

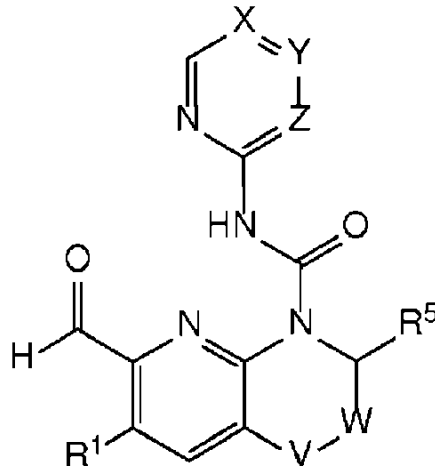
ÖZET

EGFR4 İNHİBİTORLERİ OLARAK HALKA-FUZYONLU BİSİKLIK PİRİDİL TUREVLERİ

5

Bu buluş, formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu; bahsi geçen bileşiği üretme amacına yönelik bir yöntemi ve onun terapötik kullanım alanlarını sunar. Bu buluş, ek olarak, farmakolojik olarak aktif ajanlar ile atıf yapılan

10 bileşiği içeren bir farmasötik bileşimin bir kombinasyonunu da sunar.

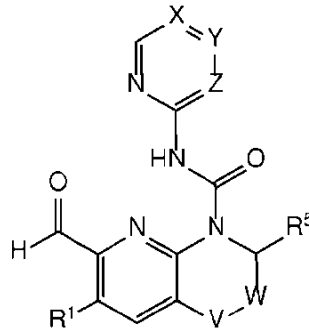


15

İSTEMLER

1. Formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup,

5



(I)

burada;

V simgesi CH₂, O, CH(OH) arasından seçilir;

10 W simgesi CH₂, CH₂CH₂, bağ arasından seçilir;

X simgesi C(R^X) ya da N'dir;

Y simgesi C(R^Y) ya da N'dir;

Z simgesi CH ya da N'dir;

burada, X simgesi N olduğunda, Y ve Z simgeleri N değildir;

15 burada, Y simgesi N olduğunda, X ve Z simgeleri N değildir;

burada, Z simgesi N olduğunda, X ve Y simgeleri N değildir;

R^X simgesi hidrojen, halojen, haloC₁-C₃alkil, siyano, C₁-C₆alkil, hidroksiC₁-C₆alkil arasından seçilir;

R^Y simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, C₁-C₆alkoksi,

20 hidroksiC₁-C₃alkoksi, NR^{Y1}R^{Y2}, siyano, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi, C₁-C₃alkoksi-haloC₁-C₃alkoksi, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkoksi, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-C₁-

C₃alkil, hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen haloC₁-C₆alkoksi arasından seçilir

ya da

5 R^X ve R^Y simgeleri, bağlandıkları halkayla birlikte, isteğe bağlı olarak ilaveten N, O, ya da S arasından seçilen bir ya da iki heteroatom da içeren bir bisiklik aromatik halka sistemi oluştururlar; bu halka sistemi, C₁-C₃alkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

R^{Y1} simgesi hidrojendir ve

10 R^{Y2} simgesi C₁-C₆alkil; hidroksiC₁-C₆alkil; hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen haloC₁-C₆alkil; C₁-C₄alkoksiC₁-C₆alkil; haloC₁-C₃alkoksiC₁-C₆alkil; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; hidroksiyle süstitüe edilen di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkil; hidroksiC₁-C₃alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen bisikloC₅-C₈alkil;
15 S(O)₂-CH(CH₃)₂ ile süstitüe edilen fenil; C₂-C₃alkilsülfonik asit arasından seçilir

ya da

R^{Y1} ve R^{Y2} simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir O atomu içerebilecek bir doymuş ya da doymamış aromatik olmayan 6-üyeli heterosiklik halka oluştururlar; bu halka, R^{Y5} ile bir ya da iki defa süstitüe edilebilir;

R^{Y3} simgesi kinuklidinil, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halka ya da bir 5- ya da 6-üyeli aromatik heterosiklik halka arasından seçilir; bu doymuş ya da aromatik heterosiklik halka isteğe bağlı olarak C₁-C₃alkille ve/veya oksoyla süstitüe edilir;

R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom

içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

R^{Y5} simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, hidroksi, $di(C_1$ - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir

5 ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^{Y5} , bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5-üyeli doymuş heterosiklik halka oluşturur; bu halka, C_1 - C_3 alkille bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilir;

10

R^{Y6} ve R^{Y7} simgeleri, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren bir 6-üyeli doymuş ya da doymamış aromatik olmayan heterosiklik halka oluştururlar;

15

R^1 simgesi hidrojen; halojen; C_1 - C_3 alkil; halo C_1 - C_3 alkil; hidroksi C_1 - C_3 alkil; C_3 - C_6 sikloalkil; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$; C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkil; CH_2CO_2H ; $C(O)H$; C_1 - C_3 alkoksi; N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik ya da aromatik heterosiklik halka arasından seçilir - bu halka, bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, oksetanil ya da okso arasından seçilen bir grupla bir defa ya da birden fazla defa isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

20

R^2 simgesi C_1 - C_3 alkil, $di(C_1$ - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir;

25

R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)C_1$ - C_3 alkil, $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$ arasından seçilir ya da

5 R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyelî halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino, $C(O)CH_3$, hidroksi arasından seçilir

ya da

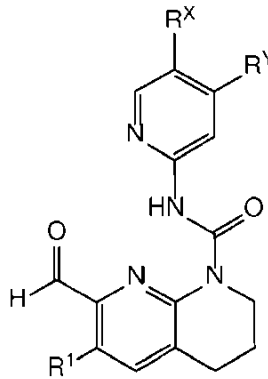
10 aynı karbon atomunda bağı iki R^4 , bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyelî aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur

ya da

aynı halka atomunda bağı iki R^4 bir okso grubu oluşturur;

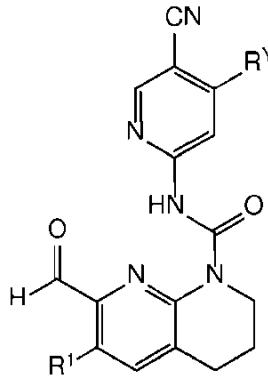
15 R^5 simgesi hidrojen ya da C_1 - C_3 alkil arasından seçilir.

2. Formül (Ia) ile temsil edilen istem 1'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu:



(Ia).

