil, benzil veya pirimidinil ikame edilmemiştir.
- 30 Tercihen  $R_2$ , imidazolil, fenil, piridinil, tiyenil, izoksazol[5,4-b]piridinil veya pirazolo[3,4-b]piridinildir ve  $R_2$  ikame edilmemiştir; veya  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  haloalkoksi, halojen, siyano, fenil, fenoksi,  $N(C_{1-4}$  alkil)<sub>2</sub> ve  $-CO$ -morfolinodan oluşan gruptan sırasıyla seçilen bir ila üç ikame ile ikame edilmiştir.
- 35 Tercihen  $R_2$ , fenildir, ve fenil ikame edilmemiştir; veya  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  haloalkoksi, halojen, siyano, fenil,  $N(C_{1-4}$  alkil)<sub>2</sub> ve  $-CO$ -morfolinodan oluşan gruptan sırasıyla seçilen bir ila üç ikame ile ikame edilmiştir.
- 40 Tercihen  $R_2$ , piridinildir, ve piridinil ikame edilmemiştir; veya  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  alkoksi, halojen ve fenoksiden oluşan gruptan sırasıyla seçilen bir veya iki ikame ile ikame edilmiştir.
- 45 Tercihen,  $R_2$  imidazolil veya izoksazol[5,4-b]piridinildir, ve imidazolil veya izoksazol[5,4-b]piridinil ikame edilmemiştir; veya  $C_{1-4}$  alkil ile ikame edilmiştir.

Tercihen, R<sub>2</sub> pirazolo[3,4-b]piridinildir, ve pirazolo[3,4-b]piridinil ikame edilmemiştir; veya bir veya iki C<sub>1-4</sub> alkil ile ikame edilmiştir.

- 5 Tercihen, R<sub>2</sub> tiyenildir, ve tiyenil ikame edilmemiştir.

Tercihen R<sub>3</sub>, hidrojenidir ve R<sub>4</sub>, C<sub>1-4</sub> alkildir.

- 10 Tercihen, R<sub>5</sub> ve R<sub>6</sub>, hidrojenidir veya R<sub>5</sub> ve R<sub>6</sub>, metildir.

Tercihen X, -SO<sub>2</sub>-'dir, Y, C<sub>1-3</sub> alkilendir ve R<sub>1</sub> ve/veya R<sub>2</sub>, fenildir.

Tercihen X, -SO<sub>2</sub>-'dir, Y, -CH<sub>2</sub>-'dir ve R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> fenildir.

15

Tercihen X, -SO<sub>2</sub>-'dir, Y, -CH<sub>2</sub>-'dir ve R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> fenil, furanil veya tiyenildir ve R<sub>2</sub>, fenil veya piridinildir.

- 20 Tercihen X, -SO<sub>2</sub>-'dir, Y, -CH<sub>2</sub>-'dir, R<sub>1</sub>, fenil, furanil veya tiyenildir, bu ikame edilmemiştir veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, hidroksi ve halojenden seçilen bir ila üç ikame ile ikame edilmiştir ve R<sub>2</sub> fenil veya piridinildir, bu ikame edilmemiştir veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi ve halojenden oluşan gruptan seçilen bir ila üç ikame ile ikame edilmiştir.

- 25 Tercihen X, -SO<sub>2</sub>-'dir, Y, -CH<sub>2</sub>-'dir, R<sub>1</sub>, fenil, furanil veya tiyenildir, bu ikame edilmemiştir veya C<sub>1-4</sub> alkil, hidroksi ve halojenden seçilen bir veya iki ikame ile ikame edilmiştir ve R<sub>2</sub> fenil veya piridinildir, bu ikame edilmemiştir veya C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi ve halojenden oluşan gruptan seçilen bir veya iki ikame ile ikame edilmiştir.

- 30 Tercihen X, -SO<sub>2</sub>-'dir, Y, -CH<sub>2</sub>-'dir, R<sub>1</sub>, ikame edilmemiş veya bir veya iki C<sub>1-4</sub> alkil ile ikame edilmiş tiyenildir ve R<sub>2</sub>, ikame edilmemiş veya bir veya iki halojen ile ikame edilmiş fenil veya piridinildir.

Kimyasal Formül 1 ile temsil edilen bileşiğin temsilci örnekleri aşağıdaki gibidir:

35

- 1) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 2) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N,1-dimetil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 3) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-fenil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 4) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(o-tolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5) 1-(2-klorofenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 6) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-(siklopent-3-en-1-il)fenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 7) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(2-(morfolinofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 8) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(m-tolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 9) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(3-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 10) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(3-(triflorometil)fenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 11) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(4-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20 12) 4-(2-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(metilamino)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-1-il)fenol,
- 13) 4-(2-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(metilamino)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-1-il)benzonitril,
- 14) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(4-metoksifenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 25 15) metil 4-(2-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(metilamino)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-1-il)benzoat,
- 16) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(4-(triflorometil)fenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 17) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(4-(triflorometoksi)fenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 18) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 19) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,4-diflorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 35

- 20) 1-(4-kloro-2-florofenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 21) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,4-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 22) 1-(5-kloro-2-florofenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 23) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 24) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(3,4-diflorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 25) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(3,5-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 26) 1-(5-kloro-2-floro-4-metilfenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 27) 1-benzil-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 28) 1-(benzo[d[[1,3]dioksol-5-il)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 29) 1-(benzofuran-5-il)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20 30) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 31) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(furan-3-il)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 32) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(5-metilfuran-2-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 25 33) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(tiyofen-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 34) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(4-metiltiyofen-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 35) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,5-dimetiltiyofen-3-il)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 36) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(6-kloropiridin-2-il)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 37) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 35

- 38) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(2-triflorometil)piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 39) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(6-triflorometil)piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 40) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(6-pirolidin-1-il)piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 41) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(6-morfolinopiridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 42) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-1-(piridin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 43) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 44) 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-(fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 45) 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-(fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 46) 1-(2-florofenil)-2-((2-metoksifenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 47) 1-(2-floro-4-metilfenil)-2-((3-florofenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20 48) 2-((2-klorofenil)sulfonil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 49) 2-((2-klorofenil)sulfonil)-1-(4-floro-2-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 50) 2-((2-klorofenil)sulfonil)-1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 25 51) 1-(2,5-diklorofenil)-2-((3-florofenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 52) 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-(m-tolilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 53) 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-(m-tolilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 54) 1-(2-floro-4-metilfenil)-2-((3-metoksifenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 55) 1-(2,5-diklorofenil)-2-((3-metoksifenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 35

- 56) 2-((3-(dimetilamino)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 57) 2-((3-(diflorometoksi)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 58) (3-((1-(2-florofenil)-4-(metilamino)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-2(4H)-il)sülfonil)fenil)(morfolino)metanon,
- 59) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-tosil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 60) 1-(2-floro-4-metilfenil)-2-((4-florofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 61) 1-(2,5-diklorofenil)-2-((4-florofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 62) 2-([1,1'-bifenil]-4-ilsülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 63) 2-((3-kloro-2-metilfenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 64) 2-((2,3-diklorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 65) 2-((2,4-diflorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20 66) 2-((2-kloro-4-florofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 67) 3-kloro-4-((1-(2-florofenil)-4-(metilamino)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-2(4H)-il)sülfonil)benzoni-tril,
- 68) 2-((2-kloro-4-(triflorometoksi)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 25 69) 2-((2-kloro-4-(triflorometil)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 70) 2-((2,5-diklorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 71) 2-((2,5-diklorofenil)sülfonil)-1-(2,4-diflorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 72) 2-((2,5-diklorofenil)sülfonil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 73) 1-(2,5-diklorofenil)-2-((2,5-diklorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 35

- 74) 2-((2-kloro-5-(triflorometil)fenil)sülfolil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 75) 2-((2,6-diklorofenil)sülfolil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 76) 2-((3,4-diklorofenil)sülfolil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 77) 2-((3,5-diklorofenil)sülfolil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 78) 2-((3,5-diklorofenil)sülfolil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 79) 1-(2,5-diklorofenil)-2-((3,5-diklorofenil)sülfolil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 80) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((2,3,4-triklorofenil)sülfolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 81) N-metil-1-fenil-2-((2,4,5-triklorofenil)sülfolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 82) 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-((2,4,5-triklorofenil)sülfolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 83) 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-((2,4,5-triklorofenil)sülfolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 20 84) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((2,4,5-triklorofenil)sülfolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 85) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((2,4,6-triklorofenil)sülfolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 25 86) 2-((2,6-dikloro-4-(triflorometil)fenil)sülfolil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 87) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(tiyofen-2-ilsülfolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 88) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 89) 1-(2-klorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 90) 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 35 91) 1-(4-kloro-2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfolil)-2,4,5,6-

- tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 92) 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 93) 1-(5-kloro-2-floro-3-metilfenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 94) N-metil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-1-(tiyofen-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 95) 2-((5-kloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 10 96) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((6-fenoksipiridin-3-il)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 97) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((3-metilizoksazolo[5,4-b]piridin-5-il)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 98) 2-((2-kloro-6-metoksipiridin-3-il)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 15 99) 2-((2-kloro-6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 100) 2-((2-kloro-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin
- 20 101) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 102) 2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 103) N-etil-1-(2-florofenil)-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 25 104) 1-(2-florofenil)-N-izopropil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 105) 1-(2-florofenil)-N,6,6-trimetil-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 30 106) 2-((3-klorofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N,6,6-trimetil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 107) 2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 108) 2-(3-florobenzil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 35 109) 2-benzil-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,

- 110) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(3-metilbenzil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 111) 1-(2-florofenil)-2-(3-metoksibenzil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 5 112) 2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 113) 1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sulfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin,
- 114) (3-klorofenil)(1-(2,4-diflorofenil)-4-(metilamino)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-2(4H)-il)metanon,
- 10 115) 5-((3-klorofenil)sulfonil)-4-(2-florofenil)-N-metil-1,2,3,5-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-1-amin,
- 116)(5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil (1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)-N-metilformamit,
- 15 117) 4-(((1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)amino)metil)-5-metil-1,3-dioksol-2-on,
- 118) (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil(2-((3-klorofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)-(metil)karbamat,
- 119) 4-(((2-((3-klorofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)amino)metil)-5-metil-1,3-dioksol-2-on,
- 20 120) 1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sulfonil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 121) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(m-tolilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 122) 1-(2-florofenil)-2-((3-metoksifenil)sulfonil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 25 123) 2-((3-(diflorometoksi)fenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 124) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((3-(triflorometil)fenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 30 125) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((3-(triflorometoksi)fenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 126) 2-((5-kloro-2-florofenil)sulfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 127) 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((3-klorofenil)sulfonil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 35

- 128) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 129) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 5 130) 2-((3-(dimetilamino)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 131) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 132) N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-1-(o-tolil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 133) 1-(2-klorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 10 134) 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 135) 1-(2,4-diflorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 136) 1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 15 137) 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-(m-tolilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 138) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 139) 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-((3-(triflorometil)fenil)sülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 20 140) 1-(2-florofenil)-2-((3-metoksifenil)sülfonil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 141) 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-((3-(triflorometoksi)fenil)sülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 25 142) 2-((3-(diflorometoksi)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 143) 2-((3-(dimetilamino)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 144) 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin,
- 30 145) 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6,7,8-heksahidrosiklohepta[c]pirol-4-amin,
- 146) 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6,7,8-heksahidrosiklohepta[c]pirol-4-amin, ve

147)2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-etil-1-(2-florofenil)-2,4,5,6,7,8-  
heksahidrosiklohepta[c]pirol-4-amin.

Kimyasal Formül 1'in bileşigi, bir tuz, özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuz  
5 oluşturabilmektedir. Uygun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, buluşun ilgili olduğu  
alanda asit ilaveli tuz gibi yaygın biçimde kullanılmaktadır ve spesifik olarak bunlarla  
sınırlı değildir (bkz [(J. Pharm. Sci., 66, 1(1977))]). Tercih edilen farmasötik olarak kabul  
edilebilir asit ilaveli tuzlar, hidroklorik asit, hidrobromik asit, fosforik asit, ortofosforik asit  
veya sülfürik asit gibi inorganik asetik asidi; veya metansülfonik asit, benzensülfonik asit,  
10 toluensülfonik asit, asetik asit, propiyonik asit, laktik asit, sitrik asit, fumarik asit, malik asit,  
süksinik asit, maleik asit, gliserofosforik asit veya asetilsalisilik asit gibi organik asidi  
içerebilmektedir.

Ve bir farmasötik olarak kabul edilebilir metal tuz, bir yaygın yöntem ile baz kullanılarak kabul  
15 edilebilmektedir. Örneğin bir farmasötik olarak kabul edilebilir metal tuz, çözünmemiş bileşik  
tuzlar filtreyerek ve daha sonra filtratı kurularak bir alkali metal hidroksit veya bir alkali  
toprak metali hidroksit çözeltisinin bir aşırı miktarında Kimyasal Formül 1'in bileşimini çözerek  
elde edilebilmektedir. Burada, metal tuz olarak sodyum tuz, potasyum tuz veya kalsiyum tuz  
hazırlanması tercih edilmektedir ve bu metal tuzlar, uygun bir tuz (örneğin nitrat tuz) ile  
20 tepkimeye girebilmektedir.

Ve mevcut buluşun Kimyasal Formül 1'inin bileşimi, bundan veya farmasötik olarak kabul  
edilebilir tuzlardan hazırlanabilen solvatlar ve hidratlar içermektedir ve ayrıca tüm olası  
stereoizomerleri içermektedir. Kimyasal Formül 1'in bileşiminin solvatlar, hidratlar ve  
25 stereoizomerleri, yaygın yöntemlerle Kimyasal Formül 1'in bileşiminden hazırlanabilmektedir.

Ve mevcut buluşun Kimyasal Formül 1'inin bileşimi, bir kristalin formunda veya kristalin  
olmayan bir formda hazırlanabilmektedir ve bu durumda Kimyasal Formül 1'in bileşimi, bir  
kristalin formunda hazırlanabilmektedir, isteğe bağlı olarak hidratlı veya solvatlı  
30 olabilmektedir. Mevcut buluş, suyun çeşitli miktarları içeren bileşiklerin yanı sıra Kimyasal  
Formül 1'in bileşiminin stokiyometrik hidratları içerebilmektedir. Mevcut buluşun Kimyasal  
Formül 1'inin bileşiminin bir solvatı hem stokiyometrik solvat ve stokiyometrik olmayan  
solvat içermektedir.

Mevcut buluş ayrıca, Kimyasal Formül 1 ile temsil edilen bileşiği içeren bir farmasötik bileşim veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu sağlamaktadır

5 Mevcut buluş ayrıca, bir aktif bileşim maddesi olarak Kimyasal Formül 1 ile temsil edilen bileşiği içeren, peptik ülser, gastrit veya reflü özofajiti önlemeye veya tedavi etmeye yönelik bir farmasötik bileşim veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu sağlamaktadır

10 Burada kullanılan üzere "önleyen" terimi, Kimyasal Formül 1 ile temsil edilen bileşiği içeren farmasötik bileşim veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasıyla peptik ülser, gastrit veya reflü özofajiti inhibe etmeye veya geciktirmeye yönelik tüm aktiviteleri ifade etmektedir. Ve, "tedavi eden" terimi, Kimyasal Formül 1 ile temsil edilen bileşiği içeren farmasötik bileşim veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasıyla peptik ülser, gastrit veya reflü özofajitin semptomlarını geliştirmeye veya tamamen iyileştirmeye yönelik tüm aktiviteleri ifade etmektedir.

15

Mevcut buluşun Kimyasal Formül 1'inin bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, proton pompa ( $H^+/K^+$ -ATPaz) aktivitesini (Deneysel Örnek 1) inhibe etme etkisine ve pilor-bağlanmış sranlarda (Deneysel Örnek 2) bazal gastrik asit salgılamasını inhibe etme etkisine sahiptir ve bu nedenle peptik ülser, gastrit veya reflü özofajiti önlemek veya tedavi etmek için kullanılabilmektedir.

20

Mevcut buluşun farmasötik bileşimi, standart farmasötik uygulamaya göre bir oral uygulama formunda veya bir parenteral uygulama formunda formüle edilebilmektedir. Dozaj formları aktif bileşim maddesine ek olarak farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, adjuvan veya seyrelticiler gibi ilaveler içerebilmektedir. Uygun taşıyıcı örneğin bir salin çözeltisi, polietilenglikol, etanol, bitki yağı ve izopropil miristat ve benzerini içerebilmektedir, seyrelticiler örneğin laktoz, dekstroz, sükroz, mannitol, sorbitol, selüloz ve/veya glisin ve benzerini içerebilmektedir ancak bunlarla sınırlı değildir. Ve mevcut buluşun bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, genellikle bir enjeksiyon çözeltisi, propilenglikol veya diğer çözücülerini hazırlamak için kullanılan yağda çözünebilmektedir. Ve lokal eylem için, mevcut buluşun bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir merhem veya kremde formüle edilebilmektedir.

30

Mevcut buluşun bileşiğinin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun tercih edilen uygulama miktarı bir hastanın durumunda ve vücut ağırlığına, ilacın formuna,

35

uygulama yoluna ve süresine göre değişmektedir ancak teknikte orta derecede uzman bir kişi tarafından yaklaşık olarak seçilebilmektedir. Ancak tercih edilen bir etkiyi elde etmek için mevcut buluşun bileşiminin, bir günde 0.0001 ila 100 mg/kg'lık (vücut ağırlığı) tercihen 0.001 ila 100 mg/kg'lık (vücut ağırlığı) bir miktarda uygulanması tercih edilmektedir. Günde bir defa oral olarak veya parenteral olarak ya da bölünmüş dozlarda uygulanabilmektedir. Uygulama yöntemine göre bileşim, mevcut buluşun bileşiminin ağırlıkça %0.001 ila 99, tercihen ağırlıkça %0.01 ila 60'ine çıkerebilmektedir.

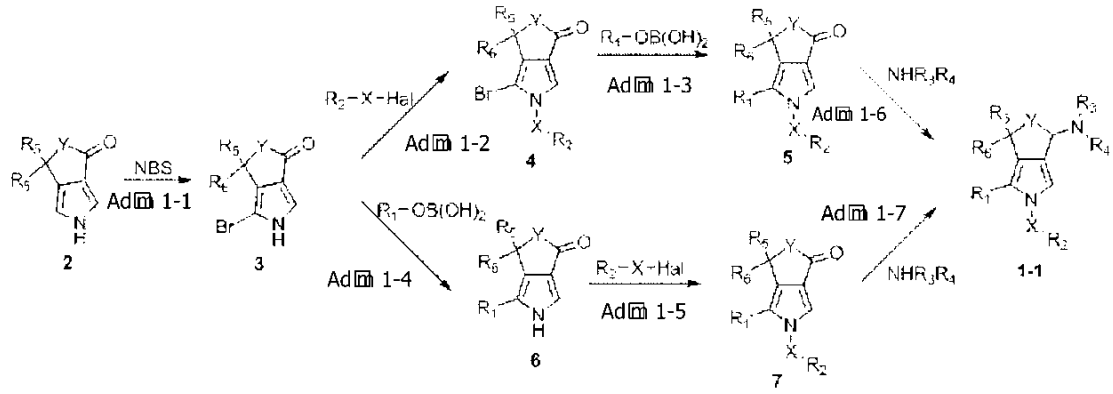
Mevcut buluşun farmasötik bileşimi, çeşitli yollarla sığan, fare, evcil hayvanlar ve insanlar dâhil olmak üzere memelilere uygulanabilmektedir. Tüm uygulama yolları beklenebilmektedir ve örneğin oral olarak, rektal olarak veya intravenöz, intramüsküler, subkutan, intrauterin veya intraserebroventriküler enjeksiyon ile uygulanabilmektedir.

Mevcut buluş ayrıca, mevcut buluşun Kimyasal Formül 1 ile temsil edilen bileşiğinin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun peptik ülser, gastrit veya reflü özofajite sahip olan veya sahip olduğundan şüphe edilen bir süjeye uygulanması içeren peptik ülser, gastrit veya reflü özofajiti tedavi etmeye veya önlemeye yönelik bir yöntemi sağlamaktadır.

Süje, peptik ülser, gastrit veya reflü özofajitin meydana geldiği veya meydana gelebileceği insanlar dâhil olmak üzere tüm hayvanları ifade etmektedir. Bileşik, bir farmasötik bileşim formunda uygulanabilmektedir veya oral olarak veya parenteral olarak kullanılabilir. Ve mevcut buluşun bileşiminin tercih edilen uygulama miktarı bir süjenin durumunda ve vücut ağırlığına, ilacın formuna, uygulama yoluna ve süresine göre değişebilmektedir ve teknikte orta derecede uzman bir kişi tarafından yaklaşık olarak seçilebilmektedir.

Mevcut buluş ayrıca, Kimyasal Formül 1 ile temsil edilen bileşiği hazırlamaya yönelik bir yöntem sağlamaktadır. Örneğin, Kimyasal Formül 1'de Y'nin C<sub>1-3</sub> alkilen olması durumunda Kimyasal Formül 1'in bileşiği, aşağıdaki Reaksiyon Şeması 1'de gösterilen şekilde hazırlanabilmektedir.

[Reaksiyon Şeması]



Bundan böyle Reaksiyon Şeması, ayrıntılı bir şekilde açıklanacaktır

İlk olarak adım 1-1'de, Kimyasal Formül 2 ile temsil edilen bir bileşik, Kimyasal Formül 3 ile temsil edilen bir bileşiği hazırlamak için NBS(N-bromosüksinimid) ile tepkimeye girmektedir. THF, tercihen bir çözücü olarak kullanılmaktadır

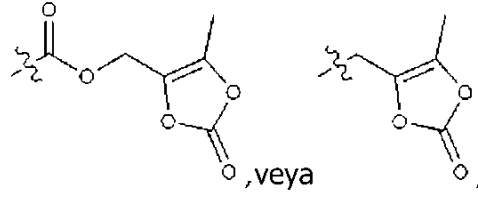
Adım 1-2'de, Kimyasal Formül 3 ile temsil edilen bir bileşik, Kimyasal Formül 4 ile temsil edilen bir bileşiği hazırlamak için R<sub>2</sub>-X-Hal ile tepkimeye girmektedir (burada R<sub>2</sub> ve X, yukarıda Kimyasal Formül 1'de açıkladığımız şekildedir, Hal, halojen, tercihen F, Br veya Cl'yi göstermektedir). N,N-dimetilformamid, tercihen bir çözücü olarak kullanılmaktadır

Adım 1-3'te, Kimyasal Formül 4 ile temsil edilen bir bileşik, Kimyasal Formül 5 ile temsil edilen bir bileşiği hazırlamak için R<sub>1</sub>-OB(OH)<sub>2</sub> ile tepkimeye girmektedir (burada R<sub>1</sub>, yukarıda Kimyasal Formül 1'de açıkladığımız şekildedir). 1,2-dimetoksietan, tercihen bir çözücü olarak kullanılmaktadır

Adım 1-4 ve adım 1-5, sekansın değişmesi haricinde adım 1-3 ve 1-2 ile sırasıyla özdeştir. Yani R<sub>2</sub> ikame edilebilmektedir ve daha sonra R<sub>1</sub> ikame edilebilmektedir veya R<sub>1</sub> ikame edilebilmektedir ve daha sonra R<sub>2</sub> ikame edilebilmektedir.

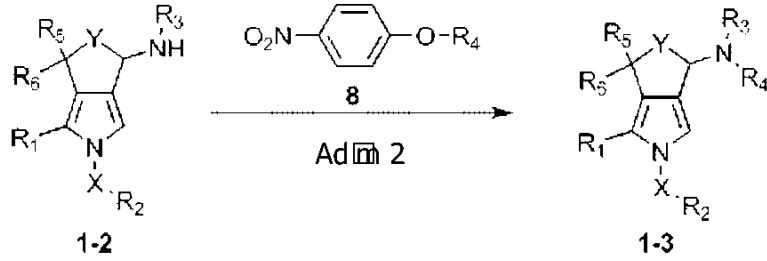
Adım 1-6'da ve adım 1-7'de, Kimyasal Formül 5 veya 7 ile temsil edilen bir bileşik, Kimyasal Formül 1-1 ile temsil edilen bir bileşiği hazırlamak için NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> ile sırasıyla tepkimeye girmektedir (burada R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub>, yukarıda Kimyasal Formül 1'de açıkladığımız şekildedir). THF, tercihen bir çözücü olarak kullanılmaktadır

Ve Kimyasal Formül 1'de R<sub>4</sub>'ün aşağıdaki şekilde olması durumunda



- 5 Kimyasal Formül 1'in bileşiği ayrıca, aşağıdaki Reaksiyon Şeması'nda gösterildiği şekilde hazırlanabilmektedir.

[Reaksiyon Şeması]



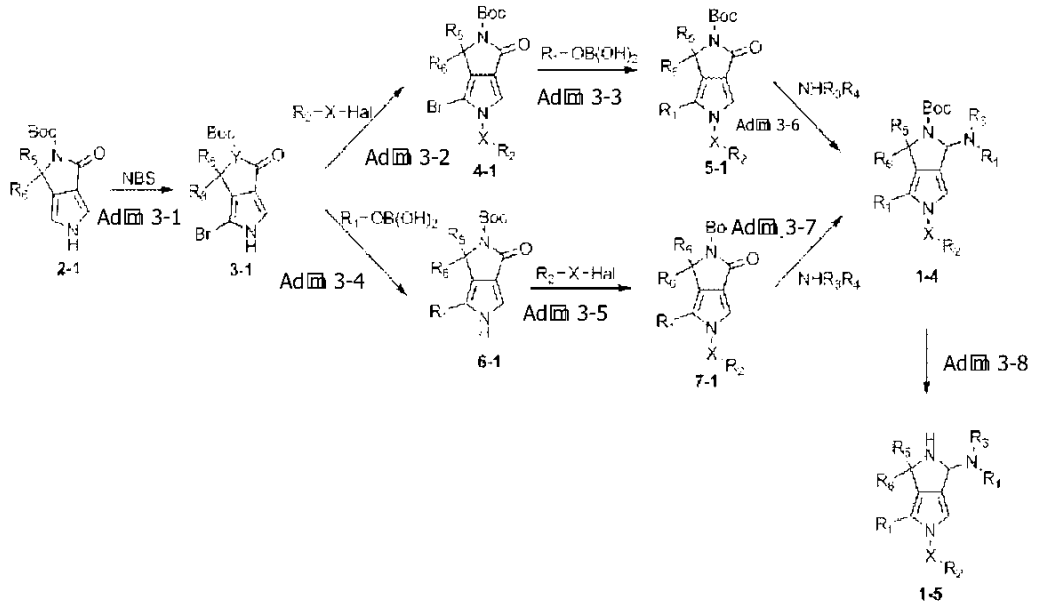
10

Adım 2'de, Kimyasal Formül 1-2 ile temsil edilen bir bileşik, Kimyasal Formül 1-3 ile temsil edilen bir bileşiği hazırlamak için Kimyasal Formül 8 ile temsil edilen bir bileşik ile tepkimeye girmektedir. Kimyasal Formül 1-2 ile temsil edilen bileşik, Reaksiyon Şeması 1 ile hazırlanabilmektedir. N,N-dimetilformamid, tercihen bir çözücü olarak kullanılmaktadır.

15

Ve Kimyasal Formül 1'de Y'nin, -NH- olması durumunda Kimyasal Formül 1 ayrıca, aşağıdaki Reaksiyon Şeması'nda gösterildiği şekilde hazırlanabilmektedir.

[Reaksiyon Şeması]



5

Adımlar 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6 ve 3-7, başlama malzemesinin, Kimyasal Formül 2-1 ile temsil edilen bir bileşik olarak farklı olmasının haricinde adımlar 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, ve 1-7 ile özdeştir. Yani bu adımlar, Kimyasal Formül 2-1 ile temsil edilen bileşikte -NH'nin bir koruma grubuna sahip olmasının haricinde Reaksiyon Şeması'nın adımları ile özdeştir.

Adım 3-8 bir koruyucu grubunun uzaklaştırılması reaksiyonudur, burada Kimyasal Formül 1-4 ile temsil edilen bir bileşiğin koruma grubu, Kimyasal Formül 1-5 ile temsil edilen bir bileşiği hazırlamak için giderilmektedir. Koruyucu grubun uzaklaştırılması için teknikte yaygın şekilde kullanılan herhangi bir yöntem ve örneğin koruma grubu, bir hidroklorik asit çözeltisi kullanılarak giderilebilmektedir.

Bu buluş, Şema 1 ila 3'te aramada olarak kullanılabilen bileşikleri ayrıca sağlamaktadır

- 20 1-bromo-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
 1-bromo-2-((3-klorofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c] pirol-4(2H)-on,  
 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
 1-bromo-2-(piridin-3-ilsülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
 1-(2-florofenil)-2-(piridin-3-ilsülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
 25 6,6-dimetil-5,6-dihidrosiklopenta[c] pirol-4(2H)-on,  
 1-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,

- 1-(2-florofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
1-(2-florofenil)-6,6-dimetil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
5 1-bromo-2-((3-florofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on,  
tert-bütil(1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat,  
tert-bütil(1-(2,4-diflorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat,  
10 tert-bütil (2-(3-klorobenzil)-1-(2,4-diflorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat,  
tert-bütil 1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat,  
tert-bütil 4-bromo-1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat,  
tert-bütil 4-(2-florofenil)-1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat,  
15 tert-bütil5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat,  
tert-bütil5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)-1-(metilamino)-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat,  
1-bromo-2,5,6,7-tetra-4H-izoindol-4-on,  
20 1-(2-florofenil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-izoindol-4-on,  
1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-izoindol-4-on,  
1-bromo-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on,  
1-(2-florofenil)-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on, ve  
2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on.

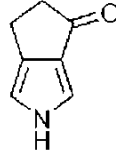
25

### **YAPILANDIRMALARIN AYRINTILI AÇIKLAMASI**

Bundan böyle mevcut buluş, aşağıdaki Preparasyon Örneklerine ve Örneklere atıfta bulunarak ayrıntılı bir şekilde açıklanacaktır. Ancak bu Preparasyon Örnekleri ve Örnekler, yalnızca buluşu açıklamak içindir ve buluşun kapsamını bunlarla sınırlı değildir.

30

Preparasyon Örneği 1: **5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on**

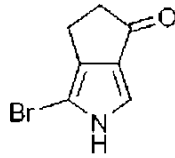


Tetrahidrofuran içinde yer alan (60 ml)2-siklopenten-1-on (5 g, 60.9 mmol) çözeltisine, p-toluenesülfonilmetil izosiyanit (11.9 g, 60.9 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, tetrahidrofuran içinde yer alan (60 ml) tert-butoksit(8.2 g, 79.1 mmol) çözeltisi yavaşça damla şeklinde 1 saat içinde ilave edilir. Reaksiyon karışımında, su eklenir ve çözelti etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan= hacim/hacim cinsinden 1:1) ve böylece 1.6 g nihai bileşik elde edilir (verim %21.7).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.15(s, 1H), 6.59(s, 1H), 2.90-2.92(m, 2H), 2.84-2.86(m, 2H)

### Örnek 1: 2-((3-klorofenil)sülfonil-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu

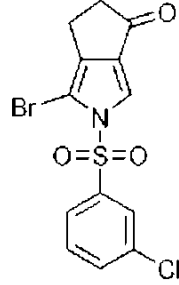
#### Adım 1: 1-bromo-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu



5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(1.6 g, 13.2 mmol) prepared in Preparasyon Örneği 1 tetrahidrofuran çözeltisi içinde çözündürülür (60 ml) ve  $-78^\circ\text{C}$ 'ye soğutulur. N-bromosukkinimit (2.46 g, 13.9 mmol) ilave edilir ve ardından, karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımını azaltılmış basınç altında konsantre edilir, su tortuya ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu etil asetatın yeniden kristalleştirilir ve böylece 1.9 g nihai bileşik elde edilir (verim %72).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.16(s, 1H), 2.85-2.88(m, 2H), 2.77-2.80(m, 2H)

**Adım 2: 1-bromo-2-((3-klorofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**



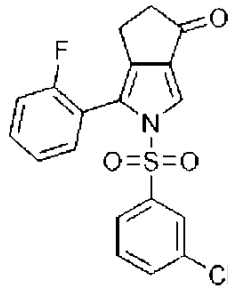
5

1-bromo-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(1.9 g, 9.5 mmol) Adım 1'de hazırlanmış olup N,N-dimetilformamid çözeltisi içinde çözündürülür (50 ml), 0°C'ye soğutulur ve sodyum hidrit (%60 yağ içinde)(760 mg, 18.9 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır ardından 3-klorobenzenesul-fonil klorür(3 g, 14.3 mmol) ilave edilir ve 0°C'de 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımına, su eklenir ve çözelti etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan= hacim/hacim cinsinden 1:3) ve böylece 2.5 g nihai bileşik elde edilir (verim %71).

15 <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.23(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.64-7.77(m, 3H), 3.03-3.07(m, 2H), 2.45-2.56(m, 2H)

**Adım 3: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**

20



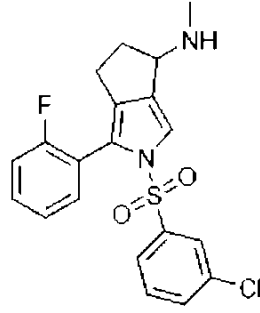
1-bromo-2-((3-klorofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(50 mg, 0.1 mmol) Adım 2'de hazırlanmış olup, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferosen-paladyum(II)diklorür diklorometan kompleksi (16 mg, 0.02 mmol), 2-florofenil borik asit(28 mg, 0.2 mmol) 1,2-

25

dimetoksietan(1.5 ml) ve 2M sodyum karbonat (0.5 ml) karışımında süspansiyon edilir ve karışım bir mikrodalgaya reaktörü içinde reaksiyona sokulur (120°C, 5 dakika). Reaksiyon karışım 3 elit için filtre edilir, su filtre edilene ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan= hacim/hacim cinsinden 1:2) ve böylece 30 mg nihai bileşik elde edilir (verim %57.7).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.85(s, 1H), 7.53-7.54(m, 1H), 7.43-7.49(m, 1H), 7.33-7.36(m, 2H), 7.27-7.30(m, 1H), 7.27-7.28(m, 1H), 7.23(t, 1H), 7.04(t, 1H), 2.84-2.86(m, 2H), 2.70-2.73(m, 2H)

#### Adım 4: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu



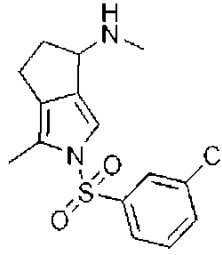
Metanol(2 ml) içinde yer alan Adım 3'te hazırlanan 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(30 mg, 0.08 mmol) çözeltisine, tetraizopropoksitanyum (IV)(109 mg, 0.4 mmol) ve 2M metilamin-tetrahidrofuran çözeltisi (0.2 ml, 0.4 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır. Sodyum borohidrit (29 mg, 0.8 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır ve ardından, azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi buna ilave edilir ve ardından, karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (metanol:etil asetat= hacim/hacim cinsinden 1:5) ve böylece 19 mg nihai bileşik elde edilir (verim %61).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.46-7.49(m, 1H), 7.38-7.40(m, 2H), 7.31-7.32(m, 4H), 7.16(t, 1H), 7.03(t, 1H), 4.16-4.17(m, 1H), 2.57-2.63(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.41-2.44(m, 1H), 2.21-2.23(m, 1H)

Aşağıdaki Örnek 2 ile 102'de, bileşik Örnek 1'deki benzer yöntem ile hazırlanacak ancak burada hazırlanacak olan Bileşiğin yapısı ve reaksiyon Şeması dikkate alınarak reaktifler uygun bir şekilde değiştirilir.

5

**Örnek 2: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N,1-dimetil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

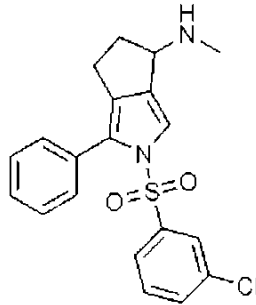


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.80-7.85(m, 1H), 7.75(d, 1H), 7.63-7.68(m, 1H), 7.54-7.60(m, 1H), 7.16(s, 1H), 3.91-3.97(m, 1H), 2.57-2.62(m, 1H), 2.47-2.54(m, 1H), 2.36-2.45(m, 4H), 2.21(s, 3H), 2.00-2.08(m, 1H)

15

**Örnek 3: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-fenil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

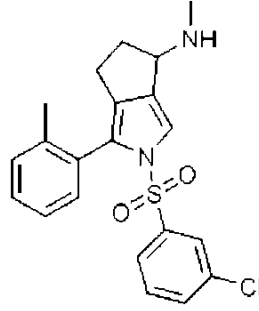


20

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.58(d, 1H), 7.31-7.43(m, 6H), 7.25(s, 1H), 7.19(d, 2H), 4.06-4.13(m, 1H), 2.52-2.65(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.40-2.44(m, 1H), 2.08-2.14(m, 1H)

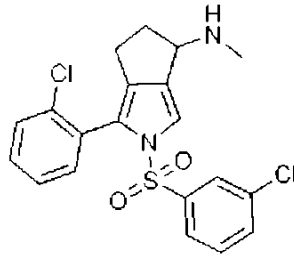
**Örnek 4: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(o-tolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

25



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.47-7.49(m, 1H), 7.27-7.32(m, 4H), 7.24(br, 1H), 7.12-7.17(m, 2H), 6.97-6.99(m, 1H), 4.11-4.12(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.41-2.46(m, 1H), 2.21-2.34(m, 2H), 1.98-2.08(m, 1H), 1.85(d, 3H)

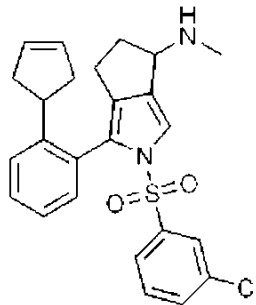
**Örnek 5: 1-(2-klorofenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



10

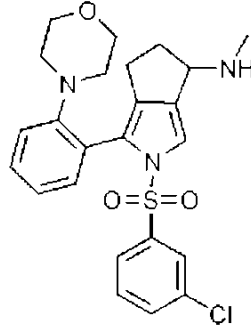
<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.61-7.63(m, 1H), 7.37-7.44(m, 5H), 7.31-7.34(m, 1H), 7.28(d, 2H), 4.07-4.08(m, 1H), 2.53-2.66(m, 2H), 2.46(d, 3H), 2.26-2.33(m, 1H), 2.09-2.14(m, 1H)

**Örnek 6: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-(siklopent-3-en-1-il)fenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



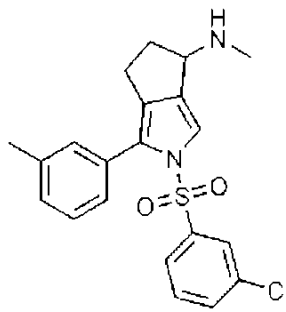
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.57(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.34-7.40(m, 4H), 7.29(t, 1H), 7.24(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.04(d, 1H), 6.17(s, 1H), 4.05-4.07(m, 1H), 2.52-2.68(m, 6H), 2.46(s, 3H), 2.40-2.44(m, 1H), 2.00-2.13(m, 2H)

5 **Örnek 7: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(2-(morfolinofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



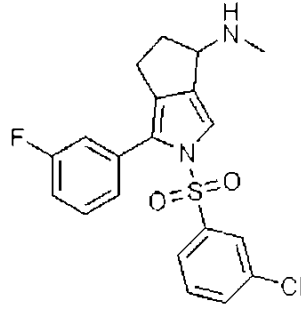
10  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.61-7.62(m, 1H), 7.34-7.47(m, 5H), 7.04-7.06(m, 1H), 6.96-7.01(m, 1H), 6.92(dd, 0.5H), 6.87(dd, 0.5H), 4.10-4.18(m, 1H), 3.51-3.63(m, 4H), 2.73-2.75(m, 1H), 2.52-2.68(m, 5H), 2.41-2.48(m, 4H), 2.11-2.16(m, 1H)

15 **Örnek 8: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(m-tolil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



20  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.59(d, 1H), 7.40(t, 1H), 7.34-7.36(m, 2H), 7.18-7.25(m, 3H), 6.99(d, 1H), 6.92(s, 1H), 4.02-4.05(m, 1H), 2.50-2.63(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.38-2.42(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.06-2.12(m, 1H)

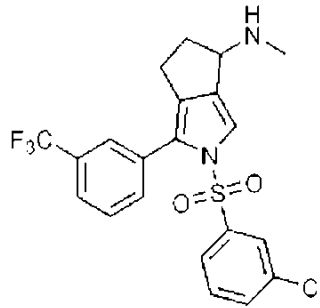
**Örnek 9: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(3-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



5

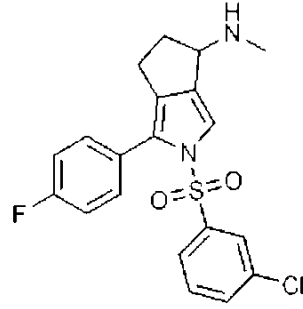
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.60(d, 1H), 7.42(t, 1H), 7.34-7.39(m, 3H), 7.32(s, 1H), 7.11(t, 1H), 7.01(d, 1H), 6.96(d, 1H), 3.99-4.01(m, 1H), 2.59-2.65(m, 1H), 2.50-2.57(m, 1H), 2.41-2.45(m, 4H), 2.06-2.12(m, 1H)

10 **Örnek 10: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(3-(triflorometil)fenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



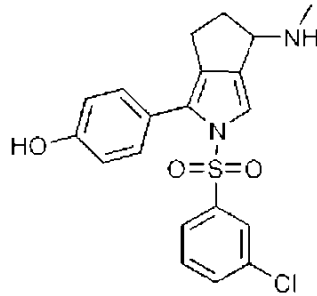
15  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.67(d, 1H), 7.55-7.62(m, 2H), 7.49(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.40-7.43(m, 2H), 7.34(d, 1H), 7.28(s, 1H), 4.02-4.04(m, 1H), 2.52-2.66(m, 2H), 2.41-2.47(m, 4H), 2.08-2.14(m, 1H)

20 **Örnek 11: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(4-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.60(d, 1H), 7.42(t, 1H), 7.34-7.36(m, 2H), 7.27(s, 1H), 7.19-7.22(m, 2H), 7.09(t, 2H), 4.01-4.04(m, 1H), 2.50-2.63(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.38-2.43(m, 1H), 2.06-2.12(m, 1H)

**Örnek 12: 4-(2-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(metilamino)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-1-il)fenol preparasyonu**

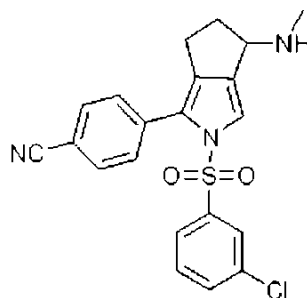


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.58(d, 1H), 7.39(t, 1H), 7.34(d, 2H), 7.25(s, 1H), 6.98(d, 2H), 6.75(d, 2H), 4.07-4.09(m, 1H), 2.52-2.63(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.38-2.43(m, 1H), 2.09-2.13(m, 1H)

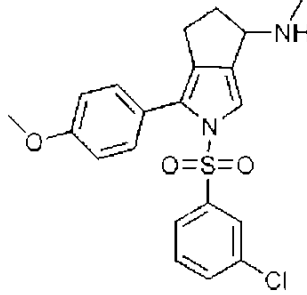
15

**Örnek 13: 4-(2-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(metilamino)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-1-il)benzonitril preparasyonu**



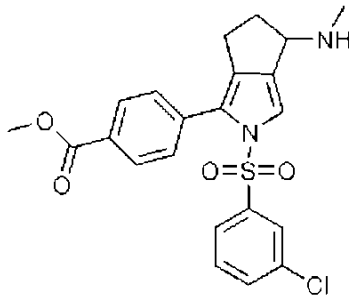
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.74(d, 2H), 7.62(d, 1H), 7.42-7.45(m, 4H), 7.34-7.37(m, 2H), 4.03-4.05(m, 1H), 2.52-2.68(m, 2H), 2.45-2.49(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.10-2.14(m, 1H)

5 **Örnek 14: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(4-metoksifenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



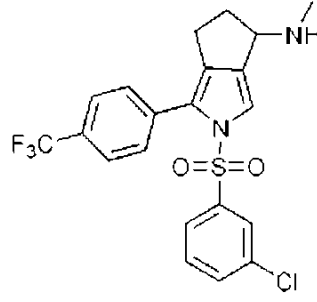
10  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.58(dd, 1H), 7.40(t, 1H), 7.33-7.35(m, 2H), 7.23(t, 1H), 7.08(d, 2H), 6.89(d, 2H), 4.06-4.08(m, 1H), 3.84(s, 3H), 2.52-2.63(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.38-2.43(m, 1H), 2.08-2.13(m, 1H)

15 **Örnek 15: metil 4-(2-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(metilamino)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-1-il)benzoat preparasyonu**



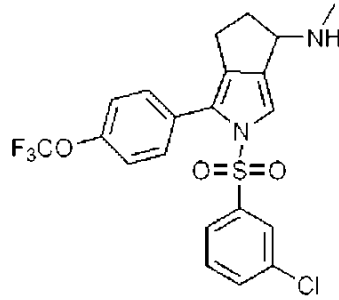
20  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.01(d, 2H), 7.61(dd, 1H), 7.48(s, 1H), 7.42(t, 1H), 7.36(d, 3H), 7.30-7.31(m, 1H), 4.18-4.20(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.58-2.70(m, 2H), 2.47-2.52(m, 4H), 2.16-2.24(m, 1H)