3. İstem 1 ya da istem 2'nin herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^X simgesi halojen, haloC₁-C₃alkil, siyano arasından seçilir; R^Y simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, C₁-C₆alkoksi, haloC₁-C₃alkoksi, hidroksiC₁-C₃alkoksi, $NR^{Y1}R^{Y2}$, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi, C₁-C₃alkoksi-haloC₁-C₃alkoksi, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkoksi, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3} arasından seçilir; R^1 simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, haloC₁-C₃alkil, hidroksiC₁-C₃alkil, C₃-C₆sikloalkil, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³ arasından seçilir.
4. Formül (Ia-1) ile temsil edilen istem 1 ilâ istem 3'ün herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu:



(Ia-1).

5. Formül (Ia-1) ile temsil edilen istem 4'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^Y simgesi $NR^{Y1}R^{Y2}$, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3} arasından seçilir.

6. İstem 1'e uygun bir formül (I) bileşiği ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, aşağıda açıklananlardan oluşan bir grup arasından seçilir

5

7-formil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(4,5-dikloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

10

N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-kloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

15

7-formil-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

7-formil-N-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

20

N-(5-siyanopirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

6-formil-N-(5-metilpiridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid;

6-kloro-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

25

7-formil-N-(6-metoksipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyanopirazin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-

- 1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-metoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 6-formil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-2H-pirido[3,2-
 5 b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid;
- 6-floro-7-formil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-kloro-4-((2-(izopropilsülfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(4,5-disiyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-etoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 7-formil-N-(5-(1-hidroksipentil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-morfolinopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(4-hidroksi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-

- formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-siklopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(oksetan-2-ilmetoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-

- 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-(4-hidroksi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 7-asetil-N-(5-sijanopiridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-(2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-

- 1(2H)-karboksamid;
- 2-(8-((5-siyanopiridin-2-il)karbamoil)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)asetik asit;
- 5 N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-(((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-((2-metoksipropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-kloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(4-(4-kloro-2-hidroksibutoksi)-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(triflorometil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-siklopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-
 ((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
 1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-((3-(hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-
 il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-
 1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-7-
 formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-
 (metoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-
 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-
 formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-
 formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
- 20 7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-
 il)oksi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
- N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-
 (hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-3-il)metoksi)piridin-2-il)-7-
 formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-

- formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-
formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
5 karboksamid;
- N-(5-floropiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-
1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-form-¹³C-
il-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoksi)piridin-2-il)-7-
formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid;
- N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-4-hidroksi-3,4-dihidro-1,8-
naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)-
7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-(kinüklidin-3-iloksi)piridin-2-il)-7-formil-6-
(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
1(2H)-karboksamid;
- 25 7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(4-((2-metoksietil)amino)-5-
(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(4-((dimetilamino)metil)-4-hidroksipiperidin-1-

- il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-floroetil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-(2,2,2-trifloroetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-(izopropilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-2-oksopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-etilpiridin-2-il)-6,7-diformil-3,4-dihidro-1,8-

naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
((2-okso piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid hidroklorür;

5 N-(5-siyano-4-((1-metoksi propan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-
formil-6-((4-metil-2-okso oksazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-
1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
((3-metil-5-okso morfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
10 1(2H)-karboksamid;
6-((4-asetil piperazin-1-il)metil)-N-(5-siyano-4-
izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-
15 (N-metilasetamido)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid;
N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-hidroksi-
N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid;

20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-(2-
(dimetilamino)etil)asetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-
naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-(2-
(dimetilamino)etil)metilsülfonamido)metil)-7-formil-3,4-
25 dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-
metilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
1(2H)-karboksamid;

- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
((2-metoksi-N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
((3-okso-2-morfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((1,1-
dioksido-3-okso-2-morfolino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-
naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-
6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((1,1,1-trifloro-3-metoksipropan-2-
il)oksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-
15 naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-(triflorometoksi)etil)amino)piridin-2-il)-7-
formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
1(2H)-karboksamid;
- 20 6-(2-oksa-5-azaspiro[3.4]oktan-5-ilmetil)-N-(5-siyano-4-((2-
metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-
naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(4-((2-(tert-butoksi)etil)amino)-5-sianopiridin-2-il)-7-
formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-
naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-((2-hidroksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-hidroksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-

- metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyanopiridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksamid
- N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 7-formil-N-(1-izopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 7-formil-N-(1-izopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-6-((2-oksopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 4-((8-((5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoil)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-1-metil-3-oksopiperazin 1-oksit;
- N-(5-siyano-4-((2-oksopiperidin-4-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oksopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-2-

- metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-6-formil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-karboksamid;
- 2-((5-siyano-2-(7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-
- 10 karboksamido)piridin-4-il)amino)etil hidrojen sülfat;
- N-(4-(bisiklo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(tiyofen-2-ilmetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-(izopropiltiyo)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3,3,4-trimetil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 6-amino-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-

- (tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-metiltiyazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tiyofen-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-2-oksopirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-

- oksomorfolino)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-oksoooksazolidin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-(oksetan-3-il)piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ve
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(1-(2,2-difloroetil)piperidin-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.
- 15
7. İstem 1'e uygun bir formül (I) bileşiği olup, N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur.
- 20
8. İstem 7'ye uygun bileşik olup, burada farmasötik açıdan kabul edilebilir tuz bir malat, tartrat ya da sitrat tuzudur.
- 25
9. İstem 1 ilâ istem 8'in herhangi birisine uygun bir bileşiğin ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun ve farmasötik açıdan kabul edilebilir bir veya daha fazla taşıyıcının

terapötik açıdan etkin ve etkili miktarını içeren bir farmasötik bileşim.

- 5 **10.** İstem 1 ilâ istem 8'in herhangi birisine uygun bir bileşiğin ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun ve bir veya daha fazla terapötik açıdan aktif maddenin terapötik açıdan etkin ve etkili miktarını içeren bir kombinasyon.
- 10 **11.** İstem 10'a uygun bir kombinasyon olup, burada bir veya daha fazla terapötik açıdan aktif madde, aşağıda açıklananlar arasından seçilen bir anti-kanser ajanıdır:
- Tirozin kinaz inhibitörleri;
 - Vaküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) reseptörü
 - 15 inhibitörleri;
 - Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) reseptörü inhibitörleri;
 - Fibroblast Büyüme Büyüme Faktörü Reseptörü (FGFR) İnhibitörleri;
 - 20 - Aurora kinaz inhibitörleri;
 - Siklin-Bağımlı Kinaz (CDK) inhibitörleri;
 - Kontrol Noktası Kinaz (CHK) inhibitörleri;
 - 3-Fosfoinositid-bağımlı kinaz-1 (PDK1 ya da PDPK1) inhibitörleri;
 - 25 - Piruvat Dehidrojenaz Kinaz (PDK) inhibitörleri;
 - Protein Kinaz B (PKB) ya da AKT inhibitörleri;
 - Protein Kinaz C (PKC) aktivatörleri;
 - B-RAF inhibitörleri;