**Örnek 16: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(4-(triflorometil)fenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.67(d, 2H), 7.61(dd, 1H), 7.41-7.44(m, 4H), 7.37(d, 1H), 7.30-7.31(m, 1H), 4.07-4.13(m, 1H), 2.55-2.68(m, 2H), 2.45-2.50(m, 4H), 2.13-2.19(m, 1H)

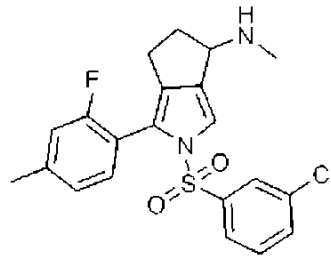
**Örnek 17: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(4-(triflorometoksi)fenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



10

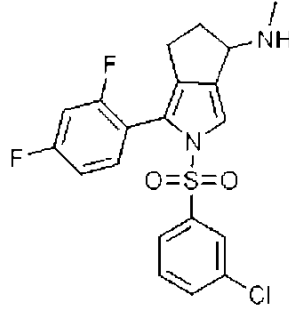
<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.61(dd, 1H), 7.39-7.43(m, 2H), 7.35(d, 1H), 7.26-7.32(m, 5H), 4.05-4.10(m, 1H), 2.52-2.66(m, 2H), 2.41-2.47(m, 4H), 2.09-2.15(m, 1H)

**Örnek 18: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



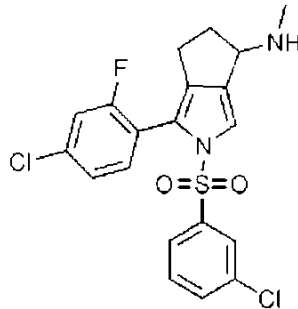
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.61(d, 1H), 7.39-7.45(m, 3H), 7.29(s, 1H), 7.00-7.06(m, 2H), 6.91(d, 1H), 4.06-4.08(m, 1H), 2.52-2.60(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.33-2.38(m, 1H), 2.07-2.14(m, 1H)

5 **Örnek 19: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,4-diflorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



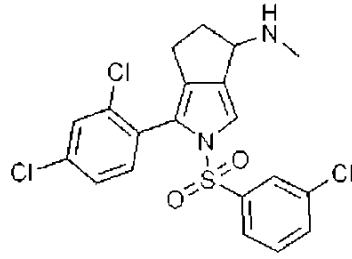
10  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.48-7.50(m, 1H), 7.31-7.34(m, 3H), 7.27(s, 1H), 7.15-7.22(m, 2H), 7.07-7.10(m, 1H), 4.02-4.04(m, 1H), 2.53-2.59(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.34-2.37(m, 1H), 2.04-2.10(m, 1H)

15 **Örnek 20: 1-(4-kloro-2-florofenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



20  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.48-7.50(m, 1H), 7.33(s, 3H), 7.21-7.27(m, 2H), 6.89-6.92(m, 1H), 6.78-6.82(m, 1H), 4.01-4.03(m, 1H), 2.48-2.58(m, 5H), 2.32-2.37(m, 1H), 2.01-2.08(m, 1H)

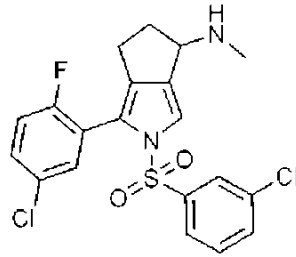
**Örnek 21: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,4-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.63-7.64(m, 1H), 7.43-7.49(m, 4H), 7.37-7.39(m, 1H), 7.32(d, 1H), 7.28(t, 1H), 4.10-4.11(m, 1H), 2.52-2.66(m, 2H), 2.45(d, 3H), 2.28-2.41(m, 1H), 2.12-2.18(m, 1H)

**Örnek 22: 1-(S-kloro-2-florofenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

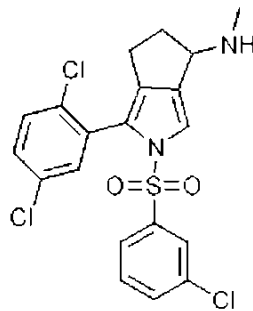
10



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.65(d, 1H), 7.42-7.49(m, 4H), 7.39(s, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 4.04-4.06(m, 1H), 2.53-2.61(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.36-2.41(m, 1H), 2.08-2.14(m, 1H)

15

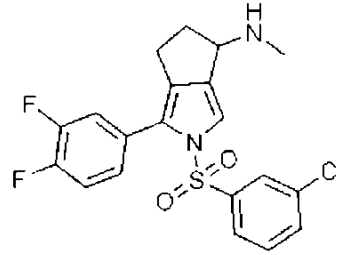
**Örnek 23: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



20

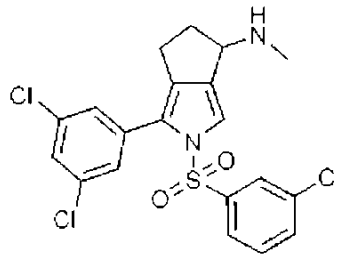
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.64-7.66(m, 1H), 7.44-7.48(m, 3H), 7.42(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.36-7.39(m, 1H), 7.22(dd, 1H), 4.12(br, 1H), 2.58-2.63(m, 2H), 2.48(d, 3H), 2.32-2.43(m, 1H), 2.11-2.17(m, 1H)

5 **Örnek 24: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(3,4-diflorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



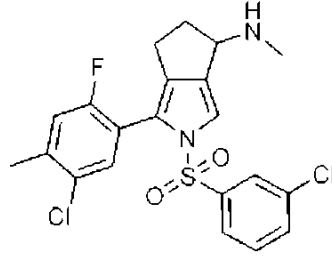
10  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.62(d, 1H), 7.44(t, 1H), 7.34-7.39(m, 3H), 7.23-7.29(m, 1H), 7.11-7.15(m, 1H), 6.98-7.00(m, 1H), 4.00-4.02(m, 1H), 2.51-2.63(m, 2H), 2.39-2.45(m, 4H), 2.09-2.11(m, 1H)

15 **Örnek 25: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(3,5-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



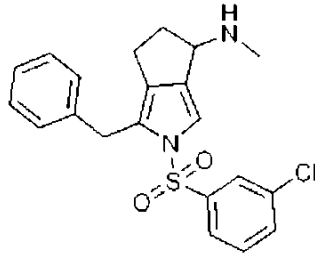
20  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.65(d, 1H), 7.47(t, 2H), 7.36-7.42(m, 3H), 7.14(d, 2H), 4.05-4.07(s, 1H), 2.55-2.66(m, 2H), 2.43-2.48(m, 4H), 2.11-2.15(m, 1H)

**Örnek 26: 1-(5-kloro-2-floro-4-metilfenil)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.65(d, 1H), 7.43-7.49(m, 3H), 7.33-7.35(m, 2H), 6.96-6.97(m, 1H), 4.06-4.08(m, 1H), 2.54-2.63(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.24(s, 3H), 2.09-2.15(m, 1H)

**Örnek 27: 1-benzil-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

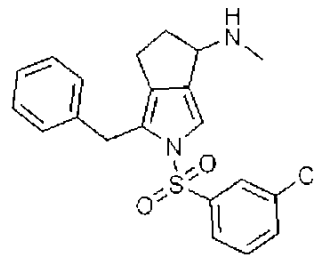


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.53-7.57(m, 3H), 7.40(t, 1H), 7.30(s, 1H), 7.13-7.16(m, 3H), 6.98(d, 2H), 4.12(s, 2H), 4.04-4.09(m, 1H), 2.47-2.52(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.33-2.39(m, 1H), 2.17-2.21(m, 1H), 2.04-2.07(m, 1H)

15

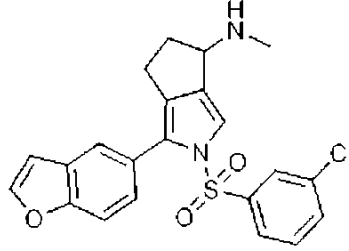
**Örnek 28: 1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



20

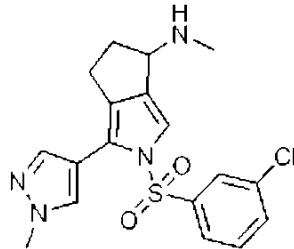
<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.60(d, 1H), 7.38-7.44(m, 2H), 7.32(d, 2H), 6.79(d, 1H), 6.64(s, 1H), 6.59(d, 1H), 6.00(s, 2H), 4.03-4.05(m, 1H), 2.52-2.63(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.39-2.43(m, 1H), 2.07-2.14(m, 1H)

5 **Örnek 29: 1-(benzofuran-5-il)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



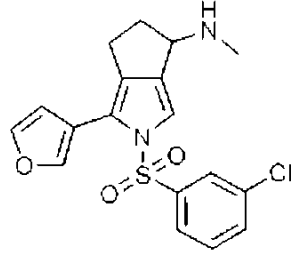
10 <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.80(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.39(s, 1H), 7.36(d, 2H), 7.31(d, 1H), 7.18(s, 1H), 7.10(dd, 1H), 6.84(s, 1H), 4.02-4.04(m, 1H), 2.51-2.65(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.37-2.42(m, 1H), 2.06-2.12(m, 1H)

15 **Örnek 30: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



20 <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.58-7.61(m, 2H), 7.42-7.43(m, 2H), 7.38(s, 2H), 7.34(s, 1H), 4.03-4.05(m, 1H), 3.91(s, 3H), 2.52-2.67(m, 3H), 2.45(s, 3H), 2.10-2.14(m, 1H)

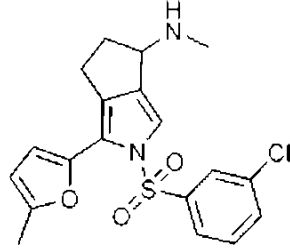
**Örnek 31: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(furan-3-il)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.61(d, 1H), 7.42-7.53(m, 5H), 7.31(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.09-4.13(m, 1H), 2.56-2.70(m, 3H), 2.49(s, 3H), 2.12-2.16(m, 1H)

5

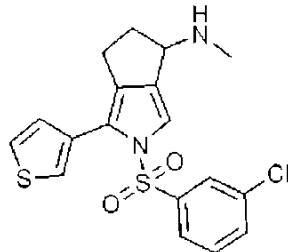
**Örnek 32: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(5-metilfuran-2-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



10

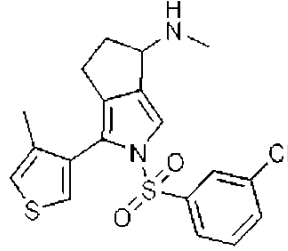
<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.61-7.65(m, 3H), 7.49(t, 1H), 7.35(s, 1H), 6.38(d, 1H), 6.07(s, 1H), 3.99-4.01(m, 1H), 2.68-2.75(m, 1H), 2.46-2.58(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.05-2.12(m, 1H)

**Örnek 33: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(tiyofen-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



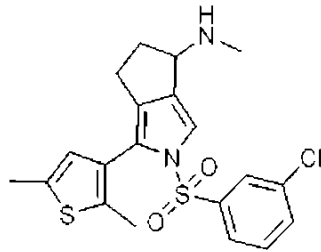
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.58(d, 1H), 7.39-7.41(m, 2H), 7.36-7.38(m, 1H), 7.35(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.03(d, 1H), 4.03-4.05(m, 1H), 2.61-2.67(m, 1H), 2.51-2.58(m, 1H), 2.42-2.48(m, 4H), 2.07-2.14(m, 1H)

5 **Örnek 34: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(4-metiltiyofen-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



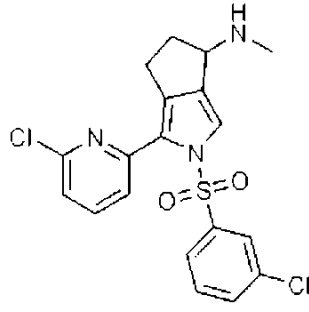
10  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.63(d, 1H), 7.42-7.44(m, 3H), 7.27(s, 1H), 7.04-7.08(m, 1H), 6.99(s, 1H), 4.05-4.07(m, 1H), 2.53-2.57(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.32-2.35(m, 1H), 2.07-2.10(m, 1H), 1.71(s, 3H)

15 **Örnek 35: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2,5-dimetiltiyofen-3-il)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



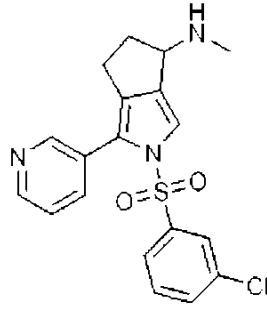
20  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.62(d, 1H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.38(d, 1H), 7.34(d, 1H), 6.42(d, 1H), 4.01-4.08(m, 1H), 2.51-2.57(m, 2H), 2.45(d, 3H), 2.40(s, 3H), 2.25-2.34(m, 1H), 2.07-2.11(m, 1H), 1.77(d, 3H)

25 **Örnek 36: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(6-kloropiridin-2-il)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.64(t, 1H), 7.56(d, 1H), 7.45(t, 1H), 7.38(s, 1H), 7.33(d, 1H), 7.19(d, 1H), 4.04-4.06(m, 1H), 2.76-2.79(m, 1H), 2.56-2.62(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.09-2.15(m, 1H)

**Örnek 37: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

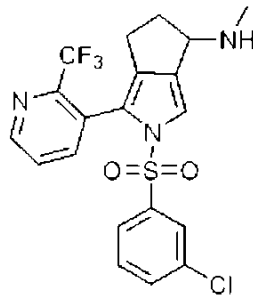


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.53(dd, 1H), 8.35(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.46-7.49(m, 1H), 7.45(d, 2H), 7.33(d, 2H), 4.01-4.03(m, 1H), 2.62-2.68(m, 1H), 2.52-2.59(m, 1H), 2.44-2.49(m, 1H), 2.42(s, 1H), 2.08-2.14(m, 1H)

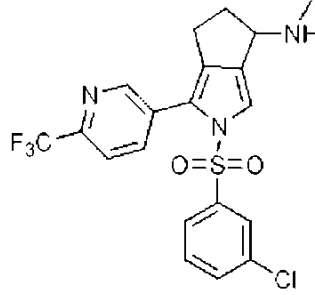
15

**Örnek 38: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(2-triflorometil)piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



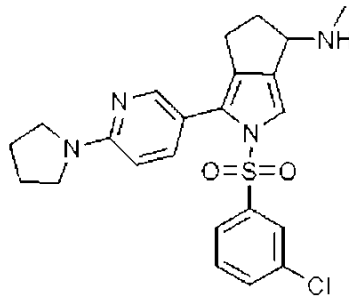
<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.05(t, 1H), 7.76-7.78(m, 2H), 7.72(t, 2H), 7.67(d, 1H), 7.51(t, 2H), 4.20-4.22(m, 1H), 2.74-2.84(m, 1H), 2.61-2.70(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.21-2.26(m, 1H)

5 **Örnek 39: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(6-triflorometil)piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



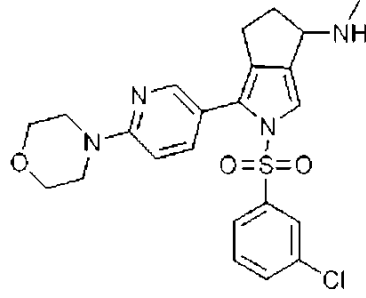
10 <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.57(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.46(t, 2H), 7.38(t, 2H), 4.03-4.05(m, 1H), 2.66-2.72(m, 1H), 2.48-2.59(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.10-2.16(m, 1H)

15 **Örnek 40: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(6-pirolidin-1-il)piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



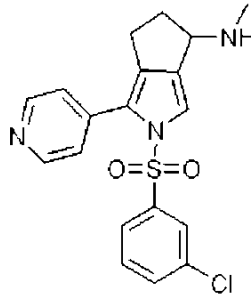
20 <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.67(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.43(t, 1H), 7.35-7.38(m, 3H), 7.31(s, 1H), 6.50(d, 1H), 4.05-4.07(m, 1H), 3.47-3.50(m, 4H), 2.52-2.65(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.40-2.43(m, 1H), 2.10-2.14(m, 1H), 2.00-2.09(m, 4H)

Örnek 41: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(6-morfolinopiridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.80(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.42-7.45(m, 2H), 7.36-7.39(m, 2H), 7.31(s, 1H), 6.82(d, 1H), 4.08-4.11(m, 1H), 3.81(t, 4H), 3.55(t, 4H), 2.54-2.66(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.40-2.47(m, 1H), 2.15-2.18(m, 1H)

**Örnek 42: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(piridin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

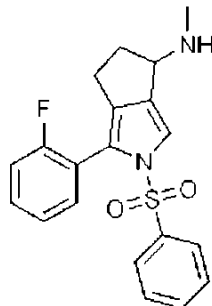


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.54(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.47-7.48(m, 1H), 7.43-7.45(m, 1H), 7.40-7.42(m, 2H), 7.36-7.39(m, 2H), 4.08-4.10(m, 1H), 2.67-2.74(m, 1H), 2.50-2.62(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.13-2.19(m, 1H)

15

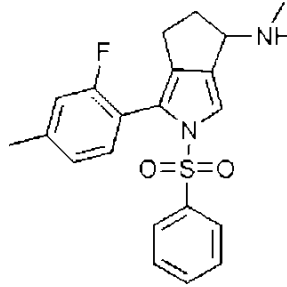
**Örnek 43: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(fenilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.49-7.52(m, 1H), 7.41(d, 2H), 7.32-7.35(m, 4H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.12(t, 1H), 7.00(t, 1H), 4.04-4.07(m, 1H), 2.52-2.58(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.34-2.40(m, 1H), 2.05-2.12(m, 1H)

5

**Örnek 44: 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-(fenilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

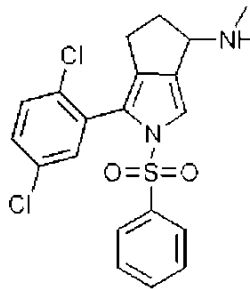


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.57-7.60(m, 1H), 7.40-7.44(m, 4H), 7.38(s, 1H), 6.96-7.03(m, 2H), 6.89(d, 1H), 4.04-4.06(m, 1H), 2.50-2.57(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.32-2.38(m, 1H), 2.08-2.11(m, 1H)

15

**Örnek 45: 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-(fenilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

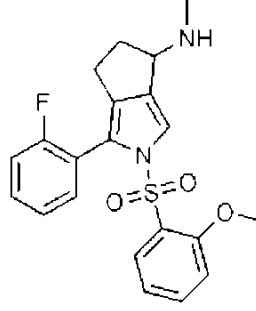


20

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.63-7.67(m, 1H), 7.55(d, 1H), 7.46-7.50(m, 4H), 7.36-7.43(m, 2H), 7.11(s, 1H), 4.29-4.31(m, 1H), 2.63-2.70(m, 1H), 2.56(d, 3H), 2.34-2.55(m, 2H), 2.20-2.26(m, 1H)

25

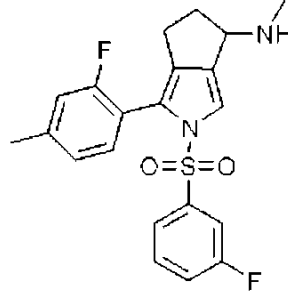
**Örnek 46: 1-(2-florofenil)-2-((2-metoksifenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.43-7.45(m, 2H), 7.18-7.23(d, 3H), 7.01-7.04(m, 1H), 6.89(d, 1H), 6.80(t, 1H), 6.72(t, 1H), 4.11-4.13(m, 1H), 3.77(s, 3H), 2.58-2.63(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.36-2.44(m, 2H), 2.14-2.16(m, 1H)

**Örnek 47: 1-(2-floro-4-metilfenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

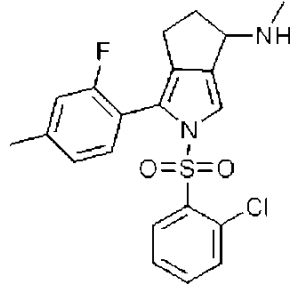
10



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.44-7.50(m, 2H), 7.36-7.39(m, 1H), 7.29(d, 1H), 7.11-7.13(m, 1H), 7.05(t, 1H), 7.00(d, 1H), 6.91(d, 1H), 4.16-4.18(m, 1H), 2.53-2.62(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.36-2.42(m, 4H), 2.15-2.18(m, 1H)

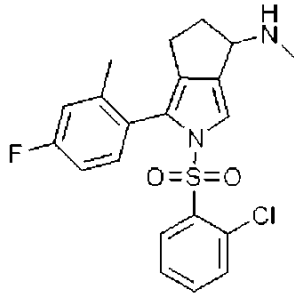
15

**Örnek 48: 2-((2-klorofenil)sülfonil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.61(s, 1H), 7.50-7.57(m, 2H), 7.27(dd, 1.4Hz, 1H), 7.17(t, 1H), 6.96(t, 1H), 6.88(d, 1H), 6.68(d, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H),  
5 2.40-2.46 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 1H)

**Örnek 49: 2-((2-klorofenil)sülfonyl)-1-(4-floro-2-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

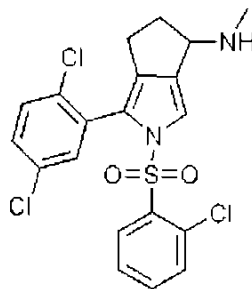


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.48(s, 1H), 7.39-7.44(m, 2H), 7.20(d, 1H), 7.06-7.09(m, 1H), 6.87-6.91(m, 1H), 6.65-6.68(m, 2H), 4.08-4.10(m, 1H), 2.54-2.61(m, 4H), 2.42-2.50(m, 1H), 2.26-2.29(m, 1H), 2.08-2.12(m, 1H), 1.81(s, 3H)

15

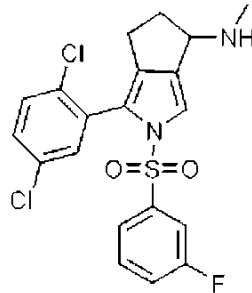
**Örnek 50: 2-((2-klorofenil)sülfonyl)-1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.58-7.61(m, 2H), 7.54-7.55(m, 1H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.19-7.25(m, 2H), 7.10(dd, 1H), 4.25-4.29(m, 1H), 2.61-2.70(m, 2H), 2.56(d, 3H), 2.35-2.49(m, 1H), 2.21-2.26(m, 1H)

5

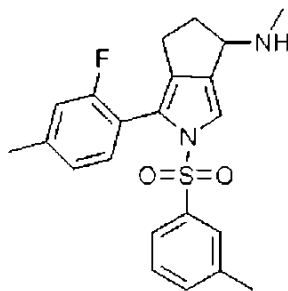
**Örnek 51: 1-(2,5-diklorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonyl)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



10

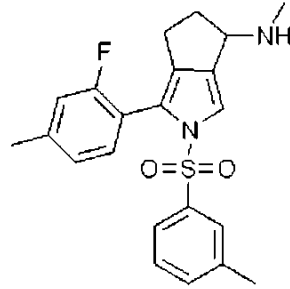
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.58(d, 1H), 7.51-7.55(m, 1H), 7.38-7.45(m, 3H), 7.33-7.35(m, 1H), 7.18-7.22(m, 2H), 4.33-4.36(m, 1H), 2.65-2.73(m, 1H), 2.61(d, 3H), 2.37-2.51(m, 2H), 2.23-2.29(m, 1H)

15 **Örnek 52: 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-(m-tolilsülfonyl)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



20  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.41(s, 2H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.15(s, 1H), 6.98-7.04(m, 2H), 6.90(d, 1H), 4.08-4.13(m, 1H), 2.51-2.61(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.33-2.38(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.09-2.16(m, 1H)

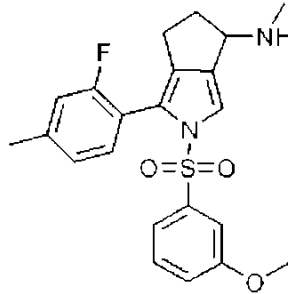
**Örnek 53: 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-(m-tolilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



5

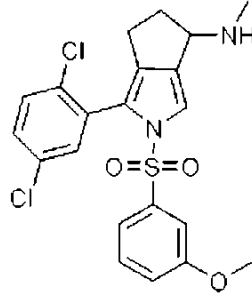
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.54(d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.39-7.44(m, 2H), 7.32-7.37(m, 2H), 7.21(d, 1H), 7.13(d, 1H), 4.29-4.31(m, 1H), 2.62-2.69(m, 1H), 2.59(d, 3H), 2.34-2.55(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.20-2.27(m, 1H)

10 **Örnek 54: 1-(2-floro-4-metilfenil)-2-((3-metoksifenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



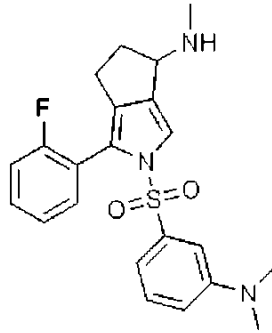
15  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.52(s, 1H), 7.35(t, 1H), 7.14(dd, 1H), 7.04-7.08(m, 2H), 7.00(d, 1H), 6.91(d, 1H), 6.86(s, 1H), 4.30-4.33(m, 1H), 3.73(s, 3H), 2.57-2.69(m, 5H), 2.40-2.45(m, 4H), 2.23-2.28 (m, 1H)

20 **Örnek 55: 1-(2,5-diklorofenil)-2-((3-metoksifenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidro-siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.46(s, 1H), 7.36-7.41(m, 3H), 7.12-7.18(m, 2H), 7.09(d, 1H),  
 6.91(d, 1H), 4.12-4.15(m, 1H), 3.76(s, 3H), 2.56-2.64(m, 2H), 2.49(d, 3H), 2.30-2.45(m,  
 5 1H), 2.10-2.17(m, 1H)

**Örnek 56: 2-((3-(dimetilamino)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

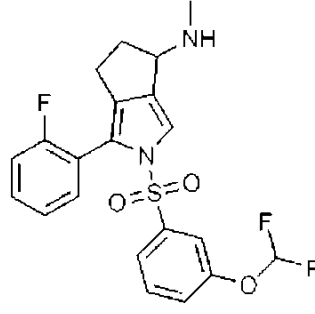


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.42(1s, 1H), 7.13-7.23(m, 4H), 7.07(t, 1H), 6.89(dd, 1H),  
 6.76(d, 1H), 6.59(s, 1H), 4.13-4.16(m, 1H), 2.86(s, 6H), 2.55-2.62(m, 2H), 2.49(s, 3H),  
 2.35-2.42(m, 1H), 2.13-2.18(m, 1H)

15

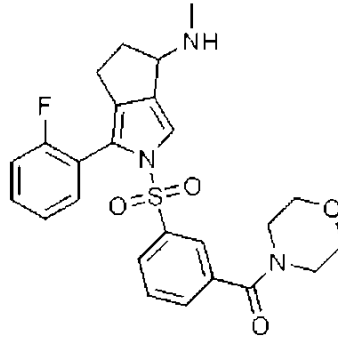
**Örnek 57: 2-((3-(diflorometoksi)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.39(m, 6H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.02(t, J=9.1Hz, 1H), 6.31-6.60(m, 1H), 4.08-4.10(m, 1H), 2.54-2.61(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.36-2.42(m, 1H), 2.11-2.17(m, 1H)

**Örnek 58: (3-((1-(2-florofenil)-4-(metilamino)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-2(4H)-il)sülfonil)fenil)(morfolino)metanon preparasyonu**

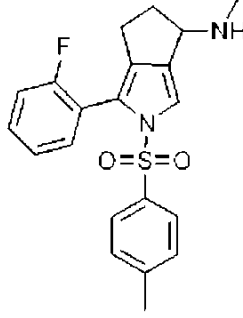
10



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59(d, J=7.35Hz, 1H), 7.41-7.46(m, 3H), 7.33-7.36(m, 1H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.15(t, J=7.45Hz, 1H), 7.02(t, J=9.1Hz, 1H), 4.02-4.05(m, 1H), 3.76(br, 4H), 3.48(br, 2H), 3.26(br, 2H), 2.52-2.57(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.35-2.38(m, 1H), 2.04-2.10(m, 2H)

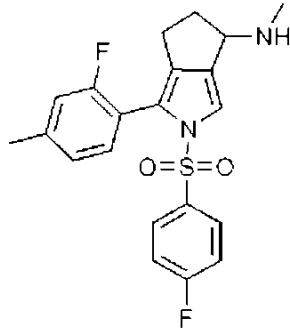
**Örnek 59: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-tosil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

20



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.39-7.43(m, 2H), 7.31(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.14-7.18(m, 2H), 7.07(t, 1H), 4.08-4.10(m, 1H), 2.53-2.60(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.32-2.41(m, 4H), 2.10-2.15(m, 1H)

**Örnek 60: 1-(2-floro-4-metilfenil)-2-((4-florofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

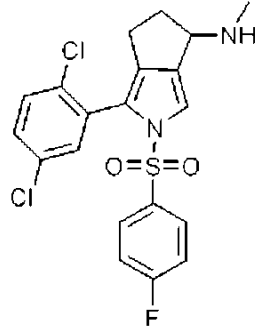


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.48-7.51(m, 3H), 7.19(t, 2H), 6.99-7.06(m, 2H), 6.91(d, 1H), 4.28-4.30(m, 1H), 2.56-2.68(m, 5H), 2.40-2.44(m, 4H), 2.21-2.27(m, 1H)

**Örnek 61: 1-(2,5-diklorofenil)-2-((4-florofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

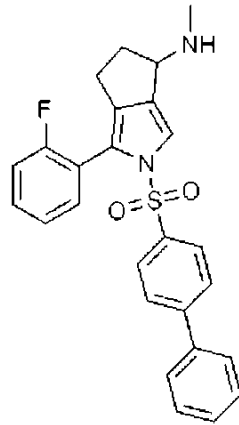
15



$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.51-7.56(m, 3H), 7.37-7.43(m, 2H), 7.23(t, 2H), 7.17-7.18(m, 1H), 4.23-4.24(m, 1H), 2.60-2.68(m, 1H), 2.56(d, 3H), 2.33-2.53(m, 2H), 2.19-2.23(m, 1H)

5

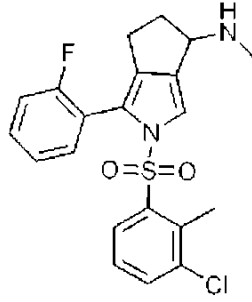
**Örnek 62: 2-([1,1'-bifenil]-4-yisülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



10

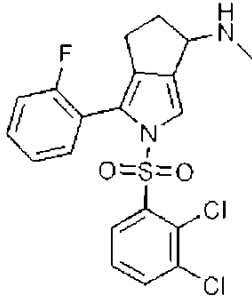
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.68(d, 2H), 7.62(d, 2H), 7.40-7.53(m, 7H), 7.18-7.24(m, 2H), 7.09(t, 1H), 4.26-4.28(m, 1H), 2.60-2.68(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.40-2.47(m, 1H), 2.18-2.25(m, 1H)

15 **Örnek 63: 2-((3-kloro-2-metilfenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.53(s, 1H), 7.44(d, 1H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.00-7.03(m, 2H), 6.87(t, 1H), 6.77(t, 1H), 4.29(br, 1H), 2.60-2.68(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.41-2.42(m, 1H),  
5 2.38(s, 3H), 2.28-2.30(m, 1H)

**Örnek 64: 2-((2,3-diklorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

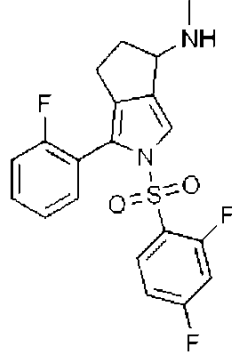


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.75(dd, 1H), 7.54(s, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.20(dd, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.06-7.07(m, 1H), 6.86(t, 1H), 4.15-4.18(m, 1H), 2.56-2.65(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.38-2.43(m, 1H), 2.17-2.21(m, 1H)

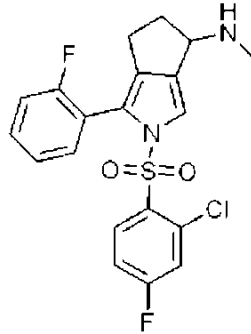
15

**Örnek 65: 2-((2,4-diflorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.38(s, 1H), 7.29-7.32(m, 1H), 7.18-7.22(m, 2H), 7.08-7.11(m, 1H), 6.91-6.94(m, 1H), 6.82-6.86(m, 1H), 6.71-6.74(m, 1H), 4.08-4.12(m, 1H), 2.57-2.60(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.36-2.42(m, 1H), 2.12-2.21(m, 2H)

**Örnek 66: 2-((2-kloro-4-florofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

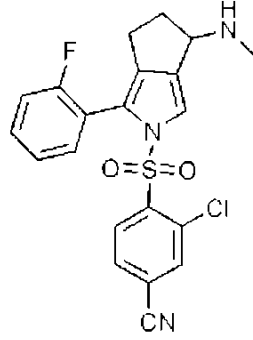


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.72(s, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.37-7.39(m, 1H), 7.33(q, 1H), 7.09-7.16(m, 2H), 6.89-6.97(m, 2H), 4.48-4.50(m, 1H), 2.72-2.78(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.38-2.50(m, 3H)

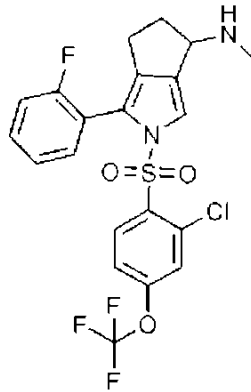
15

**Örnek 67: 3-kloro-4-((1-(2-florofenil)-4-(metilamino)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-2(4H)-il)sülfonil)benzonitril preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.00(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.36-7.39(m, 2H), 7.10-7.15(m, 2H), 6.91(t, 1H), 4.27-4.30(m, 1H), 2.59-2.70(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.41-2.47(m, 1H), 2.25-2.29(m, 1H)

**Örnek 68: 2-((2-kloro-4-(triflorometoksi)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

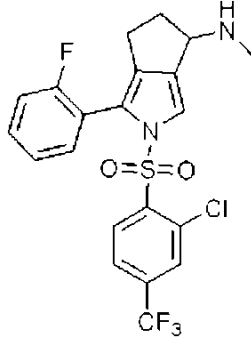


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.65(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.33-7.37(m, 2H), 7.15(t, 1H), 7.10(d, 2H), 6.85(t, 1H), 4.33-4.35(m, 1H), 2.63-2.77(m, 2H), 2.61(s, 3H), 2.41-2.46(m, 1H), 2.29-2.34(m, 1H)

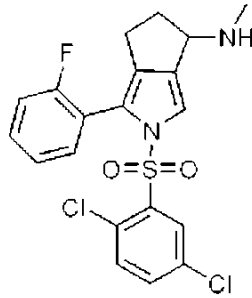
15

**Örnek 69: 2-((2-kloro-4-(triflorometil)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.89(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.33-7.37(m, 1H), 7.13-7.16(m, 1H), 7.08(t, 1H), 6.85(t, 1H), 4.16-4.18(m, 1H), 2.57-2.66(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.38-2.43(m, 1H), 2.17-2.20(m, 1H)

**Örnek 70: 2-((2,5-diklorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

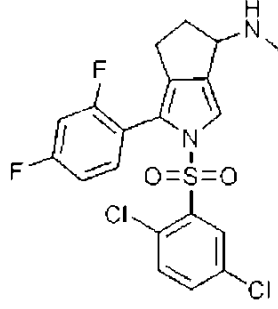


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.60(s, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.11-7.14(m, 3H), 6.91(t, 1H), 4.26-4.28(m, 1H), 2.60-2.70(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.41-2.47(m, 1H), 2.22-2.27(m, 1H)

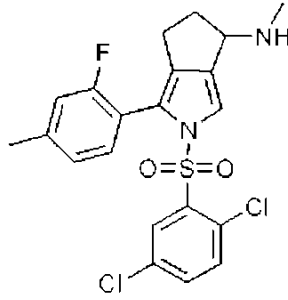
15

**71: 2-((2,5-diklorofenil)sülfonil)-1-(2,4-diflorofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



5  $^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50(s, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 7.16-7.20(m, 2H), 6.84-6.87(m, 1H), 6.60-6.64(m, 1H), 4.13-4.15(m, 1H), 2.57-2.66(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.39-2.42(m, 1H), 2.18-2.21(m, 1H)

**Örnek 72: 2-((2,5-diklorofenil)sülfonyl)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

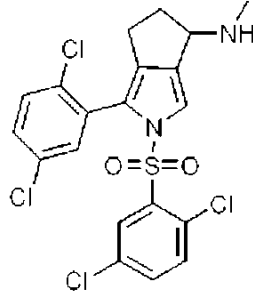


10

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.64(s, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.51(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.94-7.00(m, 2H), 6.71(d, 1H), 4.35-4.37(m, 1H), 2.62-2.73(m, 2H), 2.61(s, 3H), 2.42-2.48(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.26-2.32(m, 1H)

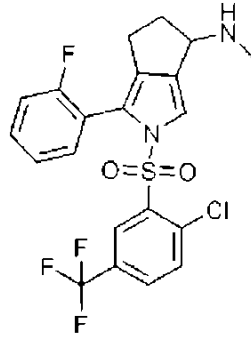
15

**Örnek 73: 1-(2,5-diklorofenil)-2-((2,5-diklorofenil)sülfonyl)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidro-siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.62-7.67(m, 2H), 7.55(d, 1H), 7.41(dd, 8.6Hz, 1H), 7.26(t, 1H), 7.21-7.22(m, 1H), 7.18-7.19(m, 1H), 4.34-4.38(m, 1H), 2.64-2.74(m, 2H), 2.60(d, 3H), 2.40-2.52(m, 1H), 2.26-2.31(m, 1H)

**Örnek 74: 2-((2-kloro-5-(triflorometil)fenil)sülfolil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

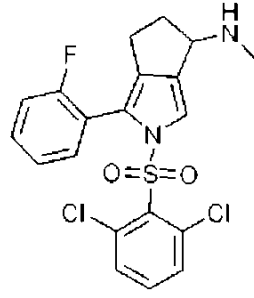


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.89(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.32-7.36(m, 1H), 7.07-7.14(m, 2H), 6.84(t, 1H), 4.31-4.33(m, 1H), 2.61-2.72(m, 2H), 2.59(s, 3H), 2.41-2.45(m, 1H), 2.27-2.32(m, 1H)

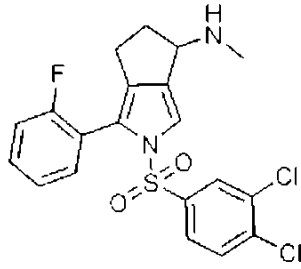
15

**Örnek 75: 2-((2,6-diklorofenil)sülfolil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.54(s, 1H), 7.41-7.44(m, 1H), 7.36-7.38(m, 2H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.01-7.08(m, 2H), 6.86(t, 1H), 4.16-4.18(m, 1H), 2.55-2.65(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.37-2.42(m, 1H), 2.16-2.20(m, 1H)

**Örnek 76: 2-((3,4-diklorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

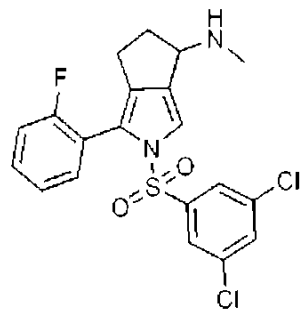


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.74(s, 1H), 7.46-7.48(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.32(s, 2H), 7.20-7.23(m, 2H), 7.12(t, 1H), 4.08-4.10(m, 1H), 2.55-2.62(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.36-2.42(m, 1H), 2.10-2.16(m, 1H)

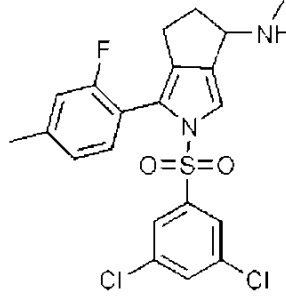
15

**Örnek 77: 2-((3,5-diklorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.63(d, 2H), 7.11(t, 1H), 4.05-4.07(m, 1H), 2.53-2.63(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.34-2.41(m, 1H), 2.08-2.14(m, 1H)

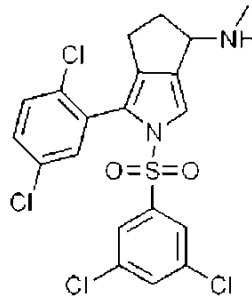
5 **Örnek 78: 2-((3,5-diklorofenil)sülfonil)-1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



10 <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.75(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.30(d, 2H), 7.04-7.10(m, 2H), 6.93(d, 1H), 4.29-4.31(m, 1H), 2.55-2.70(m, 5H), 2.40-2.47(m, 4H), 2.21-2.29(m, 1H)

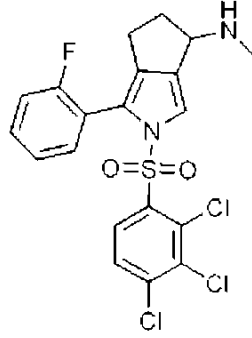
**Örnek 79: 1-(2,5-diklorofenil)-2-((3,5-diklorofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidro-siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

15



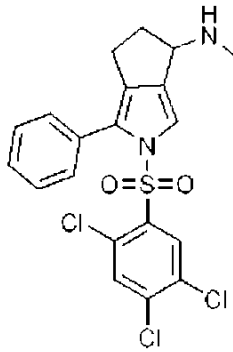
20 <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.78(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.46-7.48(m, 1H), 7.41-7.44(m, 1H), 7.39(d, 2H), 7.31(d, 1H), 4.26-4.30(m, 1H), 2.62-2.70(m, 2H), 2.58(d, 3H), 2.45-2.54(m, 1H), 2.20-2.25(m, 1H)

**Örnek 80: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((2,3,4-triklorofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidro-siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.56(s, 1H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.14-7.19(m, 2H), 7.09-7.12(m, 1H), 6.88(t, 1H), 4.19-4.21(m, 1H), 2.57-2.67(m, 2H), 2.52(s, 3H), 2.39-2.44(m, 1H), 2.18-2.23(m, 1H)

**Örnek 81: N-metil-1-fenil-2-((2,4,5-triklorofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

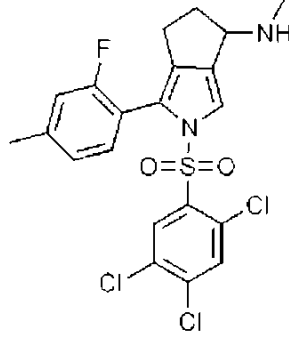


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.45(s, 2H), 7.31(t, 1H), 7.19-7.22(m, 3H), 7.06(d, 2H), 4.11-4.14(m, 1H), 2.57-2.69(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.41-2.47(m, 1H), 2.16-2.21(m, 1H)

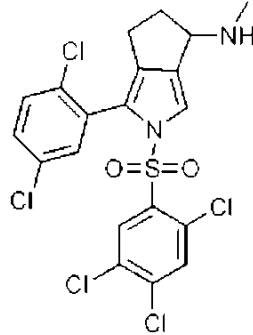
**Örnek 82: 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-((2,4,5-triklorofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

15



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.80(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.01(t, 1H), 6.95(d, 1H), 6.72(d, 1H), 4.22-4.24(m, 1H), 2.55-2.67(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.39-2.44(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.20-2.25(m, 1H)

**Örnek 83: 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-((2,4,5-triklorofenil)sülfonyl)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

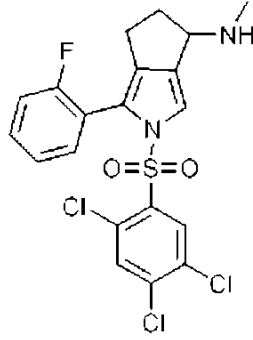


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.84(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.26-7.29(m, 2H), 7.19-7.20(m, 1H), 4.14-4.18(m, 1H), 2.59-2.66(m, 2H), 2.49(d, 3H), 2.36-2.44(m, 1H), 2.15-2.21(m, 1H)

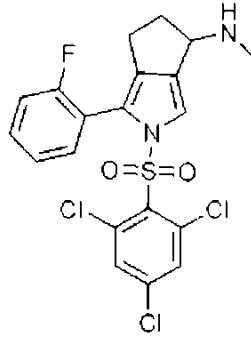
15

**Örnek 84: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((2,4,5-triklorofenil)sülfonyl)-2,4,5,6-tetrahidro-siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.83(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.40-7.44(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.12-7.17(m, 2H), 6.92(t, 1H), 4.26-4.28(m, 1H), 2.59-2.71(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.41-2.47(m, 1H), 2.22-2.27(m, 1H)

**Örnek 85: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((2,4,6-triklorofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidro-siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

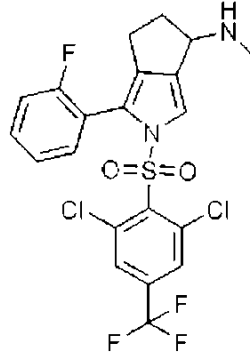


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.55(s, 1H), 7.50(s, 2H), 7.32-7.37(m, 1H), 7.12-7.15(m, 1H), 7.06-7.09(m, 1H), 6.91(t, 1H), 4.18-4.20(m, 1H), 2.56-2.67(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.38-2.44(m, 1H), 2.17-2.23(m, 1H)