- C-RAF İnhibitörleri;
- İnsan Granülosit koloni-stimüle edici faktör (G-CSF) modülatörleri;
- RET İnhibitörleri;
- 5 - FMS-benzeri Tirozin kinaz 3 (FLT3) İnhibitörleri ya da CD135;
- c-KIT İnhibitörleri;
- Bcr/Abl kinaz inhibitörleri;
- IGF-1R inhibitörleri;
- 10 - PIM Kinaz inhibitörleri;
- MET inhibitörleri;
- İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2 reseptörü) inhibitörleri;
- Epidermal Büyüme Faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri;
- 15 - Hedgehog antagonistleri;
- mTOR inhibitörleri;
- Fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) inhibitörleri;
- Bcl-2 protein ailesi inhibitörleri;
- Mitojenle aktive edilen protein kinaz (MEK) inhibitörleri;
- 20 - P38 MAPK inhibitörleri;
- JAK inhibitörleri;
- Alkilleme ajanları;
- Aromataz inhibitörleri;
- Topoizomeraz I inhibitörleri;
- 25 - Topoizomeraz II inhibitörleri;
- DNA Sentezi inhibitörleri;
- Folat Antagonistleri ya da Antifolatlar
- İmmünomodülatörler;

- Proapoptotik reseptör agonistleri (PARA'lar);
- Fosfolipaz A2 (PLA2) inhibitörleri;
- SRC inhibitörleri;
- Osteoklastik kemik resorpsiyonu inhibitörleri;
- 5 - G-Protein-kuplajlı Somatostatin reseptörleri İnhibitörleri;
- İnterlökin-11 ve Sentetik İnterlökin-11 (IL-11);
- Eritropoietin ve Sentetik eritropoietin;
- Nükleer Faktor κ B (RANK) inhibitörleri için Reseptör Aktivatörü;
- 10 - Trombopoietin mimetik peptibody'ler;
- Hücre çoğalması stimülatörleri;
- Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri;
- Biyolojik cevap modifiye ediciler;
- Anti-tümör antibiyotikleri;
- 15 - Anti-mikrotübül ya da Anti-mitotik ajanlar;
- Bitki Alkaloidleri;
- Taksan anti-neoplastik ajanları;
- Katepsin K inhibitörleri;
- Epotilon B analogları;
- 20 - Isı Şok Proteini (HSP) inhibitörleri;
- Farnesil Transferaz İnhibitörleri (FTI);
- Trombopoietin (TpoR) agonistleri, örneğin Eltrombopag (SB497115, Promacta® ve Revolade®) ve Romiplostim (Nplate®);
- 25 - Proteozom inhibitörleri;
- Kinesin Spindle Protein (KSP) inhibitörleri;
- Polo-benzeri kinaz (Plk) inhibitörleri;
- Adrenal steroid inhibitörleri;

- Anti-androjenler;
- Anabolik Steroidler;
- Proteazom inhibitörleri;
- Gonadotropin-salıcı hormon (GnRH) reseptörü agonistleri;
- 5 - HPV aşıları;
- Demir Şelatlama ajanları;
- Anti-metabolitler;
- Bisfosfonatlar;
- Demetilleme ajanları;
- 10 - Retinoidler;
- Sitokinler;
- Östrojen reseptörü aşağı regülatörleri;
- Anti-östrojenler;
- Selektif östrojen reseptörü modülatörleri (SERM'ler);
- 15 - Leutinize edici hormon salıcı hormon (LHRH) agonistleri;
- Progesteronlar;
- 17 α -hidroksilaz/C17,20 liyaz (CYP17A1) inhibitörleri;
- Çeşitli sitotoksik ajanlar;
- C-C Kemokin reseptörü 4 (CCR4) Antikoru;
- 20 - CD20 antikorları;
- CD20 Antikor İlaç Konjugatları;
- CD22 Antikor İlaç Konjugatları;
- CD33 Antikor İlaç Konjugatları;
- CD40 antikorları;
- 25 - CD52 antikorları;
- Anti-CS1 antikorları;
- CTLA-4 antikorları;
- p53-MDM2 inhibitörleri;

- p53 aktivatörleri.

12. Bir ilaç olarak kullanmak için istem 1 ilâ istem 8'in herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu.

5

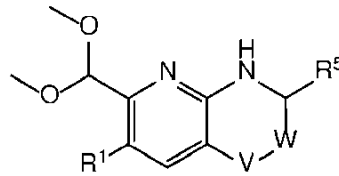
13. Kanseri tedavisinde kullanmak için istem 1 ilâ istem 8'in herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu.

10

14. İstem 13'e göre kullanmak için uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada kanser, karaciğer kanseri, meme kanseri, glioblastom, prostat kanseri, rabdomiyosarkom, mide kanseri, yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri arasından seçilir.

15

15. Formül (IV) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun bir tuzu olup,



(IV)

20

burada;

V simgesi CH₂, O, CH(OH) arasından seçilir;

W simgesi CH₂, CH₂CH₂, bağ arasından seçilir;

R^1 simgesi halojen, C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, hidroksi C_1 - C_3 alkil, C_3 - C_6 sikloalkil, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkil, CH_2CO_2H , $C(O)H$ arasından seçilir;

5 R^2 simgesi C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir;

R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)C_1$ - C_3 alkil, $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$ arasından seçilir ya da

10 R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa sübstitüe edilebilir;

15 R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino, $C(O)CH_3$, hidroksi arasından seçilir ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 , bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur
20 ya da

aynı halka atomunda bağlı iki R^4 bir okso grubu oluşturur;

R^5 simgesi hidrojen ya da C_1 - C_3 alkil arasından seçilir.

24620

TARİFNAME

FGFR4 İNHİBİTÖRLERİ OLARAK HALKA-FUZYONLU

5

BİSİKLİK PİRİDİL TUREVLERİ**Buluşun alanı**

10 Bu buluş, bisiklik piridil türevi bileşikleri, FGFR4'ü inhibe etmek amacıyla kullanmak için ve hastalık tedavisi yöntemlerinde, örneğin kanser tedavisinde kullanmak için atfı yapılan bileşikleri sunar.

Buluş hakkında ön bilgi

15 Normal büyüme ve yanı sıra, doku onarımı ve yeniden modelleme, aktive edici büyüme faktörlerinin ve onların reseptörlerinin spesifik ve hassas kontrolünü gerektirir. Fibroblast Büyüme Faktörleri (FGF'ler), birçok farklı dokuda gelişimsel olarak regüle edilmiş ve eksprese edilmiş yirmi adet yapısal ilişkili polipeptidin bir ailesini oluşturur.