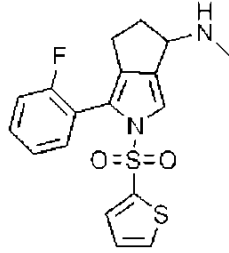
15

**Örnek 86: 2-((2,6-dikloro-4-(triflorometil)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.74(s, 2H), 7.64(s, 1H), 7.32-7.37(m, 1H), 7.15(t, 1H), 7.06(t, 1H), 6.84(t, 1H), 4.28-4.30(m, 1H), 2.59-2.70(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.41-2.46(m, 1H), 2.25-2.30(m, 1H)

**Örnek 87: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(tiyofen-2-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

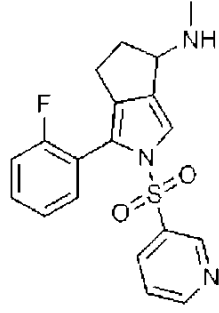


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.81(dd, 1H), 7.39-7.44(m, 2H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.17(t, 1H), 7.09(t, 1H), 7.02(t, 1H), 4.14-4.16(m, 1H), 2.57-2.63(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.39-2.45(m, 1H), 2.15-2.18(m, 1H)

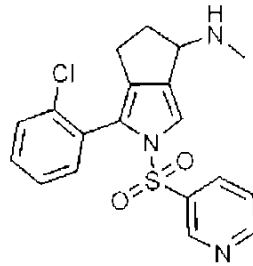
15

**Örnek 88: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.75(d, 1H), 8.52(d, 1H), 7.86(dd, 1H), 7.49-7.52(m, 1H), 7.43-7.47(m, 2H), 7.19-7.22(m, 2H), 7.10(t, 1H), 4.11-4.12(m, 1H), 2.54-2.61(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.37-2.43(m, 1H), 2.11-2.17(m, 1H)

**Örnek 89: 1-(2-klorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

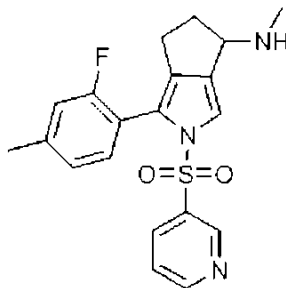


10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.74(d, 1H), 8.50(dd, 1H), 7.86(d, 1H), 7.49-7.51(m, 1H), 7.45(d, 1H), 7.28-7.42(m, 4H), 4.07-4.10(m, 1H), 2.54-2.66(m, 1H), 2.36-2.51(m, 4H), 2.27-2.34(m, 1H), 2.10-2.12(m, 1H)

15

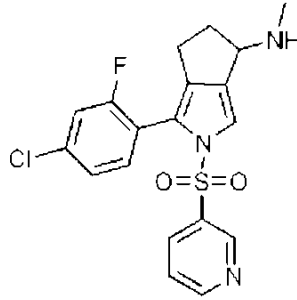
**Örnek 90: 1-(2-floro-4-metilfenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



20

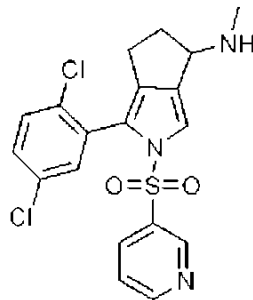
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.73(dd, 1H), 8.50(d, 1H), 7.84-7.87(m, 1H), 7.41-7.51(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.00-7.07(m, 2H), 6.92(d, 1H), 4.03-4.05(m, 1H), 2.51-2.58(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.27-2.37(m, 1H), 2.06-2.12(m, 1H)

5 **Örnek 91: 1-(4-kloro-2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



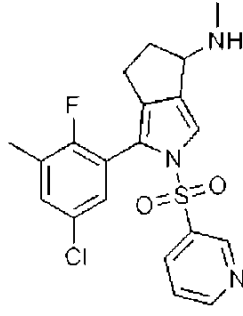
10  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.75(dd, 1H), 8.64(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.32-7.35(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.22(t, 1H), 7.17(dd, 1H), 7.10(dd, 1H), 3.98-4.01(m, 1H), 2.49-2.57(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.34-2.37(m, 1H), 2.01-2.05(m, 1H)

15 **Örnek 92: 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



20  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.79(dd, 1H), 8.58(dd, 1H), 7.90-7.91(m, 1H), 7.62(d, 1H), 7.53-7.56(m, 1H), 7.38-7.46(m, 2H), 7.26-7.28(m, 1H), 4.35-4.37(m, 1H), 2.66-2.71(m, 1H), 2.63(d, 3H), 2.38-2.60(m, 2H), 2.25-2.30(m, 1H)

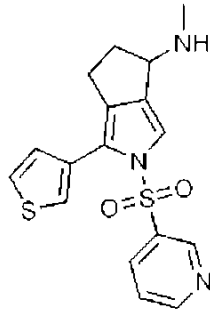
**Örnek 93: 1-(5-kloro-2-floro-3-metilfenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.77(d, 1H), 8.66(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.34-7.36(m, 2H), 7.19-7.21(m, 1H), 6.97(br, 1H), 4.10(br, 1H), 2.56-2.61(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.37-2.43(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.15(br, 1H)

**Örnek 94: N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-1-(tiyofen-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

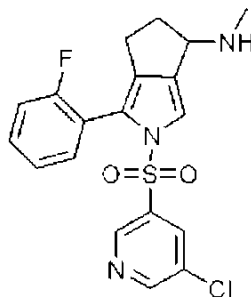
10



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.70(d, 1H), 8.58(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.26-7.30(m, 3H), 7.15(s, 1H), 7.04(d, 1H), 4.04(br, 1H), 2.53-2.64(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.41-2.46(m, 2H)

15

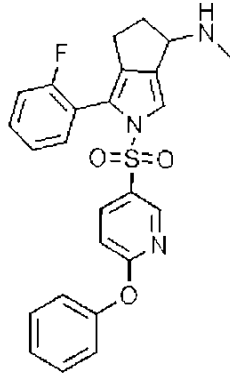
**Örnek 95: 2-((5-kloropiridin-3-il)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.79(d, 1H), 8.49(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.46-7.51(m, 1H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.12-7.14(m, 1H), 4.24-4.25(m, 1H), 2.59-2.66(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.41-2.46(m, 1H), 2.19-2.24(m, 1H)

5

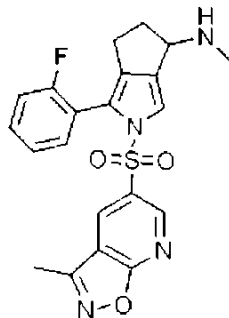
**Örnek 96: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((6-fenoksipiridin-3-il)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidro-siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



10

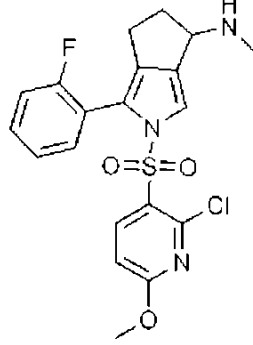
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.04(d, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.39-7.45(m, 4H), 7.22-7.28(m, 2H), 7.16-7.19(m, 1H), 7.07-7.10(m, 3H), 6.96(d, 1H), 4.08-4.10(m, 1H), 2.55-2.61(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.38-2.43(m, 1H), 2.10-2.16(m, 1H)

15 **Örnek 97: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((3-metilizoksazolo[5,4-b]piridin-5-il)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



20  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.39-7.50(m, 2H), 7.34-7.37(m, 2H), 7.16-7.21(m, 1H), 7.09(t, 1H), 6.3(s, 1H), 4.20-4.22(m, 1H), 2.61-2.71(m, 3H), 2.54(s, 3H), 2.19-2.24(m, 1H), 2.07(s, 3H)

**Örnek 98: 2-((2-kloro-6-metoksipiridin-3-il)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

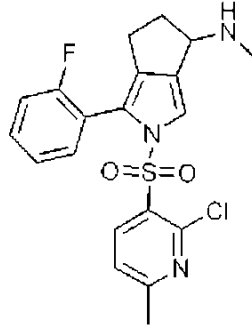


5

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.62(s, 1H), 7.34-7.41(m, 2H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.10-7.13(m, 1H), 6.92(t, 1H), 6.53(t, 1H), 4.32-4.34(m, 1H), 3.96(s, 3H), 2.63-2.73(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.42-2.48(m, 1H), 2.26-2.30(m, 1H)

10

**Örnek 99: 2-((2-kloro-6-metilpiridin-3-il)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

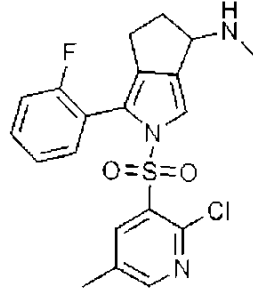


15

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.58(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.34-7.37(m, 1H), 7.08-7.16(m, 3H), 6.90(t, 1H), 4.22-4.24(m, 1H), 2.58-2.68(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.40-2.46(m, 1H), 2.20-2.24(m, 1H)

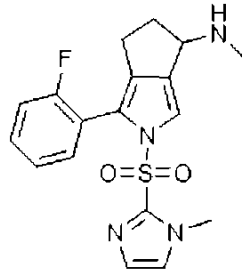
20

**Örnek 100: 2-((2-kloro-5-metilpiridin-3-il)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.25(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.17-7.18(m, 1H),  
 7.04-7.07(m, 1H), 6.81-6.85(m, 1H), 4.27(br, 1H), 2.57-2.67(m, 5H), 2.37-2.41(m, 1H),  
 5 2.28(br, 1H), 2.12(s, 3H)

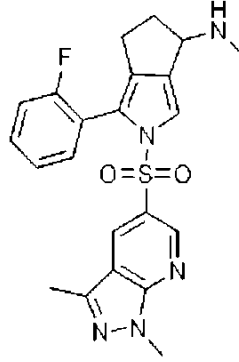
**Örnek 101: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



10

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.45(s, 1H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.01-7.04(m,  
 2H), 6.84(s, 1H), 4.17(br, 1H), 3.42(s, 3H), 2.51-2.63(m, 5H), 2.37-2.44(m, 2H)

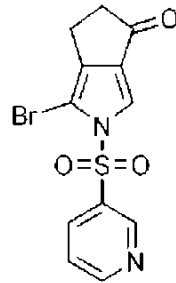
15 **Örnek 102: 2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-me-til-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.36-7.41(m, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.09-7.12(m, 1H), 7.01-7.04(m, 1H), 6.43(s, 1H), 4.06-4.08(m, 1H), 3.46-3.53(m, 3H), 3.18-3.26(m, 2H), 2.55-2.65(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.03(s, 3H)

**Örnek 103: N-etil-1-(2-florofenil)-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

10 **Adım 1: 1-bromo-2-(piridin-3-yisülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**



15 1-bromo-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(500mg, 2.5 mmol) Örnek 1, adım 1'de hazırlanmış olup N,N-dimetilformamit çözeltisi içinde çözündürülür (20 ml), çözelti 0°C'ye soğutulur ve sodyum hidrit (%60 yağ içinde)(200 mg, 4.9 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, piridin-3-sülfonil klorür (665 mg, 3.8 mmol) yerleştirilir ve karışım 0°C'de 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon

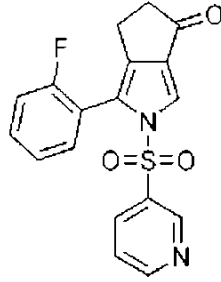
20 karışımına, su eklenir, karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılarak basıncı altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi

vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan= hacim/hacim cinsinden 1:2) ve böylece 600 mg nihai bileşik 600 mg (verim %70) elde edilir.

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.80(d, 2H), 8.43(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.69(t, 1H), 3.00-3.03(m, 2H), 2.52-2.60(m, 2H)

5

### **Adım 2: 1-(2-florofenil)-2-(piridin-3-yisülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**



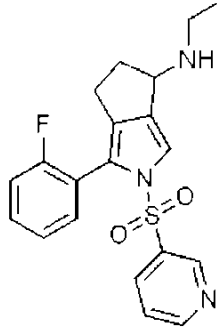
10

1-bromo-2-(piridin-3-ilsülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(600mg, 1.8 mmol) adım 1'de hazırlanmış olup, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferosen-paladyum (II)diklorür diklorometan kompleksi (215 mg, 0.3 mmol), 2-florofenil borik asit (369 mg, 2.6 mmol) 1,2-dimetoksietan (9 ml) ve 2M sodyum karbonat (3 ml) karışımında süspansiyon edilir ve karışım bir mikrodalga reaktörü içinde reaksiyona sokulur (120°C, 5 dakika). Reaksiyon karışımından 15 içinden filtre edilir, su filtrata ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan= hacim/hacim cinsinden 1:1) ve böylece 300 mg nihai bileşik 20 elde edilir (verim %47.8).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.79(d, 1H), 8.53(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.43-7.47(m, 1H), 7.33-7.36(m, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.21(t, 1H), 7.02(t, 1H), 2.84-2.86(m, 2H), 2.70-2.72(m, 2H)

25

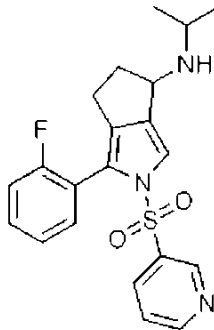
### **Adım 3: N-etil-1-(2-florofenil)-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



1-(2-florofenil)-2-(piridin-3-ilsülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on (30 mg, 0.08 mmol) çözültüsü metanol (1 ml) içinde Adım 2'de hazırlanmış olup, tetraizopropoksitanyum (IV) (119 mg, 0.4 mmol) ve 2M etilamin-tetrahidrofuran çözültüsü (0.21 ml, 0.4 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır. Sodyum borohidrit (16 mg, 0.4 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır ve ardından, reaksiyon karışımı azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Sodyum bikarbonat ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (metanol:etil asetat= hacim/hacim cinsinden 1:5) ve böylece 15 mg nihai bileşik 15 mg (verim %46) elde edilir.

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.75(dd, 1H), 8.52(d, 1H), 7.86(dd, 1H), 7.49-7.52(m, 1H), 7.43-7.46(m, 2H), 7.19-7.23(m, 2H), 7.10(t, 1H), 4.19-4.22(m, 1H), 2.82-2.89(m, 1H), 2.75-2.79(m, 1H), 2.55-2.62(m, 2H), 2.12-2.16(m, 1H), 1.20(t, 1H)

**Örnek 104: 1-(2-florofenil)-N-izopropil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



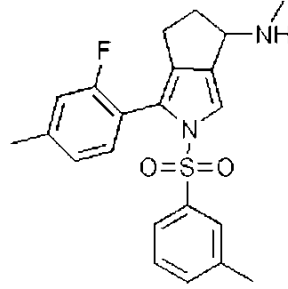
20

1-(2-florofenil)-2-(piridin-3-ilsülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on (30 mg, 0.08 mmol) çözültüsü metanol (1 ml) içinde Örnek 103, adım 2'de hazırlanmış olup, buna

tetraizopropoksitanyum(IV)(119 mg, 0.4 mmol) ve izopropilamin(25 mg, 0.4 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır. Sodyum borohidrit (16 mg, 0.4 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır ve ardından, reaksiyon karışım azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıfıyla saflaştırılır (metanol:etil asetat= hacim/hacim cinsinden 1:5) ve böylece 15 mg nihai bileşik elde edilir (verim %44.6).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.74(d, 1H), 8.60(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.35-7.39(m, 1H), 7.28-7.32(m, 3H), 7.16(t, 1H), 7.03(t, 1H), 4.23-4.24(m, 1H), 3.02-3.07(m, 1H), 2.51-2.63(m, 2H), 2.34-2.40(m, 1H), 2.04(br, 1H), 1.17(q, 6H)

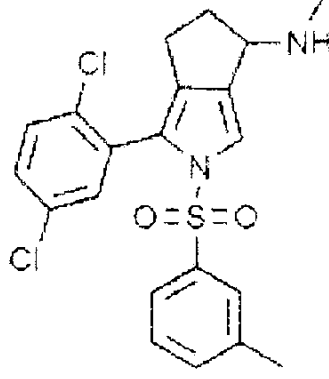
**Örnek 105: 1-(2-florofenil)-N,6,6-trimetil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.41(s, 2H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.15(s, 1H), 6.98-7.04(m, 2H), 6.90(d, 1H), 4.08-4.13(m, 1H), 2.51-2.61(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.33-2.38(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.09-2.16(m, 1H)

**Örnek 53: 1-(2,5-diklorofenil)-N-metil-2-(m-tolilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

25



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.54(d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.39-7.44(m, 2H), 7.32-7.37(m, 2H), 7.21(d, 1H), 7.13(d, 1H), 4.29-4.31(m, 1H), 2.62-2.69(m, 1H), 2.59(d, 3H), 2.34-2.55(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.20-2.27(m, 1H)

**Örnek 54: 1-(2-floro-4-metilfenil)-2-((3-metoksifenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

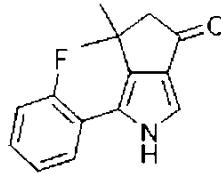
10 Oda sıcaklığında 1 saat boyunca. Reaksiyon karışımı azaltılmış basınç altında konsantre edilir, su tortuya ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıfıyla saflaştırılır (etil asetat:n-hekzan= hacim/hacim cinsinden 1:2) ve böylece 105 mg nihai bileşik

15 elde edilir (verim %23).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.09(br, 1H), 7.03(s, 1H), 2.76(s, 2H), 1.43(s, 6H)

**Adım 3: 1-(2-florofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**

20



1-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(100mg, 0.4 mmol) adım 2'de hazırlanmış olup, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferosen-paladyum(II)diklorür diklorometan kompleksi

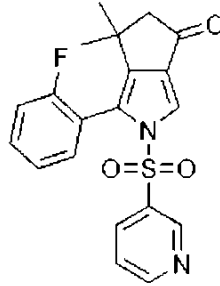
25 (53.7 mg, 0.06 mmol) ve 2-florofenil borik asit(91.5 mg, 0.6 mmol) 1,2-dimetoksietan(4 ml)

ve 2M sodyum karbonat (1 ml) karışımında süspansiyon edilir ve karışım bir mikrodalga reaktörü içinde reaksiyona sokulur (120°C, 5 dakika). Reaksiyon karışımından filtre edilir, su filtrata ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan= hacim/hacim cinsinden 1:2) ve böylece 40 mg nihai bileşik elde edilir (verim %37.5).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.21(br, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.22(t, 1H), 7.14-7.18(m, 2H), 2.80(s, 2H), 1.46(s, 6H)

10

#### **Adım 4: 1-(2-florofenil)-6,6-dimetil-2-(piridin-3-yisülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**



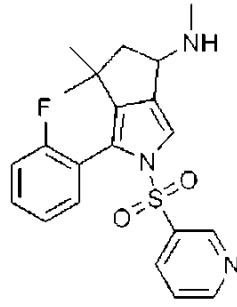
15

1-(2-florofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(35mg, 0.1 mmol) adım 3'te hazırlanır ve N,N-dimetilformamid çözeltisi içinde çözündürülür (3 ml), karışım 0°C'ye soğutulur ve sodyum hidrit (%60 yağ içinde)(8.6 mg, 0.2 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımından 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır. Piridin-3-sülfonil klorür(38.3 mg, 0.2 mmol) yerleştirilir ve karışım 0°C'de 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımına, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan= hacim/hacim cinsinden 1:1) ve böylece 40 mg nihai bileşik elde edilir (verim %72).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.83(d, 1H), 8.56(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.46-7.49(m, 1H), 7.37-7.40(m, 1H), 7.13-7.20(m, 2H), 7.00(t, 1H), 2.71(s, 2H), 1.15(s, 3H), 1.11(s, 3H)

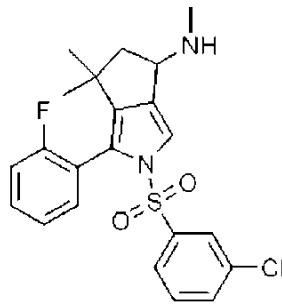
#### **Adım 5: 1-(2-florofenil)-N,6,6-trimetil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

30



- 1-(2-florofenil)-6,6-dimetil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(40  
 5 mg, 0.104 mmol) çözeltisi, adını 4'te metanol(3 ml) içinde hazırlanır, buna  
 tetraizopropoksitanyum(IV)(88.7 mg, 0.312 mmol) ve 2M metilamin-tetrahidrofuran  
 çözeltisi (0.15 ml, 0.3 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 4 saat boyunca  
 karıştırılır. Sodyum borohidrit (31 mg, 0.8 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 1  
 saat boyunca karıştırılır ve ardından, reaksiyon karışımını azaltmış basınç altında konsantre  
 10 edilir. Doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi buna ilave edilir ve ardından, karışım etil  
 asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat  
 üzerinde kurutulur ve azaltmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun  
 kromatografi vasıfıyla saflaştırılır (metanol:etil asetat= hacim/hacim cinsinden 1:5) ve  
 böylece 12 mg nihai bileşik elde edilir (verim %29).
- 15 <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.77(d, 1H), 8.60-8.62(m, 1H), 7.75(t, 1H), 7.34-7.42(m, 3H),  
 7.04-7.14(m, 2H), 6.99(t, 1H), 4.17-4.18(m, 1H), 2.60(d, 3H), 2.41-2.46(m, 1H), 1.94-  
 2.00(m, 1H), 1.03(d, 3H), 0.98(d, 3H)

**Örnek 106: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N,6,6-trimetil-2,4,5,6-**  
 20 **tetrahidro-siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

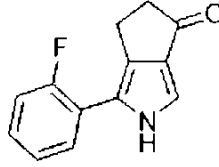


Nihai bileşik Örnek 105'deki ile aynı yöntem ile hazırlanır ancak Örnek 105, adım 4'te 3-klorofenil sülfonil klorür burada piridin-3-sülfonil klorür yerine kullanılır

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.66(d, 1H), 7.44-7.51(m, 3H), 7.40(dd, 1H), 7.34-7.35(m, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.07(t, 1H), 7.00(t, 1H), 4.21-4.23(m, 1H), 2.55(d, 3H), 2.42-2.47(m, 1H), 1.94-1.99(m, 1H), 0.95-1.06(m, 6H)

### Örnek 107: 2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidro siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu

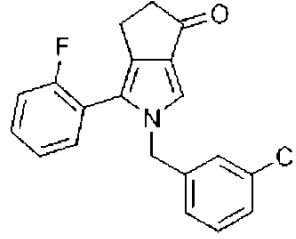
#### 10 Adım 1: 1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu



1-bromo-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(600mg, 2.9 mmol) Örnek 1, adım 1'de hazırlanmış olup, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferosen-paladyum(II)diklorür diklorometan kompleksi (367 mg, 0.5 mmol) ve 2-florofenil borik asit (629.5 mg, 4.5 mmol) 1,2-dimetoksietan(18 ml) ve 2M sodyum karbonat (6 ml) karışımında süspansiyon edilir ve karışım bir mikrodalga reaktörü içinde reaksiyona sokulur (120°C, 5 dakika). Reaksiyon karışımından filtre edilir, su filtrata ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:2) ve böylece 438 mg nihai bileşik elde edilir (verim %68).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.63(br, 1H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.13-7.26(m, 4H), 3.15-3.17(m, 2H), 2.96-2.98(m, 2H)

#### Adım 2: 2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu

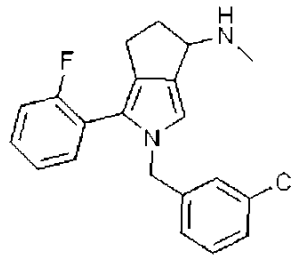


1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(30mg, 0.1 mmol) adımı 1'de hazırlanmış olup N,N-dimetilformamit çözeltisi içinde çözündürülür (2 ml), karışım 0°C'ye soğutulur ve sodyum hidrit (%60 yağ içinde)(8.4 mg, 0.2 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, 3-klorobenzil-bromür(0.027 ml, 0.2 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımında, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:2) ve böylece 35 mg nihai bileşik elde edilir (verim %74).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.71-7.75(m, 3H), 7.49(t, 1H), 7.27-7.34(m, 4H), 7.10(t, 1H), 5.67(s, 2H), 3.01-3.04(m, 2H), 2.55-2.61(m, 2H)

15

### Adım 3: 2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu



20

2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(35 mg, 0.1 mmol) çözeltisi metanol(1 ml) içinde adımı 2'de hazırlanmış olup, tetraizopropoksitanyum (IV)(146 mg, 0.5 mmol) ve bir 2M metilamin-tetrahidrofuran çözeltisi (0.25 ml, 0.5 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır. Sodyum borohidrit (39 mg, 1.03 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır ve ardından, reaksiyon karışımını azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi

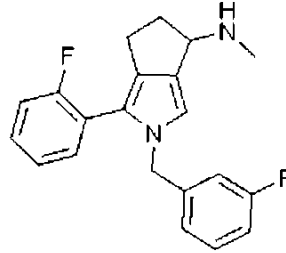
buna ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılarak basıncı altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıfıyla saflaştırılır (metanol:etil asetat=hacim/hacim cinsinden 1:5) ve böylece 10 mg nihai bileşik elde edilir (verim %27).

- 5  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.29-7.32(m, 1H), 7.20(t, 1H), 7.19-7.15(m, 4H), 6.88(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.79-6.80(m,1H), 5.04(s, 2H), 4.21-4.23(m, 1H), 2.73-2.78(m, 1H), 2.66-2.71(m, 1H), 2.54-2.59(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.22-2.27(m, 1H)

- 10 Aşağıdaki Örnek 108 ila 112'de, bileşik Örnek 107'deki benzer yöntem ile hazırlanacak ancak burada hazırlanacak olan Bileşiğin yapısı ve reaksiyon Şeması dikkate alınarak reaktifler uygun bir şekilde değiştirilir.

**Örnek 108: 2-(3-florobenzil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklo penta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

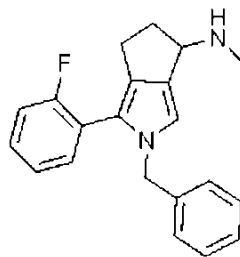
15



- 20  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.27-7.32(m, 1H), 7.09-7.21(m, 4H), 6.86(t, 1H), 6.81(s, 1H), 6.69(d, 1H), 6.54(d, 1H), 5.04(s, 2H), 4.10-4.12(m, 1H), 2.72-2.77(m, 1H), 2.61-2.68(m, 1H), 2.52-2.57(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.15-2.21(m, 1H)

**Örnek 109: 2-benzil-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

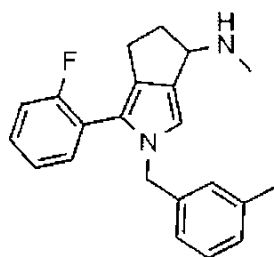
25



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.16-7.23 (m, 5H), 7.06-7.10(m, 2H), 6.96(d, 2H), 6.67(s, 1H), 4.96(s, 2H), 4.19(br, 1H), 2.72-2.78(m, 1H), 2.62-2.69(m, 1H), 2.53-2.59(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.22(br, 1H)

5

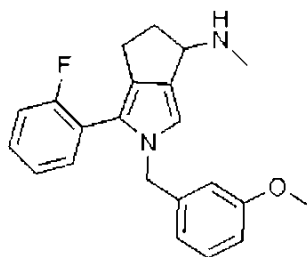
**Örnek 110: -1-(2-florofenil)-N-metil-2-(3-metilbenzil)-2,4,5,6 tetrahidro siklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



10

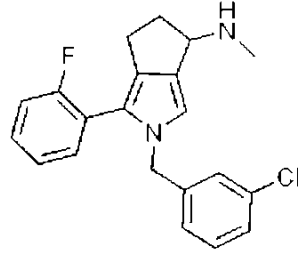
<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.29-7.33(m, 1H), 7.20(t, 1H), 7.13(t, 2H), 7.04(t, 1H), 6.96(d, 1H), 6.83(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.68(d, 1H), 4.98(s, 2H), 4.20-4.23(m, 1H), 2.72-2.76(m, 1H), 2.65-2.70(m, 1H), 2.53-2.59(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.22-2.28(m, 1H), 2.19(s, 3H)

15 **Örnek 111: 1-(2-florofenil)-2-(3-metoksibenzil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



20 <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.18-7.25(m, 2H), 7.06-7.14(m, 3H), 6.70-6.71(m, 2H), 6.55-6.56(m, 1H), 6.47(s, 1H), 4.93(s, 2H), 4.26(br, 1H), 3.69(s, 3H), 2.71-2.77(m, 1H), 2.61-2.68(m, 1H), 2.52-2.58(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.25-2.29(m, 1H)

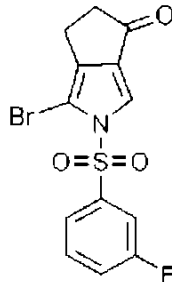
25 **Örnek 112: 2-(3-klorobenzil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.29-7.32(m, 1H), 7.20(t, 1H), 7.19-7.15(m, 4H), 6.88(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.79-6.80(m, 1H), 5.04(s, 2H), 4.21-4.23(m, 1H), 2.73-2.78(m, 1H), 2.66-2.71(m, 1H), 2.54-2.59(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.22-2.27(m, 1H)

**Örnek 113: 1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfolil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

**Adım 1: 1-bromo-2-((3-florofenil)sülfolil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**

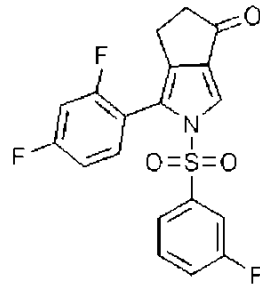


15 1-bromo-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(500mg, 2.5 mmol) Örnek 1, adım 1'de hazırlanmış olup N,N-dimetilformamit çözeltisi içinde çözündürülür (20 ml), karışım 0°C'ye soğutulur ve sodyum hidrit (%60 yağ içinde)(200 mg, 4.9 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışım 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, 3-florobenzenesülfolil klorür (730 mg, 3.8 mmol) yerleştirilir ve karışım 0°C'de 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon

20 karışımında, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:2) ve böylece 700 mg nihai bileşik elde edilir (verim %78).

$^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.79-7.85(m, 2H), 7.68(t, 1H), 7.51-7.57(m, 2H), 3.01-3.05(m, 2H), 2.35-2.41(m, 2H)

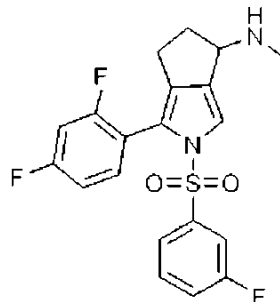
**Adım 2: 1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**



1-bromo-2-((3-florofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(500 mg, 1.4 mmol) adımı 1'de hazırlanmış olup, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferosen-paladyum(II)diklorür diklorometan kompleksi (171 mg, 0.2 mmol) ve 2-florofenil borik asit(331 mg, 2.1 mmol) 1,2-dimetoksietan(9 ml) ve 2M sodyum karbonat (3 ml) karışımında süspansiyon edilir, karışım bir mikrodalga reaktörü içinde reaksiyona sokulur (120°C, 5 dakika). Reaksiyon karışımından filtre edilir, su filtre edilene ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılarak basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:2) ve böylece 350 mg nihai bileşik elde edilir (verim %64).

$^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.68-7.85(m, 4H), 7.51-7.57(m, 2H), 7.08(d, 1H), 6.87(d, 1H), 3.05-3.09(m, 2H), 2.41-2.49(m, 2H)

**Adım 3: 1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-5,6-dihidrosiklopenta[c]pirol-4(2H)-on(200 mg, 0.5 mmol) çözeltisi metanol (5 ml) içinde adım 2'de hazırlanmış olup, tetraizopropoksitanyum (IV)(0.76 ml, 2.6 mmol) ve 2M metilamin-tetrahidrofuran çözeltisi (1.3 ml, 2.6 mmol) ilave edilir ve ardından, karışım oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır Sodyum borohidrit (193 mg, 5.1 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır ve ardından, reaksiyon karışımını azaltmış basınç altında konsantre edilir. Doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi buna ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltmış basınç altında yoğunlaştırılır Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflandırılır (metanol:etil asetat=hacim/hacim cinsinden 1:5) ve böylece 100 mg nihai bileşik elde edilir (verim %48).

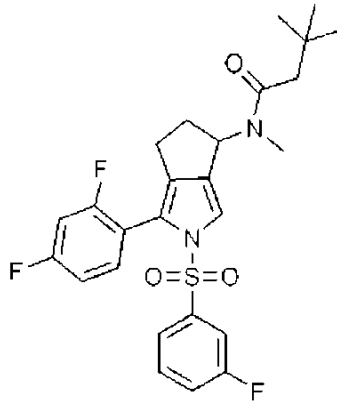
<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.66-7.79(m, 3H), 7.51-7.57(m, 2H), 7.10(d, 1H), 6.91(d, 1H), 6.73(s, 1H), 3.89(br, 1H), 3.31(s, 3H), 2.36-2.46(m, 2H), 1.78-2.04(m, 2H)

15

**Örnek 114: (3-klorofenil)(1-(2,4-diflorofenil)-4-(metilamino)-5,6-dihidro siklopenta[c]pirol-2(4H)-il)metanon preparasyonu**

**Adım 1: tert-bütül (1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbammat preparasyonu**

20

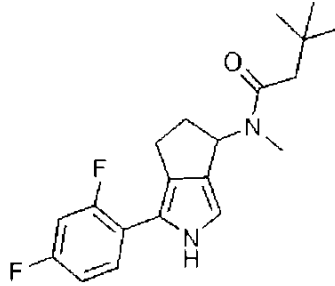


1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin(80 mg, 0.2 mmol) Örnek 113'te hazırlanmış olup etil asetat çözeltisi (2 ml) içinde çözündürülür, di-tert-bütül dikarbonat (47 mg, 0.2 mmol) ilave edilir ve ardından, karışım oda sıcaklığında 20 saat karıştırılır Reaksiyon karışımında, su eklenir ve karışım etil asetat ile

ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:3) ve böylece 65 mg nihai bileşik elde edilir (verim %65).

- 5 <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.49-7.52(m, 1H), 7.40(td, 1H), 7.30(d, 1H), 7.22-7.28(m, 2H), 7.17(d, 1H), 6.96-7.01(m, 2H), 4.07-4.11(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.49-2.57(m, 2H), 2.35-2.42(m, 1H), 2.10-2.17(m, 1H), 1.48(s, 9H)

10 **Adım 2: tert-bütül (1-(2,4-diflorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat preparasyonu**

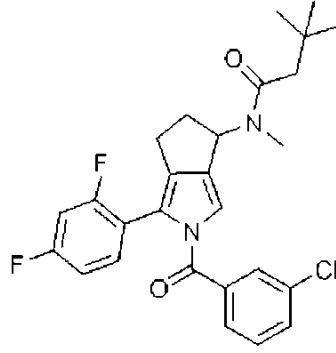


15 Tert-bütül (1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat(55 mg, 0.1 mmol) adım 1'de hazırlanmış olup tetrahidrofuran çözeltisi içinde çözündürülür (2 ml), 1M tetrabütülammonyum florür-tetrahidrofuran çözeltisi (5 ml) ilave edilir ve ardından, karışım 70°C'de 20 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımına, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:3) ve böylece 22 mg nihai bileşik elde edilir (verim %58).

- 20 <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.48-7.53(m, 1H), 6.95-7.00(m, 2H), 6.57(s, 1H), 5.56(br, 1H), 2.88-2.92(m, 1H), 2.64-2.76(m, 3H), 2.62(s, 3H), 2.21(br, 1H), 1.49(s, 9H)

25

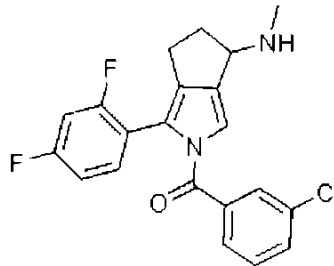
**Adım 3: tert-bütül (2-(3-klorobenzoil)-1-(2,4-diflorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat preparasyonu**



Tert-bütül (1-(2,4-diflorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat(20 mg, 0.05 mmol) adımı 2'de hazırlanmış olup N,N-dimetilformamit çözeltisi içinde çözündürülür (1 ml), karışım 0°C'ye soğutulur ve sodyum hidrit (%60 yağ içinde)(4 mg, 0.1 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışım 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, 3-klorobenzoil klorür(0.012 ml, 0.09 mmol) yerleştirilir ve karışım 0°C'de 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımında, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrıştırılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılarak basıncı altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:4) ve böylece 20 mg nihai bileşik elde edilir (verim %71).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.64(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.43(t, 1H), 7.35-7.40(m, 1H), 6.93(td, 1H), 6.89(s, 1H), 6.83(td, 1H), 5.61(br, 1H), 2.75-2.85(m, 1H), 2.72(s, 1H), 2.61-2.68(m, 2H), 2.23-2.32(m, 1H), 1.46(s, 9H)

#### Adım 4: (3-klorofenil)(1-(2,4-diflorofenil)-4-(metilamino)-5,6-dihidro siklopenta[c]pirol-2(4H)-il)metanon preparasyonu



20

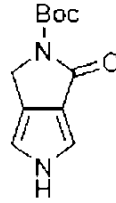
Tert-bütül (2-(3-klorobenzoil)-1-(2,4-diflorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat(15 mg, 0.03 mmol) adımı 3'te hazırlanmış olup, buna 1.25M hidroklorik asit-

metanol çözeltisi (0.5 ml) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 20 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımını azaltılmış basınç altında konsantre edilir ve ardından, doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi buna ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (metanol:etil asetat=hacim/hacim cinsinden 1:5) ve böylece 5 mg nihai bileşik elde edilir (verim %42).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.60-7.65(m, 3H), 7.44-7.47(m, 1H), 7.36-7.41(m, 1H), 7.24(br, 1H), 6.94-6.95(m, 1H), 6.84-6.86(m, 1H), 4.41(br, 1H), 2.87-2.91(m, 1H), 2.77-2.84(m, 1H), 2.69-2.74(m, 1H), 2.64(s, 3H), 2.39-2.41(m, 1H)

### **Örnek 115: 5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)-N-metil-1,2,3,5-tetrahidropirol [3,4-c]pirol-1-amin hidroklorür preparasyonu**

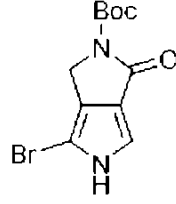
#### **Adım 1: tert-bütil 1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat preparasyonu**



Tetrahidrofuran içinde yer alan (5 ml) tert-bütil 2-okso-2,5-dihidro-1H-pirol-1-karboksilat (500mg, 2.7 mmol) çözeltisine, p-toluensülfonilmetil izosiyanit (533 mg, 2.7 mmol) ilave edilir, karışım oda sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, -78 °C'ye soğutulur ve tetrahidrofuran içinde yer alan (5 ml) potasyum t-butoksit (368 mg, 3.3 mmol) çözeltisi yavaşça damla şeklinde -78°C'de 30 dakikada ilave edilir. Reaksiyon karışımına, doymuş sulu ammoniyum klorür çözeltisi ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 5:1) ve böylece 310 mg nihai bileşik elde edilir (verim %51).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.23(s, 1H), 6.69(s, 1H), 4.64(s, 2H), 1.57(s, 9H)

**Adım 2: tert-bütül 4-bromo-1-okso-3,5-dihidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat preparasyonu**

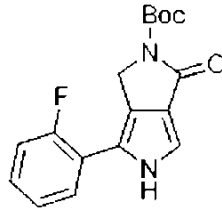


5

Tert-bütül 1-okso-3,5-dihidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat (30mg, 0.1 mmol) adım 1'de hazırlanmış olup tetrahidrofuran çözeltisi içinde çözündürülür (2 ml) ve karışım -78°C'ye soğutulur. N-bromosukkinimit (25.2 mg, 0.1 mmol) buna ilave edilir ve ardından, karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımında, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır. Anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 2:1) ve böylece 26.4 mg nihai bileşik elde edilir (verim %65). <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.48(br, 1H), 7.26(s, 1H), 4.53(s, 2H), 1.57(s, 9H)

15

**Adım 3: tert-bütül 4-(2-florofenil)-1-okso-3,5-dihidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat preparasyonu**



20

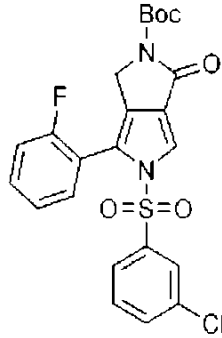
Tert-bütül 4-bromo-1-okso-3,5-dihidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat (25 mg, 0.08 mmol) adım 2'de hazırlanmış olup, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferosen-paladyum(II)diklorür diklorometan kompleksi (10 mg, 0.01 mmol) ve 2-florofenil borik asit (17 mg, 0.1 mmol) 1,2-dimetoksietan (1.5 ml) ve 2M sodyum karbonat (0.5 ml) karışımında süspansiyon edilir ve karışım bir mikrodalga reaktörü içinde reaksiyona sokulur (120°C, 5 dakika). Reaksiyon karışımından filtre edilir, su filtre edilene ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır. Anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi

vasfıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 2:1) ve böylece 21 mg nihai bileşik elde edilir (verim %80).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.55(br, 1H), 7.35-7.37(m, 2H), 7.15-7.25(m, 3H), 4.84(s, 2H), 1.59(s, 9H)

5

**Adım 4: tert-bütül 5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)-1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat preparasyonu**



10

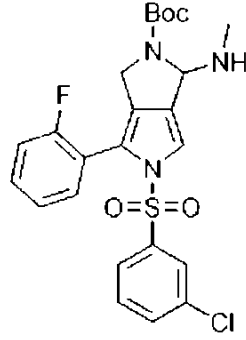
Tert-bütül 4-(2-florofenil)-1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat (20 mg, 0.06 mmol) adım 3'te hazırlanmış olup, N,N-dimetilformamid çözeltisi içinde çözündürülür (1ml), karışım 0°C'ye soğutulur ve sodyum hidrit (%60 yağ içinde) (40 mg, 0.1 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışım 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, 3-klorobenzenesülfonil klorür (20 mg, 0.1 mmol) yerleştirilir ve karışım 0°C'de 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımında, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrıştırılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasfıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:1) to prepar 22.4 mg nihai bileşik elde edilir (verim %72).

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.95(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.48(q, 1H), 7.31-7.36(m, 3H), 7.23(s, 2H), 7.05(t, 1H), 4.42(s, 2H), 1.51(s, 9H)

**Adım 5: tert-bütül 5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)-1-(metilamino)-3,5-dihidro-pirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat preparasyonu**

25

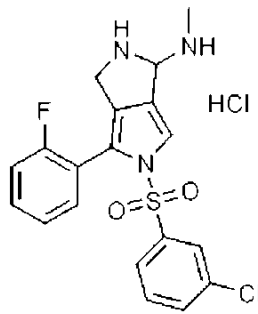


5 Tert-bütül 5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)-1-okso-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat (30 mg, 0.06 mmol) çözeltisi metanol (2 ml) içinde adımı 4'te hazırlanan sodyumsiyanoborohidrit (19 mg, 0.3 mmol), çinko klorür (8 mg, 0.06 mmol) ve 2M metilamin-tetrahidrofuran çözeltisi (0.19 ml, 0.2 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 5 saat karıştırılır. Doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi buna ilave edilir ve ardından, karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (diklorometan:metanol=hacim/hacim cinsinden 10:1) ve böylece 16.7 mg nihai bileşik 16.7 mg (verim %54).