20 FGF'ler, proliferasyon, hücre migrasyonu ve diferansiyasyonunu stimüle ederler ve iskelet ve ekstremiteler gelişiminde, yara iyileşmesinde, doku onarımında, hematopoezde, anjiyogenezde ve tümörigenezde önemli bir rol oynarlar ("Ornitz, Novartis Found Symp 232: 63-76; discussion 76-80, 272-82 (2001)" referansında ele

25 alınmıştır).

FGF'lerin biyolojik aktivitesine, protein kinazların Reseptör Protein Tirozin Kinaz (RPTK) ailesine ait spesifik hücre yüzeyi reseptörleri aracılık eder. Bu proteinler, bir ekstraselüler ligand bağlanma domaini, bir tekli transmembran domain ve FGF bağlanmasından sonra fosforilasyona maruz kalan bir intraselüler tirozin kinaz domaininden oluşur. Bugüne kadar dört FGFR tanımlanmıştır: FGFR1 (Flg, fms-benzeri gen, flt- 2, bFGFR, N-bFGFR ya da Cek1 olarak da adlandırılır), FGFR2 (Bek-Bakteriyel Eksprese edilmiş Kinaz-, KGFR, Ksam, Ksam1 ve Cek3 olarak da adlandırılır), FGFR3 (Cek2 olarak da adlandırılır) ve FGFR4. Matür FGFR'lerin hepsi, bir amino terminal sinyal peptidi, üç ekstraselüler immünoglobulin-benzeri domain (Ig domaini I, Ig domaini II, Ig domaini III), bu Ig domainleri arasında bir asidik bölge ("asidik kutu" domaini), bir transmembran domain ve intraselüler kinaz domainlerinden oluşan ortak bir yapıya sahiptirler (Ullrich ve Schlessinger, Cell 61: 203,1990 ; Johnson ve Williams (1992) Adv. Cancer Res. 60: 1-41). Farklı FGFR izoformları, farklı FGF ligandları için farklı bağlanma afinitelerine sahiptirler.

FGFR'lerde alterasyonlar, miyelom, meme kanseri, mide kanseri, kolon kanseri, mesane kanseri, pankreas kanseri ve hepatoselüler karsinomlar da dahil birçok insan kanseriyle ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda, FGFR4'ün özellikle karaciğer kanserinde önemli bir rol oynayabileceği rapor edilmiştir (PLoS One, 2012, volume 7, 36713). Başka çalışmalar, ayrıca, FGFR4'ün ve onun ligandı FGF19'un meme kanseri, glioblastom, prostat kanseri, rabdomiyosarkom, gastrik kanser, yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri de dahil çeşitli farklı kanser tiplerinde de rol oynadığını göstermiştir (Int. J.

Cancer 1993; 54:378-382; Oncogene 2010; 29:1543-1552; Cancer Res 2010; 70:802-812; Cancer Res 2011; 71:4550-4561; Clin Cancer Res 2004; 10:6169-6178; Cancer Res 2013; 73:2551-2562; Clin Cancer Res 2012; 18:3780-3790; J. Clin. Invest. 2009; 119:3395-3407; Ann Surg Oncol 2010;17:3354-61; Cancer 2011; 117:5304-13; Clin Cancer Res 2013; 19:809-820; PNAS 2013; 110:12426-12431; Oncogene 2008; 27:85-97).

FGFR4 bloklama antikorlarını kapsayan tedaviler örneğin
 10 WO2009/009173, WO2007/136893, WO2012/138975,
 WO2010/026291, WO2008/052798 ve WO2010/004204
 referanslarında açıklanmaktadır. WO2014/144737 ve
 WO2014/011900 numaralı dokümanlar da düşük molekül ağırlıklı
 FGFR4 inhibitörlerini tarif etmektedir.

15

Buluşun Özeti

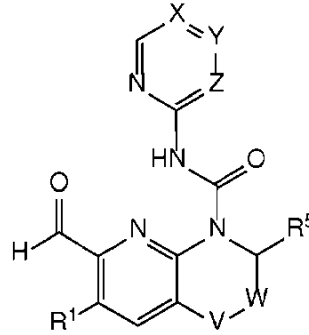
İyi ilaç adayları olarak yeni FGFR4 inhibitörleri geliştirmek için
 sürekli bir ihtiyaç vardır. Bu adaylar, diğerlerinin yanı sıra, kanser
 20 tedavisinde, özellikle karaciğer kanserinin tedavisinde
 uygulanacaklardır. Bu buluş, FGFR4 inhibitörleri olan bileşikler,
 onların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, farmasötik
 bileşimleri ve bunların kombinasyonlarını sunar.

Bu buluş açıklaması, ek olarak, kanserleri tedavi etme, önleme ya da
 25 iyileştirme amacına yönelik olan ve bir FGFR4 inhibitörünün etkin ve
 etkili bir miktarını ihtiyacı olan bir deneğe uygulama basamağını
 kapsayan yöntemlerle ilgilidir.

Bu buluş ayrıca kanser tedavisinde kullanmak için FGFR4 inhibitörleri olan bileşikler, onların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, farmasötik bileşimleri ve kombinasyonlarını sunar ve ayrıca, istemlerde açıklanan kanserlerin tedavisinde kullanmak için bileşikler, onların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, farmasötik bileşimleri ve kombinasyonlarını da sunar.

Buluşun çeşitli farklı yapıları burada ve istemlerde tarif edilmektedir.

10 Sonuçta, bu buluş, formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunu sunar:



15

(I).

Başka bir yapısında, bu buluş, burada tarif edildiği gibi formül (I) ile ya da onun alt-formülü (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu sunar. Başka bir yapısında, bu buluş, formül (I) tanımlamasına uygun bir bileşiğin ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun ya da onun (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) alt-formüllerinin ve farmasötik

açından kabul edilebilir bir veya daha fazla taşıyıcının terapötik açıdan etkin ve etkili miktarını içeren bir farmasötik bileşim sunar.

Başka bir yapısında, bu buluş, formül (I) tanımlamasına uygun bir bileşiğin ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun ya
5 da onun (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) alt-formüllerinin terapötik açıdan etkin ve etkili miktarını tek başına içeren bir farmasötik bileşim sunar.

Başka bir yapısında, bu buluş, formül (I) tanımlamasına uygun bileşiğin ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun ya da onun (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) alt-formüllerinin ve bir veya daha
10 fazla terapötik açıdan aktif maddenin terapötik açıdan etkin ve etkili miktarını içeren bir kombinasyon, özellikle bir farmasötik kombinasyon sunar.

Başka bir özelliğinde, bu buluş açıklaması, bir denekte FGFR4 reseptör aktivitesini inhibe etme amacına yönelik bir yöntemle ilgili
15 olup, burada yöntem, burada tarif edildiği gibi formül (I) ile ya da onun alt-formülleri (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) ile temsil edilen bileşiğin ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun terapötik açıdan etkin ve etkili miktarını deneğe uygulama basamağını kapsar.

20 Başka bir özelliğinde, bu buluş açıklaması, örneğin karaciğer kanseri, meme kanseri, glioblastom, prostat kanseri, rabdomiyosarkom, mide kanseri, yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri gibi kanserler arasından seçilen bir bozukluğu ya da hastalığı tedavi etme amacına yönelik olan ve burada tarif edildiği gibi formül (I) ile ya da
25 onun alt-formülleri (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) ile temsil edilen bileşiğin ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun terapötik açıdan etkin ve etkili miktarını deneğe uygulama basamağını kapsayan bir yöntemle ilgilidir. Formül (I) ile temsil edilen bir bileşik

de sunulmaktadır; ki bu bileşik, N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur. N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid, bu başvurunun 83 numaralı Örneğine tekabül eder.

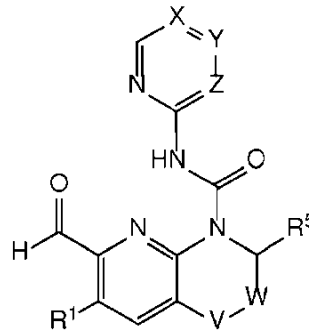
Bu buluş, ayrıca, istemlerde tarif edildiği gibi olan ilave yapılar da sunar.

10

Buluşun detaylı tanımı

Bu buluş, birinci özelliğinde, formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu sunar:

15



(I)

burada,

V simgesi CH₂, O, CH(OH) arasından seçilir;

20 W simgesi CH₂, CH₂CH₂, bağ arasından seçilir;

X simgesi C(R^X) ya da N'dir;

Y simgesi C(R^Y) ya da N'dir;

Z simgesi CH ya da N'dir;

burada, X simgesi N olduğunda, Y ve Z simgeleri N değildir;

burada, Y simgesi N olduğunda, X ve Z simgeleri N değildir;

burada, Z simgesi N olduğunda, X ve Y simgeleri N değildir;

- 5 R^X simgesi hidrojen, halojen, haloC₁-C₃alkil, siyano, C₁-C₆alkil, hidroksiC₁-C₆alkil arasından seçilir;

R^Y simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, C₁-C₆alkoksi, hidroksiC₁-C₃alkoksi, NR^{Y₁}R^{Y₂}, siyano, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi, C₁-C₃alkoksi-haloC₁-C₃alkoksi, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkoksi, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y₃},

- 10 CR^{Y₆}R^{Y₇}, S-C₁-C₃alkil, hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen haloC₁-C₆alkoksi arasından seçilir

ya da

R^X ve R^Y simgeleri bağlandıkları halkayla birlikte, isteğe bağlı olarak N, O, ya da S arasından seçilen bir veya iki heteroatom da içeren bir
15 bisiklik aromatik halka sistemi oluştururlar; bu halka sistemi isteğe bağlı olarak C₁-C₃alkille süstitüe edilir;

R^{Y_1} simgesi hidrojendir ve

R^{Y_2} simgesi C₁-C₆alkil; hidroksiC₁-C₆alkil; hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen haloC₁-C₆alkil; C₁-C₄alkoksiC₁-C₆alkil;

- 20 haloC₁-C₃alkoksiC₁-C₆alkil; (CH₂)₀₋₁-R^{Y₄}; hidroksiyle süstitüe edilen di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkil; hidroksiC₁-C₃alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen bisikloC₅-C₈alkil; S(O)₂-CH(CH₃)₂ ile süstitüe edilen fenil; C₂-C₃alkilsülfonik asit arasından seçilir

ya da

- 25 R^{Y_1} ve R^{Y_2} simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir O atomu içerebilecek bir doymuş ya da doymamış aromatik olmayan 6-üyeli heterosiklik halka oluştururlar; bu halka, R^{Y₅} ile bir ya da iki defa süstitüe edilebilir;

- R^{Y3} simgesi kinuklidinil, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halka ya da bir 5- ya da 6-üyeli aromatik heterosiklik halka - ki bu doymuş ya da aromatik heterosiklik halka isteğe bağlı olarak C_1 - C_3 alkille
- 5 ve/veya oksoyla süstitüe edilir - arasından seçilir; R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır - ki bu halka, isteğe bağlı olarak C_1 - C_3 alkille süstitüe edilir;
- R^{Y5} simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, hidroksi, di(C_1 -
- 10 C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir ya da Aynı karbon atomunda bağlanan iki R^{Y5} , eklendiği karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5-üyeli doymuş heterosiklik halka oluşturur; bu halka, C_1 - C_3 alkille bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilir;
- 15 R^{Y6} ve R^{Y7} singeleri, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren bir 6-üyeli doymuş ya da doymamış aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur;
- R^1 simgesi hidrojen; halojen; C_1 - C_3 alkil; halo C_1 - C_3 alkil; hidroksi C_1 - C_3 alkil; C_3 - C_6 sikloalkil; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$; C_1 - C_3 alkoksi C_1 -
- 20 C_3 alkil; CH_2CO_2H ; $C(O)H$; C_1 - C_3 alkoksi; N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik ya da aromatik heterosiklik halka - ki bu halka, bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, oksetanil ya da okso arasından seçilen bir grupta bir defa ya da birden fazla defa isteğe bağlı olarak
- 25 süstitüe edilir;
- R^2 simgesi C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir;
- R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)C_1$ - C_3 alkil, $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$ arasından seçilir;

ya da

R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile

5 bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino, $C(O)CH_3$, hidroksi arasından seçilir;

ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 , bağlandıkları karbon atomuyla
10 birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur;

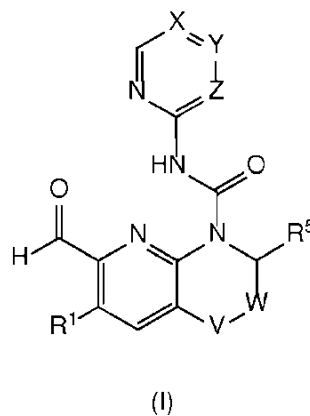
ya da

aynı halka atomunda bağlı iki R^4 bir okso grubu oluşturur;

R^5 simgesi hidrojen ya da C_1 - C_3 alkil arasından seçilir.