10  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.90(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.21-7.22(m, 1H), 7.19(d, 1H), 7.12-7.14(m, 1H), 7.01(t, 1H), 5.40(br, 1H), 3.87-4.04(m, 2H), 2.97(d, 3H), 1.35(s, 9H)

15

**Adım 6: 5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)-N-metil-1,2,3,5-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-1-amin hidroklorür preparasyonu**



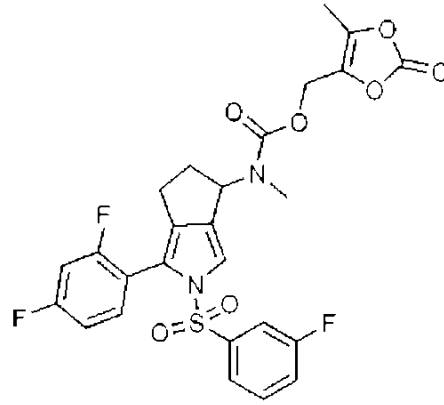
20

Tert-bütül 5-((3-klorofenil)sülfonil)-4-(2-florofenil)-1-(metilamino)-3,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-karboksilat(15 mg, 0.03 mmol) adımı 5'te hazırlanmış olup, buna 1.25M hidroklorik asit-metanol çözeltisi (1 ml) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 5 saat

karıştırılır. Reaksiyon karışımı azaltılmış basınç altında konsantre edilir ve ardından, elde edilen tortu diklorometandan yeniden kristalleştirilir ve böylece 9.4 mg nihai bileşik elde edilir (verim %71.7).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.29(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.51(t, 1H), 7.45(d, 1H), 7.28-7.31(m, 2H), 7.15-7.20(m, 2H), 3.79(d, 1H), 3.61(d, 1H), 3.34(br, 1H), 2.92(s, 3H)

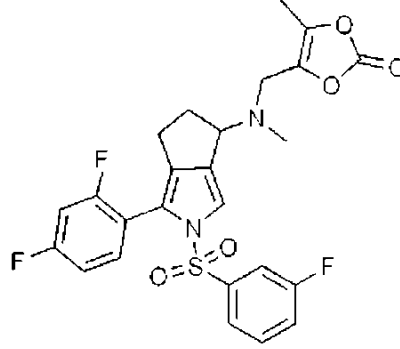
**Örnek 116: (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil(1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat preparasyonu**



Örnek 113'deki 1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin(30 mg, 0.07 mmol) N,N-dimetilformamit çözeltisi içinde çözündürülür (1 ml) ve (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil (4-nitrofenil) karbonat (22 mg, 0.07 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 20 saat karıştırılır ve ardından, su reaksiyon karışımına eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 4:1) ve böylece 10 mg nihai bileşik elde edilir (verim %24).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.48-7.53(m, 1H), 7.40(t, 1H), 7.29-7.31(m, 2H), 7.22-7.27(m, 1H), 7.16(d, 1H), 6.95-7.01(m, 2H), 5.48-5.65(m, 1H), 4.96(s, 2H), 2.66(s, 3H), 2.50-2.58(m, 2H), 2.38-2.43(m, 1H), 2.16-2.19(m, 4H)

**Örnek 117: 4-(((1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)amino)metil)-S-metil-1,3-dioksol-2-on preparasyonu**



5

Örnek 113'deki 1-(2,4-diflorofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-amin (30 mg, 0.07 mmol) N,N-dimetilformamit çözeltisi içinde çözündürülür (1 ml) ve sodyum karbonat (16 mg, 0.15 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, 4-(klorometil)-5-metil-1,3-dioksol-2-on (16.5 mg, 0.1 mmol) yavaşça damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 20 saat karıştırılır ve ardından, su eklenir reaksiyon karışımında ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ayrıştırılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 4:1) ve böylece 8 mg nihai bileşik elde edilir (verim %21).

10

15

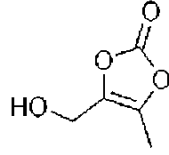
<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.48-7.53(m, 1H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.31(d, 1H), 7.22-7.28(m, 1H), 7.19(d, 1H), 6.96-6.99(m, 2H), 4.22-4.26(m, 1H), 3.40(q, 2H), 2.43-2.54(m, 2H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.25-2.31(m, 1H), 2.24(s, 3H), 2.12(s, 3H)

20

**Örnek 118: (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil (2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat preparasyonu**

25

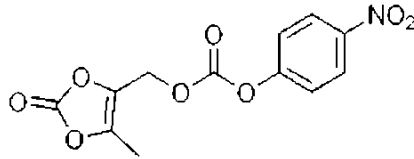
**Adım 1: 4-(hidroksimetil)-5-metil-1,3-dioksol-2-on preparasyonu**



4-(klorometil)-5-metil-1,3-dioksol-2-on (400 mg, 2.7 mmol) asetonitril çözeltisi (10 ml) içinde  
çözündürülür, formik asit (496 mg, 10.8 mmol) damla şeklinde ilave edilir ve ardından,  
5 karışım oda sıcaklığında 5 dakika karıştırılır. Reaksiyon karışım 0°C'ye soğutulur, trietilamin  
(0.8 ml, 5.4 mmol) buna ilave edilir ve karışım 60°C'de 8 saat karıştırılır ve ardından, su  
eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ayrıştırılan organik katman doymuş tuzlu su  
ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında  
yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu metanol (10 ml) içinde çözündürülür, konsantre edilmiş  
10 hidroklorik asit (1 ml) buna ilave edilir ve ardından, karışım oda sıcaklığında 2 saat boyunca  
karıştırılır. Reaksiyon karışımına, doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ilave edilir ve  
karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrıştırılan organik katman doymuş tuzlu su  
ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında  
yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil  
15 asetat:n-hekzan=hacim/hacim cinsinden 1:2) ve böylece 150 mg nihai bileşik elde edilir  
(verim %43).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.20(s, 2H), 2.31(s, 3H)

**Adım 2: (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil(4-nitrofenil) karbonat**  
20 **preparasyonu**



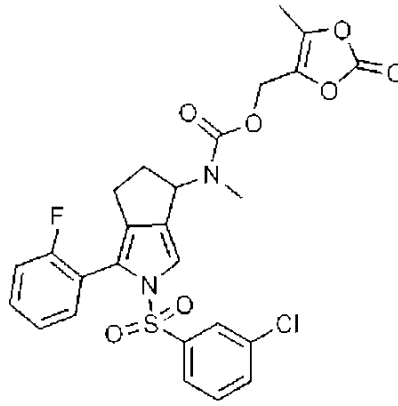
4-(hidroksimetil)-5-metil-1,3-dioksol-2-on(150 mg, 1.2 mmol) adım 1'de hazırlanmış olup bir  
25 kloroform çözeltisi (2 ml) içinde çözündürülür, karışım 0°C'ye soğutulur ve piridin (0.1 ml,  
1.3 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışım 0°C'de 5 dakika karıştırılır ve  
ardından, 4-nitrofenil karbonokloridat (255 mg, 1.3 mmol) yerleştirilir ve karışım oda  
sıcaklığında 18 karıştırılır. Reaksiyon karışımında, doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi  
yerleştirilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrıştırılan organik katman

doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:2) ve böylece 138 mg nihai bileşik elde edilir (verim %37).

5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.30(d, 2H), 7.52(d, 2H), 4.84(s, 2H), 2.25(s, 3H)

**Adım 3: (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil(2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)karbamat preparasyonu**

10

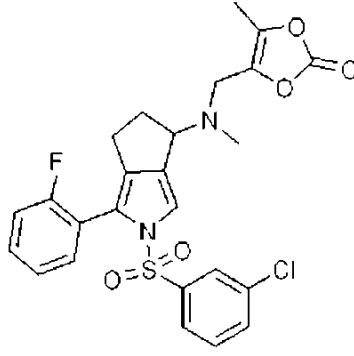


Örnek 1'e ait 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c] pirol-4-amin(35 mg, 0.09 mmol) N,N-dimetilformamit çözeltisi içinde çözündürülür (1 ml) ve  
15 (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil(4-nitrofenil) karbonat (18 mg, 0.06 mmol) adım 2'de hazırlanmış olup damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 20 saat karıştırılır ve ardından, reaksiyon karışımına su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanarak anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun  
20 kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 4:1) ve böylece 12 mg nihai bileşik elde edilir (verim %34.6).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.62(d, 1H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.40(d, 1H), 7.32(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.18-7.21(m, 2H), 7.10(t, 1H), 5.50-5.65(m, 1H), 4.96(s, 2H), 2.66(s, 3H), 2.50-2.59(m, 2H), 2.36-2.42(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.12-2.18(m, 1H)

25

**Örnek 119: 4-(((2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c]pirol-4-il)(metil)amino)metil)-5-metil-1,3-dioksol-2-on preparasyonu**



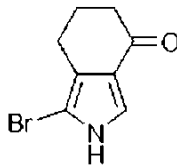
Örnek 1'e ait 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6-tetrahidrosiklopenta[c] pirol-4-amin (35 mg, 0.09 mmol) N,N-dimetilformamit çözeltisi içinde çözündürülür (1 ml) ve sodyum karbonat (13.7 mg, 0.13 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, 4-(klorometil)-5-metil-1,3-dioksol-2-on (19 mg, 0.13 mmol) yavaşça damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 20 saat karıştırılır ve ardından, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ayrıştırılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılarak basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (metanol:etil asetat=hacim/hacim cinsinden 1:5) ve böylece 15 mg nihai bileşik elde edilir (verim %33.6).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.62(d, 1H), 7.41-7.46(m, 3H), 7.35(d, 2H), 7.19-7.22(m, 2H), 7.10(t, 1H), 4.23-4.26(m, 1H), 3.39(q, 2H), 2.42-2.54(m, 2H), 2.34-2.39(m, 1H), 2.24-2.29(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.12(s, 3H)

### Örnek 120: 1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu

20

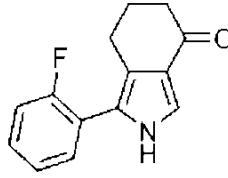
#### Adım 1: 1-bromo-2,5,6,7-tetra-4H-izoindol-4-on preparasyonu



2,5,6,7-tetrahidro-4H-izoindol-4-on (500 mg, 3.7 mmol) bir tetrahidrofuran (40 ml) çözeltisi içinde çözündürülür ve çözelti -78°C'ye soğutulur. N-bromosukkinimit (658 mg, 3.7 mmol) buna ilave edilir ve ardından, karışım oda sıcaklığında 5 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımına, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basıncı altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:1) ve böylece 463 mg nihai bileşik elde edilir (verim %58).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.55(br, 1H), 7.36(s, 1H), 2.57-2.60(m, 2H), 2.47-2.49(m, 2H), 2.04-2.09(m, 2H)

### Adım 2: 1-(2-florofenil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-izoindol-4-on preparasyonu

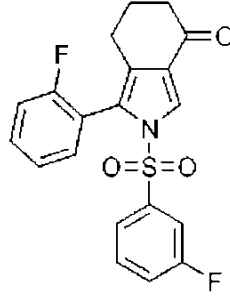


1-bromo-2,5,6,7-tetra-4H-izoindol-4-on (50 mg, 0.2 mmol) adım 1'de hazırlanmış olup, paladyum(II) asetat (2.6 mg, 0.01 mmol), tris(2-metoksifenil)fosfin (6 mg, 0.02 mmol), potasyum fosfat tribazik (175 mg, 0.8 mmol) ve 2-florofenil borik asit (49 mg, 0.4 mmol) 1,2-dimetoksietan:su=4:1 çözeltisi (2.5 ml) içinde süspansiyon edilir ve karışım 90°C'de 1 saat boyunca reaksiyona girer. Reaksiyon karışımını selit içinden filtre edilir, su filtrata ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basıncı altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 2:1) ve böylece 29 mg nihai bileşik elde edilir (verim %54).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.10(br, 1H), 7.47-7.52(m, 2H), 7.14-7.24(m, 3H), 2.87-2.89(m, 2H), 2.53-2.56(m, 2H), 2.09-2.13(m, 2H)

### Adım 3: 1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-izoindol-4-on preparasyonu

30

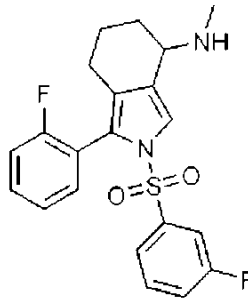


1-(2-florofenil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-izoindol-4-on(50 mg, 0.2 mmol) adımı 2'de hazırlanmış olup N,N-dimetilformamit (3 ml) içinde çözündürülür, çözelti 0°C'ye soğutulur ve sodyum hidrit (%60 yağ içinde)(13 mg, 0.3 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, 3-florobenzenesülfonil klorür (63 mg, 0.3 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımında, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflandırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:1) ve böylece 41 mg nihai bileşik elde edilir (verim %48.5).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.85(s, 1H), 7.66-7.79(m, 4H), 7.57(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.27-7.46(m, 2H), 2.66(t, 2H), 2.46-2.53(m, 2H), 2.00-2.04(m, 2H)

15

#### Adım 4: 1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu



20

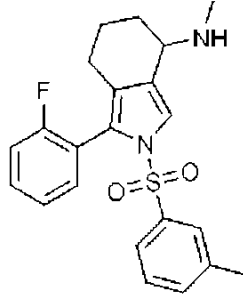
1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-izoindol-4-on(20 mg, 0.05 mmol) çözeltisi adımı 3'te metanol (3 ml) içinde çözündürülür, buna tetraizopropoksitanyum(IV) (28 mg, 0.1 mmol) ve 2M metilamin-tetrahidrofuran (0.1 ml, 0.2 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır. Sodyum

borohidrit (4 mg, 0.1 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırılır ve ardından, reaksiyon karışımını azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi buna ilave edilir ve ardından, karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (diklorometan:metanol=hacim/hacim cinsinden 10:1) ve böylece 6.4 mg nihai bileşik elde edilir (verim %31).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.52(d, 1H), 7.33-7.39(m, 2H), 7.15-7.24(m, 4H), 7.07(d, 1H), 7.00-7.04(m, 1H), 3.83(br, 1H), 2.55(s, 3H), 2.17-2.23(m, 2H), 1.84-1.88(m, 1H), 1.56-1.58(m, 3H)

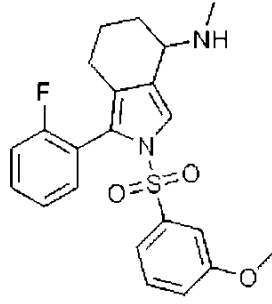
Aşağıdaki Örnek 121 ila 135'te, bileşik Örnek 120'deki benzer yöntem ile hazırlanır ancak burada hazırlanacak olan Bileşiğin yapısı ve reaksiyon Şeması dikkate alınarak reaktifler uygun bir şekilde değiştirilir.

#### **Örnek 121: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(m-tolylsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



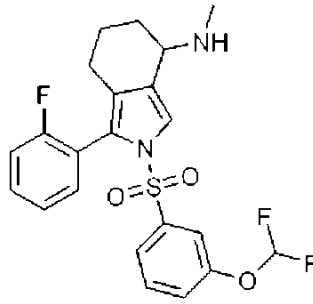
<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.39(d, 1H), 7.34-7.38(m, 1H), 7.30(br, 1H), 7.20-7.25(m, 3H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.00(q, 1H), 3.68(br, 1H), 2.52(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.12-2.21(m, 2H), 1.94-2.01(m, 1H), 1.81-1.82(m, 1H), 1.49-1.60(m, 2H)

#### **Örnek 122: 1-(2-florofenil)-2-((3-metoksifenil)sülfonil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.45(d, 1H), 7.33-7.37(m, 1H), 7.24-7.27(m, 1H), 7.11-7.22(m, 2H), 6.99-7.06(m, 3H), 6.87(br, 1H), 3.73(br, 1H), 3.71(s, 3H), 2.53(d,3H), 2.16-2.23(m, 2H), 1.97-2.03(m, 1H), 1.82-1.86(m, 1H), 1.52-1.63(m, 2H)

**Örnek 123: 2-((3-(diflorometoksi)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**

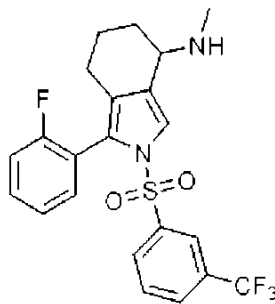


10

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.68-7.70(m, 4H), 7.33-7.49(m, 2H), 7.15-7.23(m, 2H), 6.98(br, 1H), 6.81-6.87(m, 1H), 3.81(br, 1H), 3.62(s, 3H), 2.32-2.36(m, 2H), 2.01-2.06(m, 2H), 1.95-1.99(m, 2H)

15

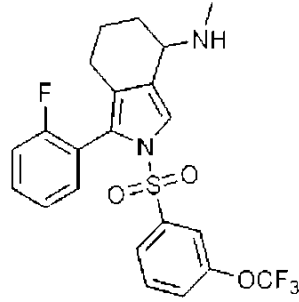
**Örnek 124: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((3-(triflorometil)fenil)sülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.77(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.53(t,1H), 7.48(d, 1H), 7.36-7.39(m, 1H), 7.14-7.22(m, 2H), 6.97-7.02(m, 1H), 3.74(br, 1H), 2.54(s, 3H), 2.15-2.21(m, 2H), 2.00-2.04(m, 1H), 1.81-1.87(m, 1H), 1.51-1.62(m, 2H)

5

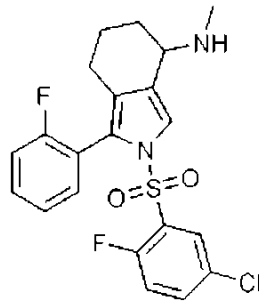
**Örnek 125: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-((3-(triflorometoksi)fenil)sülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



10

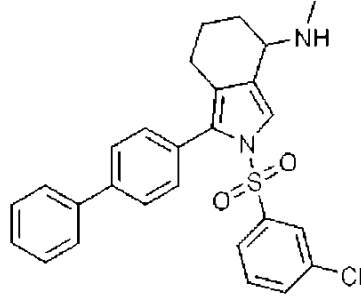
$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.63(d, 1H), 7.29-7.37(m, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.13-7.20(m, 2H), 6.88-7.00(m, 3H), 6.90(br, 1H), 3.70(br, 1H), 3.67(s, 3H), 2.14-2.21(m, 2H), 2.00-2.03(m, 1H), 1.89-1.95(m, 1H), 1.61-1.66(m, 2H)

15 **Örnek 126: 2-((5-kloro-2-florofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



20  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.75(d, 1H), 7.35-7.40(m, 2H), 7.15-7.24(m, 3H), 7.11(s, 1H), 6.95(br, 1H), 3.65(s, 3H), 2.15-2.20(m, 2H), 2.05-2.08(m, 1H), 1.90-1.95(m, 1H), 1.67-1.70(m, 2H)

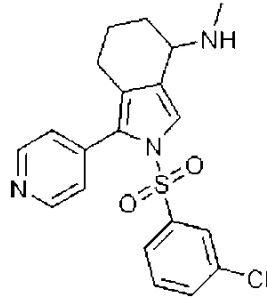
**Örnek 127: 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



5

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.66(d, 2H), 7.57(d, 2H), 7.45-7.48(m, 3H), 7.36-7.39(m, 2H), 7.26-7.32(m, 3H), 7.19(d, 2H), 3.70(br, 1H), 2.55(s, 3H), 2.29-2.31(m, 2H), 1.97-2.01(m, 1H), 1.81-1.85(m, 1H), 1.55-1.58(m, 2H)

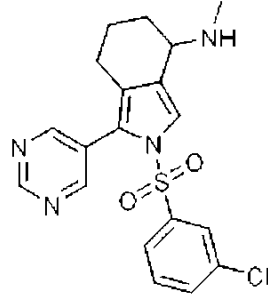
10 **Örnek 128: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



15 <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.75(d, 2H), 8.23(s, 1H), 7.99(d, 2H), 7.68-7.77(m, 3H), 6.72(s, 1H), 3.81(br, 1H), 3.26(s, 3H), 2.67-2.70(m, 2H), 1.72-1.82(m, 2H), 1.50-1.75(m, 2H)

**Örnek 129: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-metil-1-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**

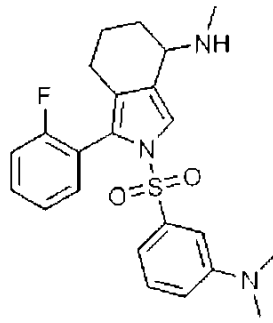
20



$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.36(s, 1H), 9.12(d, 2H), 8.23(s, 1H), 7.64-7.77(m, 3H), 6.74(s, 1H), 3.83(br, 1H), 3.23(s, 3H), 2.61-2.68(m, 2H), 1.68-1.78(m, 2H), 1.61-1.73(m, 2H)

5

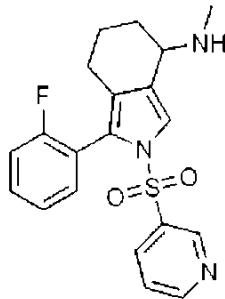
**Örnek 130: 2-((3-(dimetilamino)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



10

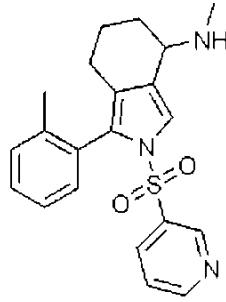
$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.71-7.75(m, 2H), 7.49-7.52(m, 2H), 7.27-7.33(m, 2H), 7.11-7.14(m, 2H), 6.72(s, 1H), 3.81(br, 1H), 3.26(s, 3H), 2.87(s, 6H), 2.42-2.45(m, 2H), 1.61-1.89(m, 4H)

15 **Örnek 131: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



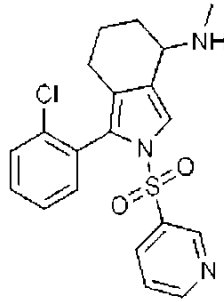
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.90(d, 2H), 8.43(s, 1H), 7.69-7.75(m, 3H), 7.27-7.49(m, 2H), 6.88(s, 1H), 3.88(br, 1H), 3.62(s, 3H), 2.60-2.65(m, 2H), 1.50-1.81(m, 4H)

5 **Örnek 132: N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-1-(o-tolil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



10  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.88(d, 2H), 8.40(s, 1H), 7.65-7.71(m, 3H), 7.19-7.31(m, 2H), 6.79(s, 1H), 3.85(br, 1H), 3.66(s, 3H), 2.65-2.69(m, 2H), 2.65(s, 3H), 1.48-1.79(m, 4H)

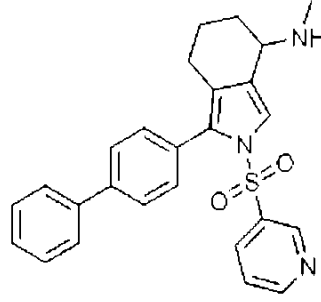
**Örnek 133: 1-(2-klorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



15

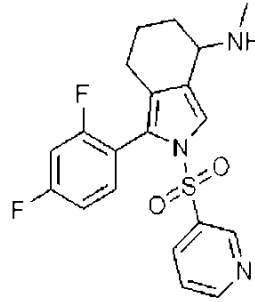
$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.90(d, 2H), 8.42(s, 1H), 7.68-7.73(m, 3H), 7.25-7.46(m, 2H), 6.85(s, 1H), 3.84(br, 1H), 3.68(s, 3H), 2.62-2.67(m, 2H), 1.45-1.75(m, 4H)

20 **Örnek 134: 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.90(d, 2H), 8.42(s, 1H), 8.30(d, 2H), 7.85(d, 2H), 7.69-7.75(m, 3H), 7.41-7.49(m, 3H), 6.72(s, 1H), 3.80(br, 1H), 3.61(s, 3H), 2.27-2.30(m, 2H), 1.95-2.00(m, 1H), 1.79-1.82(m, 1H), 1.51-1.58(m, 2H)

**Örnek 135: 1-(2,4-diflorofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**

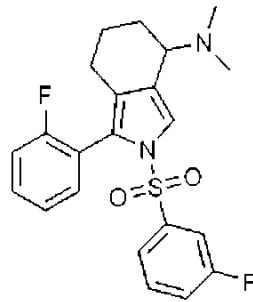


10

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.9(d, 2H), 8.42(s, 1H), 7.69-7.78(m, 2H), 6.87-7.08(m, 2H), 6.72(s, 1H), 3.81(br, 1H), 3.62(s, 3H), 2.61-2.66(m, 2H), 1.46-1.75(m, 4H)

**Örnek 136:**

**1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



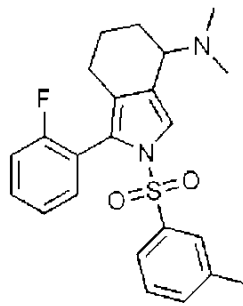
1-(2-florofenil)-2-((3-florofenil)sülfonil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-izoindol-4-on (20 mg, 0.05 mmol) çözeltisi Örnek 120, adını 3'te metanol (3 ml) içinde hazırlanmış olup, buna tetraizopropoksitanyum(IV) (28 mg, 0.1 mmol) ve bir 2M dimetilamin-tetrahidrofuran çözeltisi (0.1 ml, 0.2 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırılır. Sodyum borohidrit (4 mg, 0.1 mmol) yerleştirilir, karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırılır ve ardından, reaksiyon karışımını azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (diklorometan:metanol=hacim/hacim cinsinden 10:1) ve böylece 7 mg nihai bileşik elde edilir (verim %32.5).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.49(br, 1H), 7.33-7.39(m, 2H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.0-7.24(m, 2H), 7.16-7.17(m, 1H), 7.10(d, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 3.87(br, 1H), 2.40(d, 6H), 2.15-2.23(m, 2H), 1.90-1.92(m, 2H), 1.46-1.50(m, 2H)

Aşağıdaki Örnek 137 ila 144'te, bileşik Örnek 136'daki benzer yöntem ile hazırlanır ancak burada hazırlanacak olan Bileşiğin yapısı ve reaksiyon Şemasını dikkate alınarak reaktifler uygun bir şekilde değiştirilir.