15

Bu buluş, bir ikinci özelliğinde, formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu sunar:



20

burada;

V simgesi CH_2 , O, $CH(OH)$ arasından seçilir;

W simgesi CH_2 , CH_2CH_2 arasından seçilir;

X simgesi $\text{C}(\text{R}^{\text{X}})$ ya da N'dir;

Y simgesi $\text{C}(\text{R}^{\text{Y}})$ ya da N'dir;

Z simgesi CH ya da N'dir;

5 burada, X simgesi N olduğunda, Y ve Z simgeleri N değildir;

burada, Y simgesi N olduğunda, X ve Z simgeleri N değildir;

burada, Z simgesi N olduğunda, X ve Y simgeleri N değildir;

R^{X} simgesi hidrojen, halojen, halo C_1 - C_3 alkil, siyano, C_1 - C_6 alkil, hidroksi C_1 - C_6 alkil arasından seçilir;

10 R^{Y} simgesi hidrojen, halojen, C_1 - C_3 alkil, C_1 - C_6 alkoksi, hidroksi C_1 - C_3 alkoksi, $\text{NR}^{\text{Y}1}\text{R}^{\text{Y}2}$, siyano, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkoksi, C_1 - C_3 alkoksi-halo C_1 - C_3 alkoksi, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_6 alkoksi, $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{R}^{\text{Y}3}$, $\text{CR}^{\text{Y}6}\text{R}^{\text{Y}7}$, hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen halo C_1 - C_3 alkoksi arasından seçilir;

15 ya da

R^{X} ve R^{Y} simgeleri, bağlandıkları halkayla birlikte, isteğe bağlı olarak ilaveten N, O, ya da S arasından seçilen bir ya da iki heteroatom da içeren bir bisiklik aromatik halka sistemi oluştururlar; bu halka sistemi, C_1 - C_3 alkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

20 $\text{R}^{\text{Y}1}$ simgesi hidrojendir ve

$\text{R}^{\text{Y}2}$ simgesi C_1 - C_6 alkil; hidroksi C_1 - C_6 alkil; hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen halo C_1 - C_6 alkil; C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_6 alkil; $(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{R}^{\text{Y}4}$; hidroksiyle süstitüe edilen di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_6 alkil; hidroksi C_1 - C_3 alkille süstitüe edilen bisiklo[2.2.1]heptanil; $\text{S}(\text{O})_2$ -

25 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ile süstitüe edilen fenil arasından seçilir;

ya da

$\text{R}^{\text{Y}1}$ ve $\text{R}^{\text{Y}2}$ simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir O atomu içerebilecek bir doymuş ya da doymamış aromatik olmayan 6-üyel

heterosiklik halka oluştururlar; bu halka, R^{Y5} ile bir ya da iki defa sübstitüe edilebilir;

R^{Y3} simgesi kinuklidinil, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halka -
 5 ki bu halka, isteğe bağlı olarak C_1 - C_3 alkille sübstitüe edilir - arasından seçilir; R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır - ki bu halka isteğe bağlı olarak C_1 - C_3 alkille sübstitüe edilir;
 R^{Y5} simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, hidroksi, di(C_1 -
 10 C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir
 ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^{Y5} , bağlandığı karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5-üyeli doymuş heterosiklik halka oluşturur - ki bu halka, C_1 - C_3 alkille
 15 sübstitüe edilir;

R^{Y6} ve R^{Y7} simgeleri, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren bir 6-üyeli doymuş ya da doymamış aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur;

R^1 simgesi hidrojen, halojen, C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, hidroksi C_1 -
 20 C_3 alkil, C_3 - C_6 sikloalkil, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkil, CH_2CO_2H , $C(O)H$ arasından seçilir;

R^2 simgesi C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir;

R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)C_1$ - C_3 alkil, $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$ arasından seçilir

25 ya da

R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya

da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino, $C(O)CH_3$, hidroksi arasından seçilir

ya da

- 5 aynı karbon atomunda bağı iki R^4 , bağılandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur

ya da

aynı karbon atomunda bağı iki R^4 bir okso grubu oluşturur;

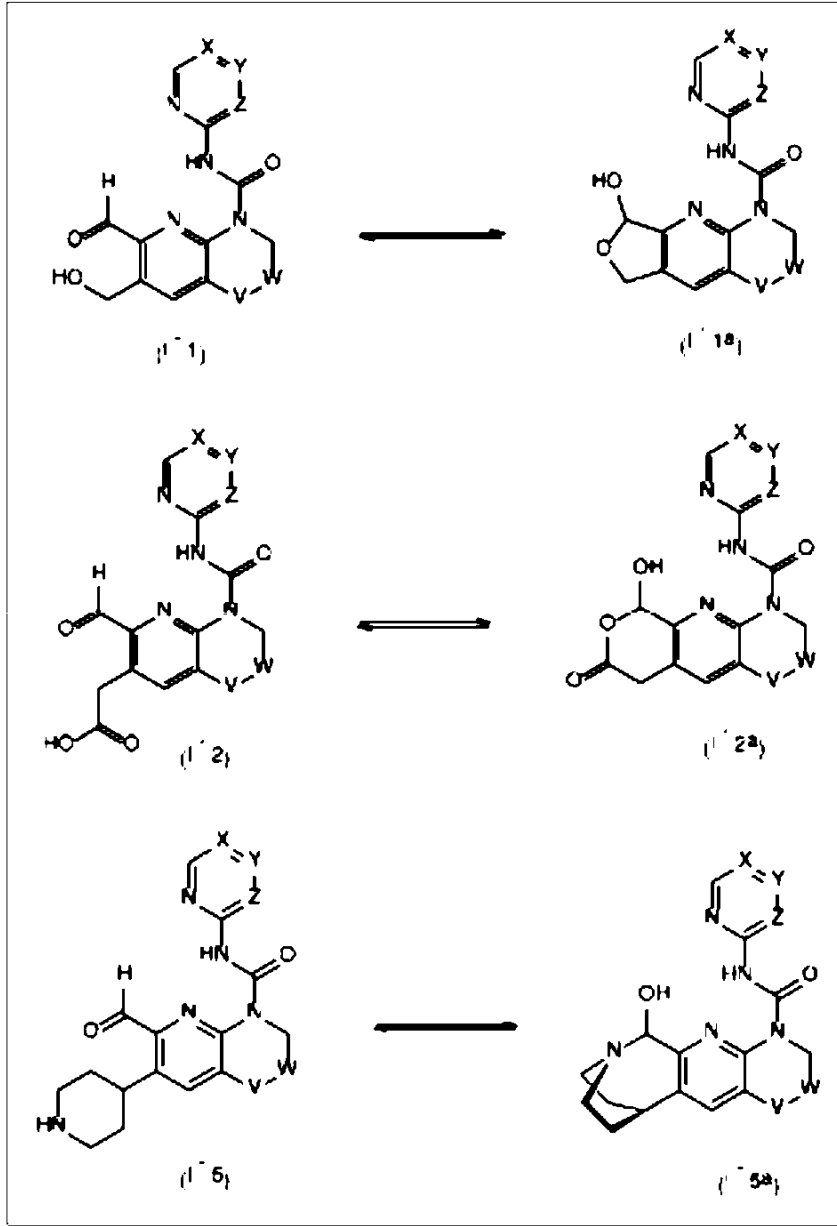
- 10 R^5 simgesi hidrojen ya da C_1 - C_3 alkil arasından seçilir.