20

### Örnek 137: 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-(m-tolilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu

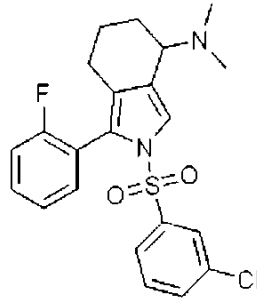


25

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.65-7.75(m, 5H), 7.48(d, 2H), 7.27(br, 1H), 6.91(s, 1H), 3.88(br, 1H), 2.62-2.70(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.26(s, 6H), 1.48-1.89(m, 4H)

### Örnek 138: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu

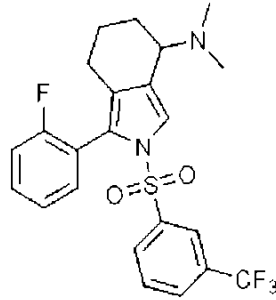
30



5  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50(br, 1H), 7.35-7.40(m, 2H), 7.27-7.30(m, 1H), 7.05-7.29(m, 2H), 7.15-7.18(m, 1H), 7.12(d, 1H), 7.05-7.10(m, 1H), 3.88(br, 1H), 2.38(d, 6H), 2.10-2.21(m, 2H), 1.87-1.90(m, 2H), 1.45-1.49(m, 2H)

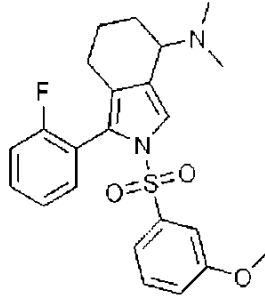
**Örnek 139: 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-((3-(triflorometil)fenil)sülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**

10



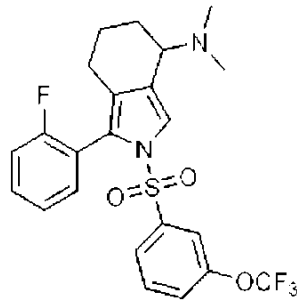
15  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.53(br, 1H), 7.36-7.41(m, 2H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.11-7.28(m, 2H), 7.18-7.21(m, 1H), 7.13(d, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 3.85(br, 1H), 2.37(d, 6H), 2.13-2.21(m, 2H), 1.87-1.91(m, 2H), 1.45-1.51(m, 2H)

**Örnek 140: 1-(2-florofenil)-2-((3-metoksifenil)sülfonil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



5  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.48(br, 1H), 7.35-7.41(m, 2H), 7.29-7.31(m, 1H), 7.15-7.21(m, 2H), 7.11(d, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 3.81-3.85(m, 4H), 2.38(d, 6H), 2.16-2.23(m, 2H), 1.81-1.88(m, 2H), 1.46-1.53(m, 2H)

**Örnek 141: 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-((3-(triflorometoksi)fenil)sülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**

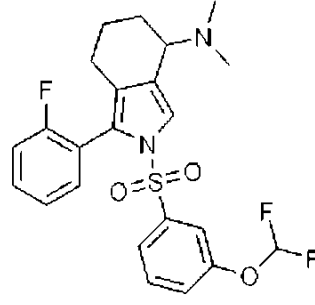


10

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.51(br, 1H), 7.29-7.40(m, 4H), 7.14-7.19(m, 2H), 7.07-7.13(m, 1H), 7.01-7.03(m, 1H), 3.82(br, 1H), 2.35(d, 6H), 2.15-2.21(m, 2H), 1.81-1.88(m, 2H), 1.41-1.48(m, 2H)

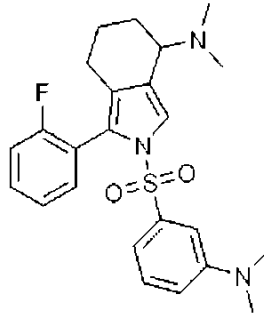
15

**Örnek 142: 2-((3-(diflorometoksi)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



5  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.68-7.70(m, 4H), 7.33-7.49(m, 2H), 7.15-7.23(m, 2H), 6.98(br, 1H), 6.81-6.87(m, 1H), 3.81(br, 1H), 2.42(s, 6H), 2.32-2.36(m, 2H), 2.01-2.06(m, 2H), 1.95-1.99(m, 2H)

**Örnek 143: 2-((3-(dimetilamino)fenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**

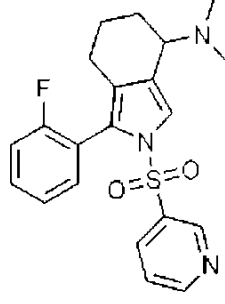


10

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.71-7.75(m, 2H), 7.49-7.52(m, 2H), 7.27-7.33(m, 2H), 7.11-7.14(m, 2H), 6.89(br, 1H), 3.85(br, 1H), 2.97(s, 6H), 2.45(s, 6H), 2.32-2.36(m, 2H), 2.05-2.09(m, 2H), 1.89-1.93(m, 2H)

15

**Örnek 144: 1-(2-florofenil)-N,N-dimetil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-izoindol-4-amin preparasyonu**



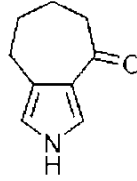
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.90(d, 2H), 8.42(s, 1H), 7.68-7.73(m, 3H), 7.25-7.38(m, 2H), 6.85(s, 1H), 3.86(br, 1H), 2.45(s, 6H), 2.59-2.65(m, 2H), 1.43-1.81(m, 4H) **Örnek 145:**

5

### **2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6,7,8-heksahidrosiklohepta[c]pirol-4-amin preparasyonu**

#### **Adım 1: 5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**

10



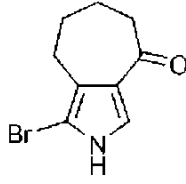
Tetrahidrofuran içinde yer alan (50 ml) 2-siklohepten-1-on(5 g, 45.4 mmol) çözeltisine, p-toluensülfonilmetil izosiyanit (9 g, 45.4 mmol) ilave edilir, karışım oda sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, tetrahidrofuran içinde yer alan (50 ml) potasyum tert-butoksit (6.1 g, 54.5 mmol) çözeltisi yavaşça damla şeklinde 1 saat boyunca ilave edilir. Reaksiyon karışımına, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflandırılır (etil asetat:n-hekzan=hacim/hacim cinsinden 1:1) ve böylece 2.2 g nihai bileşik elde edilir (verim %32.5).

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.64(br, 1H), 7.38(t, 1H), 6.54(s, 1H), 2.77-2.79(m, 2H), 2.66-2.68(m, 2H), 1.85-1.89(m, 4H)

25

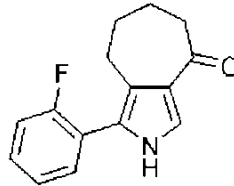
#### **Adım 2: 1-bromo-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**



5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on(1 g, 6.7 mmol) adımı 1'de hazırlanmış olup tetrahidrofuran içinde (70 ml) çözündürülür ve çözelti -78°C'ye soğutulur. N-bromosukkinimit (1.3 g, 7.0 mmol) buna ilave edilir ve ardından, karışım oda sıcaklığında 20 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımında, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılmış organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:1) ve böylece 430 mg nihai bileşik elde edilir (verim %28).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54(br, 1H), 2.65-2.73(m, 2H), 2.58-2.61(m, 2H), 1.82-1.95(m, 4H)

### 15 Adım 3: 1-(2-florofenil)-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu



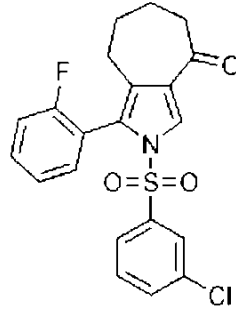
1-bromo-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on(500 mg, 2.2 mmol) adımı 2'de hazırlanmış olup, paladyum(II) asetat(49 mg, 0.2 mmol), tris(2-metoksifenil)fosfin(124 mg, 0.4 mmol), potasyum fosfat tribazik (1.6 g, 7.7 mmol) ve 2-florofenil borik asit(49 mg, 0.4 mmol) 1,2-dimetoksietan:su=4:1 çözeltisi (25 ml) içinde süspansiyon edilir ve karışım 90°C'de 1 saat boyunca reaksiyona sokulur. Reaksiyon karışımından filtre edilir, su filtrata ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-

heksan=hacim/hacim cinsinden 1:1) ve böylece 346 mg nihai bileşik 346 mg elde edilir (verim %65).

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.71-7.75(m, 2H), 7.49-7.54(m, 2H), 7.27(t, 1H), 2.61-2.68(m, 2H), 2.52-2.59(m, 2H), 1.79-1.86(m, 4H)

5

**Adım 4: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-5,6,7,8-tetrahidro siklohepta[c]pirol-4(2H)-on preparasyonu**



10

1-(2-florofenil)-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on(50 mg, 0.2 mmol) adım 3'te hazırlanmış olup N,N-dimetilformamid (3 ml) içinde çözündürülür, çözelti 0°C'ye soğutulur ve sodyum hidrit (%60 yağ içinde)(12 mg, 0.3 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır ve ardından, 3-klorobenzenesul-fonil klorür (55 mg, 0.3 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımına, su eklenir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir ve ardından, ayrılan organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat:n-heksan=hacim/hacim cinsinden 1:1) ve böylece 40 mg nihai bileşik elde edilir (verim %46).

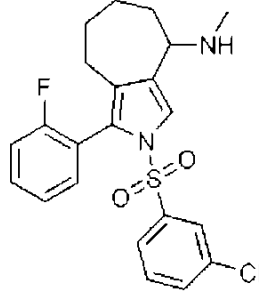
15

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.04(s, 1H), 7.52-7.54(m, 1H), 7.43-7.48(m, 1H), 7.31-7.34(m, 2H), 7.24(d, 1H), 7.15-7.21(m, 2H), 7.01(t, 1H), 2.68-2.73(m, 2H), 2.37-2.40(m, 2H), 1.83-1.88(m, 2H), 1.70-1.77(m, 2H)

25

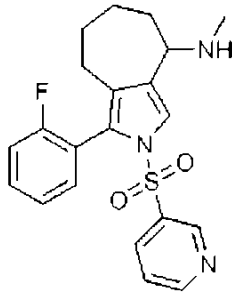
**Adım 5: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-N-metil-2,4,5,6,7,8-heksahidro siklohepta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



2-((3-klorofenil)sülfonil)-1-(2-florofenil)-5,6,7,8-tetrahidrosiklohepta[c]pirol-4(2H)-on(40 mg, 0.1 mmol) çözeltisi adımı 4'te metanol (3 ml) içinde hazırlanmış olup, buna tetraizopropoksitanyum (IV)(280 mg, 1 mmol) ve 2M metilamin-tetrahidrofuran (0.5 ml, 1 mmol) ilave edilir ve ardından, karışım oda sıcaklığında 5 saat karıştırılır. Sodyum borohidrit (38 mg, 1 mmol) yerleştirilir ve karışım oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır ve ardından, reaksiyon karışımı azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi buna ilave edilir ve ardından, karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Ekstrakt doymuş tuzlu su ile yıkanır, anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen tortu silika jel sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (diklorometan:metanol=hacim/hacim cinsinden 10:1) ve böylece 10 mg nihai bileşik elde edilir (verim %24).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.23(s, 1H), 7.64-7.77(m, 5H), 7.49(d, 1H), 7.27(m, 1H), 6.77(s, 1H), 3.81(br, 1H), 3.26(s, 3H), 2.74-2.85(m, 2H), 1.46-2.09(m, 6H)

#### Örnek 146: 1-(2-florofenil)-N-metil-2-(piridin-3-ilsülfonil)-2,4,5,6,7,8-heksahidrosiklohepta[c]pirol-4-amin preparasyonu

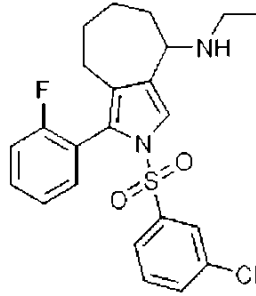


20

12 mg nihai bileşik Örnek 145'teki yöntem ile benzer bir şekilde hazırlanır ancak burada piridin-3-sülfonil klorür Örnek 145, adımı 4'e göre 3-klorobenzenesülfonil klorür yerine kullanılır (verim %29).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.48(dd, 1H), 7.38-7.42(m, 1H), 7.27-7.33(m, 4H), 7.08-7.16(m, 2H), 6.99-7.04(m, 1H), 3.58(br, 1H), 2.45(s, 3H), 2.04-2.30(m, 3H), 1.67-1.92(m, 5H)

**Örnek 147: 2-((3-klorofenil)sülfonil)-N-etil-1-(2-florofenil)-2,4,5,6,7,8-  
5 heksahidrosiklohepta[c]pirol-4-amin preparasyonu**



13 mg nihai bileşik Örnek 145'teki ile benzer yöntem ile hazırlanmış ancak burada 2M etilamin-  
10 tetrahidrofuran çözeltisi Örnek 145, adım 5'teki 2M metilamin-tetrahidrofuran çözeltisi yerine kullanılmış (verim %31).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.25(s, 1H), 7.65-7.78(m, 5H), 7.51(d, 1H), 7.33(m, 1H), 6.72(s, 1H), 3.83(br, 1H), 2.74-2.85(m, 2H), 2.51-2.55(m, 2H), 1.46-2.09(m, 6H), 1.15(t, 3H)

**15 Deneysel Örnek**

**1) Gastrik vehiküllerin preparasyonu**

Gastrik vehiküller, santrifüjleme ile domuz midesinde hazırlanmıştır (Edd C. Rabon v.d.,  
20 Preparation of Gastric  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase., Methods in enzymology, sayı 157 Academic Press  
Inc., (1988), s.649-654). Hazırlanmış gastrik vehiküllerin protein içerikleri, bir Bikinkoninik Asit  
(BCA) kiti ile ölçülmüştür.

**2) Proton pompası ( $\text{H}^+$ / $\text{K}^+$ -ATPaz) aktivitesini inhibe etmenin etkisinin ölçümü**

25 Mevcut buluşun bileşiği ile proton pompa aktivitesini inhibe etmeye yönelik etki, bir 96-  
çukurcuklu plakada ölçülmüştür. Bu deneyde  $\text{K}^+$  spesifik  $\text{H}^+$ / $\text{K}^+$ -ATPaz aktivitesi,  $\text{K}^+$  iyonları  
varlığında  $\text{H}^+$ / $\text{K}^+$ -ATPaz aktivite ve  $\text{K}^+$  iyonları yokluğunda  $\text{H}^+$ / $\text{K}^+$ -ATPaz aktivite arasındaki  
farka dayanarak hesaplanmıştır. 96-çukurcuklu plakada, negatif ve pozitif kontrol grupları  
30 tamponda %0.5 dimetilsülfoksit(DMSO) eklenmiştir ve test grupları mevcut buluşun bileşiği

eklenmiştir. Tüm analizler, 100 µl'lik reaksiyon hacmiyle oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Domuz gastrik vehikülü içeren bir reaksiyon tampon çözeltisine (60 mmol/l Tris-HCl tampon çözeltisi, pH 7.4) DMSO ve bileşiğin her bir konsantrasyonu eklenmiştir ve daha sonra bir 10 mmol/l adenozin trifosfat tris tampon çözeltisinin (60 mmol/l Tris-HCl tampon çözeltisi, pH 7.4) 10 µl'si, bir enzim reaksiyonunu başlatmak için eklenmiştir. Enzim reaksiyonu, 40 dakika boyunca 37°C'de gerçekleştirilmiştir, bir malakit yeşili çözeltinin (%0.12 malakit yeşili çözelti, %5.8 amonyum molibdat ve %11 tween 20, 6.2 N sülfürik asidin 100:67:2'lik bir oranında karıştırılması) 50 µl'si, reaksiyonu durdurmak için eklenmiştir ve %15.1 sodyum sitratın 50 µl'si eklenmiştir. Reaksiyon esnasında monofosfat (Pi) miktarı mikro plaka okuyucu (FLUOstar Omega, BMG Company) kullanılarak 570 nm'de ölçülmüştür. İnhibisyon oranı (%), kontrol gruplarındaki aktivite değerlerinden ve test bileşiğinin çeşitli konsantrasyonlarındaki aktivite değerlerinden ölçülmüştür ve test bileşiğinin IC<sub>50</sub>'si, Sigmaplot 8.0 programındaki Logistic 4-parametre fonksiyonu kullanılarak bileşiğin her bir % inhibisyon değerinden hesaplanmıştır. Sonuçlar, aşağıda Tablolar 1 ile 4'te gösterilmektedir.

15

[Tablo 1]

Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)	Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)	Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)
1	0.34	16	0.97	31	1.34
2	10	17	1.39	32	0.45
3	0.45	18	0.43	33	0.32
4	0.61	19	0.28	34	0.69
5	0.74	20	0.54	35	0.84
6	1.32	21	0.9	36	2.54
7	40	22	0.45	37	1.49
8	0.75	23	0.41	38	5.82
9	0.83	24	0.48	39	2.51
10	0.97	25	0.79	40	7.69
11	0.55	26	0.62	41	3.88
12	0.47	27	7.01	42	5.43
13	1.8	28	0.59	43	0.43
14	1.26	29	1.28	44	0.65
15	2.9	30	1.04	45	0.55

[Tablo 2]

Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)	Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)	Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)
46	3.27	61	0.77	76	0.49
47	0.47	62	8.75	77	0.41
48	1	63	0.61	78	0.46

49	2.17	64	0.84	79	0.77
50	1.05	65	0.94	80	0.62
51	0.65	66	0.5	81	1.14
52	0.35	67	1.26	82	0.66
53	0.77	68	0.84	83	0.98
54	0.41	69	1.62	84	0.39
55	0.59	70	0.43	85	2.19
56	1.72	71	0.67	86	5.95
57	0.42	72	0.48	87	1.44
58	5.78	73	0.67	88	0.51
59	1	74	0.52	89	1.19
60	0.42	75	2.14	90	0.52

[Tablo 3]

Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)	Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)	Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)
91	0.69	106	3.3	121	1.5
92	0.35	107	2.86	122	1.5
93	0.34	108	5.65	123	2
94	0.47	109	6.24	124	4.18
95	1.72	110	2.89	125	4.42
96	0.8	111	2.57	126	4
97	2.82	112	2.86	127	4.53
98	3.62	113	0.31	128	50
99	6.78	114	30.1	129	40
100	7.24	115	40	130	1.5
101	18.66	116	26.23	131	1.5
102	10	117	2.44	132	8
103	1.79	118	40	133	2
104	50	119	2.16	134	19.74
105	8.5	120	1.5	135	5

[Tablo 4]

Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)	Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)	Örnek No:	IC <sub>50</sub> (µM)
136	15	140	7	144	8
137	6	141	10.61	145	2.2
138	7.1	142	8	146	4.5
139	9.07	143	5	147	7.04

5

3) Pilor-bağlanmıslarıda bazal gastrik asit salgılamasını inhibe etme etkisi

Mevcut buluşun bileşiği ile bazal gastrik asit salgılamasını önlemeye yönelik etkinin ölçümü, Shay'ın sıçan modeline göre gerçekleştirilmiştir (Shay, H., v.d., 1945, gastroenterology, 5, s43-61). Erkek Sprague Dawley (SD) sıçanlar (vücut ağırlığı 180-220g), X gruplarına (n=5) bölünmüştür ve yalnızca 18 saat boyunca beslerken bağlanmaktadır. İzofloran anestezi altında, sıçanın abdominal kavitesinin insizyonu, bağılpilora ve ligasyondan hemen sonra kontrol gruplarına yapılmıştır. Yalnızca %10 etanol, %20 polietilenglikol (PEG) 400 ve %10 Kemofor'un bir sulu çözeltisi, kaudal vene ve diğer gruplara uygulanmıştır. Bir %10 etanol, %20 polietilenglikol 400, %10 Kremoforun bir sulu çözeltisinde aslında bir test bileşiği, 3 mg/kg/2 ml'lik bir dozda kaudal vene uygulanmıştır. Ligasyondan 5 saat sonra test hayvanları öldürülmüştür ve mide içerikleri çıkarılmıştır. Elde edilen içerikler, yalnızca üst fazı ayırmak, böylelikle gastrik su elde etmek için 10 dakika boyunca 4,000 x g'de santrifüjlenmiştir. Elde edilen gastrik suyun miktarı ve pH'ı ölçülmüştür, gastrik suyun asiditesi, pH 7.0'ın gastrik suyun otomatik titrasyonu için gereken 0.1 N-NaOH hacim (ueq/ml) ile ölçülmüştür ve toplam asit miktarı, gastrik suyun asiditesini ve gastrik suyun miktarı çıkarılarak hesaplanmıştır.

Test bileşiğinin % inhibisyon aktivitesi = (kontrol grubunun toplam asit salgılaması

- test bileşiği ile tedavi edilen grubun asit salgılaması) / kontrol grubunun toplam asit salgılaması

x100

25 Temsili malzemelerin % inhibisyon aktiviteleri, aşağıdaki Tablo 5'te gösterilmiştir.

[Tablo 5]

Örnek No	% inhibisyon
1	%92
113	%52