Aksi belirtilmedikçe, "bu buluşa konu olan bileşikler" ya da "buluş konusu bileşikler" ibaresi, formül (I), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) ile temsil edilen bileşiklere ve onların tuzlarına ve yanı sıra, tüm

15 stereoizomerler (diastereoizomerler ve enantiomerler de dahil), rotamerler, tautomerler, izomerik internal ekleme ürünleri ve izotopik etiketli bileşiklere (döteryum ikameleri dahil) ve ek olarak, doğal olarak oluşan moiyyetelere atıf yapmaktadır. Daha somut ifade etmek gerekirse, formül (I), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) bileşikleri, aşağıda

20 gösterildiğı gibi tautomerleri ve izomerik internal ekleme ürünlerini kolaylıkla oluşturabilirler.

Örneğın, R^1 simgesinin hidroksimetil, CH_2CO_2H , 4-piperidinil olduğı buluş konusu bileşikler, örneğın (I-1), (I-2) ve (I-5) bileşikleri, aşağıda gösterilen formda (bileşikler (I-1a), (I-2a) ve (I-5a)) olabilir.



Sonuçta, (I - 1), (I - 2), (I - 5) bileşikleri ve onların izomerleri (I - 1a), (I - 2a), (I - 5a) da - burada, V, W, X, Y ve Z simgeleri burada tanımlandığı gibidir - bu buluşun parçasını oluşturmaktadır.

Tautomerler ya da izomerik internal ekleme ürünlerinin varlığı, sektörde bilgi ve beceri sahibi bir kişi tarafından örneğin NMR gibi araçlarla belirlenebilir.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "C₁-C₆alkil" terimi, yalnızca

karbon ve hidrojen atomlarından oluşan, herhangi bir doymamışlık bulunmayan, bir ilâ altı karbon atomuna sahip olan ve molekülün geriye kalan kısmına bir tekli bağla eklenen bir düz ya da dallanmış hidrokarbon zincirli radikale atıf yapmaktadır. "C₁-C₄alkil" terimi bu
 5 doğrultuda yorumlanacaktır. "C₁-C₃alkil" terimi de bu doğrultuda yorumlanacaktır.

C₁-C₆alkile örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, metil, etil, n-propil, 1-metiletil (izopropil), n-bütil, n-pentil ve 1,1-dimetiletil (t-bütil) gösterilebilir.

10 Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "hidroksiC₁-C₆alkil" terimi, bir formül -R_a-OH radikaline atıf yapmaktadır; burada, R_a simgesi yukarıda tarif edildiği gibi C₁₋₆alkildir. HidroksiC₁-C₆alkile örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, hidroksimetil, 2-hidroksi-etil, 2-hidroksi-propil, 3-hidroksi-propil ve 5-hidroksi-pentil
 15 gösterilebilir.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "C₃-C₆sikloalkil" terimi, 3-6 karbon atomuna sahip doymuş monosiklik hidrokarbon gruplarına atıf yapmaktadır. C₃-C₆sikloalkil örnekleri arasında siklopropil, siklobütil, siklopentil ve sikloheksil vardır.

20 Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "C₁-C₆alkoksi" terimi, bir formül -OR_a radikaline atıf yapmaktadır; burada, R_a simgesi genel olarak yukarıda tarif edildiği gibi bir C₁-C₆alkil radikalidir. "C₁-C₃alkoksi" terimi bu doğrultuda yorumlanacaktır. C₁-C₆alkoksiye örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, bütoksi, izobütoksi, pentoksi ve heksoksi
 25 gösterilebilir.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "C₁-C₄alkoksiC₁-C₆alkil" terimi, bir formül -R_b-O-R_a radikaline atıf yapmaktadır; burada,

R_a simgesi bir C_1 - C_4 alkil radikalidir ve R_b simgesi yukarıda tarif edildiği gibi bir C_1 - C_6 alkil radikalidir. " C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_6 alkil" terimi de bu doğrultuda yorumlanacaktır. Oksijen atomu, alkil radikallerinden birinde herhangi bir karbon atomuna bağlanabilir. C_1 -
 5 C_4 alkoksi C_1 - C_6 alkil örnekleri arasında, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, metoksimetil, metoksi-etil, etoksi-etil, 1-etoksi-propil ve 2-metoksi-bütil vardır.

"Halojen" ya da "halo" terimi, bromo, kloro, floro ya da iyodoya atıf yapmaktadır.

10 Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "halojen C_1 - C_6 alkil" ya da "halo C_1 - C_6 alkil" terimi, yukarıda açıklandığı gibi bir veya daha fazla halo radikaliyle süstitüe edilen, yukarıda açıklandığı gibi olan C_1 - C_6 alkil radikaline atıf yapmaktadır. Halojen C_1 - C_6 alkil örnekleri arasında, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, triflorometil,
 15 diflorometil, florometil, triklorometil, 2,2,2-trifloroetil, 1-florometil-2-floroetil, 3-bromo-2-floropropil ve 1-bromometil-2-bromoetil vardır.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "halo C_1 - C_3 alkoksi" terimi, yukarıda açıklandığı gibi bir veya daha fazla halo radikaliyle süstitüe edilen, yukarıda açıklandığı gibi olan C_1 - C_3 alkoksiye atıf
 20 yapmaktadır. Halo C_1 - C_3 alkoksi örnekleri arasında, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, triflorometoksi, diflorometoksi, trifloroetoksi vardır.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "hidroksi C_1 - C_3 alkoksi" terimi, yukarıda tarif edildiği gibi olan bir C_1 - C_3 alkoksi radikaline atıf
 25 yapmaktadır; burada, C_1 - C_3 alkoksi radikalinin hidrojen atomlarından biri OH ile ikame edilir. Hidroksi C_1 - C_3 alkoksi örnekleri arasında, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, hidroksimetoksi, hidroksietoksi vardır.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi" terimi, yukarıda tarif edildiği gibi olan C₁-C₃alkoksi radikaline atıf yapmaktadır; burada, C₁₋₃alkoksi radikalinin hidrojen atomlarından birisi -O-C₁-C₃alkil ile ikame edilir.

- 5 C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi örnekleri arasında, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, metoksimetoksi, etoksimetoksi vardır.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "C₁-C₃alkoksi-haloC₁-C₃alkoksi" terimi, yukarıda tarif edildiği gibi olan bir haloC₁-C₃alkoksi radikaline atıf yapmaktadır; burada, haloC₁-C₃alkoksi radikalinin hidrojen atomlarından biri - O-C₁-C₃alkil ile ikame edilir. C₁-C₃alkoksi-haloC₁-C₃alkoksi örnekleri arasında, sadece bununla sınırlı kalmaksızın, metoksitri-floropropiloksi vardır.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkil" terimi, bir formül -R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2} radikaline atıf yapmaktadır; burada, R_{a1} simgesi yukarıda tarif edildiği gibi olan bir C₁-C₆alkil radikaldir ve her bir R_{a2} simgesi, yukarıda açıklandığı gibi aynı ya da farklı olabilecek bir C₁-C₃alkil radikaldir. Nitrojen atomu, herhangi bir alkil radikalinde herhangi bir karbon atomuna bağlanabilir. Bu dokümanda tarif edildiği gibi, "diC₁-C₃alkilaminoC₁-C₆alkil", hidroksiyle sübstitüe edilebilir.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkoksi" terimi, bir formül -R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2} radikaline atıf yapmaktadır; burada, R_{a1} simgesi yukarıda açıklandığı gibi bir C₁-C₆alkoksi radikaldir ve her bir R_{a2} simgesi, yukarıda açıklandığı gibi aynı ya da farklı olabilecek bir C₁-C₃alkil radikaldir.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, " N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren 6-üyeli doymuş heterosiklik halka"

terimi piperidil, tetrahidropiranil ve tetrahidrotiyopiranili kapsar.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren 6-üyeli doymamış aromatik olmayan heterosiklik halka" terimi, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, tetrahidropiridinil, dihidropiranil, dihidrotiyopiranili kapsar.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, " N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halka" terimi, örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, azetidinil, oksetanil, pirrolidil, tetrahidrofuril, tetrahidrotienil, piperidil, piperazinil, tetrahidropiranil, morfolinili kapsar.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "5-üyeli doymuş heterosiklik halka" terimi örneğin, sadece bununla sınırlı kalmaksızın, pirrolidini kapsar.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "N, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka" terimi, R^2 ve R^3 simgelerinin, bağlandıkları N atomuyla birlikte, atıf yapılan halkayı oluşturduğu yapılarla ilgili olarak, örneğin, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, pirrolidin, oksazolidin, piperazin, morfolin, tiyomorfolin halkalarını kapsar.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, bir " N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren 4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka" terimi, burada açıklandığı gibi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkayı kapsar. Bu terim ayrıca N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren 4-, 5- ya da 6-üyeli doymamış heterosiklik halkayı da kapsar.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "ek olarak N, O ya da S

arasından seçilen bir ya da iki heteroatomu da isteğe bağlı olarak içeren bisiklik aromatik halka sistemi" terimi, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, imidazopiridin ve izotiazolopiridini kapsar.

- 5 Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "bisikloC₅-C₈alkil" terimi, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın bisiklo[2.1.1]heksil, bisiklo[1.1.1]pentil, bisiklo[2.2.1]heptanil, bisiklo[2.2.2]oktil de dahil 5 ilâ 8 karbon atomu içeren bisiklik hidrokarbon gruplarına atıf yapmaktadır.
- 10 Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, R^Y simgesinin tanımında, R^X ve R^Y simgelerinin birlikte verilen tanımında, R^{Y2} simgesinin tanımında, R^{Y3} simgesinin tanımında ve R^{Y4} simgesinin tanımında kullanılan "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen" terimi, sübstitüe edilmemiş ya da bir veya iki defa sübstitüe edilmiş anlamlarını da kapsar.
- 15

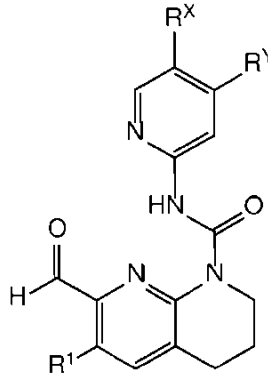
Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, örneğin R^{Y2}'nin ve iki R^{Y5}'in tanımında kullanılan "sübstitüe edilmiş" terimi, bir veya iki defa, tercihen bir defa sübstitüe edilmiş anlamını kapsar.

- Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, sübstitüent R⁴'e atıf yapılırken kullanılan "birden fazla" ibaresi 2, 3, 4, 5 ya da 6 defayı kapsar. Tercihen, 2 ya da 3 defayı kapsar.
- 20

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "FGFR4" terimi, CD334, JTK2, TKF olarak da bilinen fibroblast büyüme faktörü reseptörü 4'e atıf yapmaktadır.

25

Bu buluşun bir yapısında, formül (Ia) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



(1a)

burada,

R^X simgesi hidrojen, halojen, haloC₁-C₃alkil, siyano, C₁-C₆alkil,
5 hidroksiC₁-C₆alkil arasından seçilir;

R^Y simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, C₁-C₆alkoksi, hidroksiC₁-
C₃alkoksi, NR^{Y1}R^{Y2}, siyano, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi, C₁-C₃alkoksi-
haloC₁-C₃alkoksi, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkoksi, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3},
CR^{Y6}R^{Y7}, S-C₁-C₃alkil, hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen

10 haloC₁-C₆alkoksi arasından seçilir

ya da

R^X ve R^Y simgeleri, bağlandıkları halkayla birlikte, isteğe bağlı olarak
ilaveten N, O, ya da S arasından seçilen bir ya da iki heteroatom da
içeren bir bisiklik aromatik halka sistemi oluştururlar; bu halka
15 sistemi, C₁-C₃alkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

R^{Y1} simgesi hidrojendir ve

R^{Y2} simgesi C₁-C₆alkil; hidroksiC₁-C₆alkil; hidroksille isteğe bağlı
olarak süstitüe edilen haloC₁-C₆alkil; C₁-C₄alkoksiC₁-C₆alkil;
haloC₁-C₃alkoksiC₁-C₆alkil; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; hidroksiyle süstitüe edilen
20 di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkil; hidroksiC₁-C₃alkille isteğe bağlı olarak
süstitüe edilen bisikloC₅-C₈alkil; S(O)₂-CH(CH₃)₂ ile süstitüe edilen

fenil; C₂-C₃alkilsülfonik asit arasından seçilir

ya da

R^{Y1} ve R^{Y2} simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir O atomu içerebilecek bir doymuş ya da doymamış aromatik olmayan 6-üyeli heterosiklik halka oluştururlar; bu halka, R^{Y5} ile bir ya da iki defa süstitüe edilebilir;

R^{Y3} simgesi kinuklidinil, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halka ya da 5- ya da 6-üyeli aromatik heterosiklik halka - bu doymuş ya da aromatik heterosiklik halka isteğe bağlı olarak C₁-C₃alkille ve/veya oksoyla süstitüe edilir - arasından seçilir;

R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C₁-C₃alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

R^{Y5} simgesi bağımsız olarak C₁-C₃alkil, hidroksi, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₃alkil arasından seçilir

ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^{Y5}, bağlandığı karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5-üyeli doymuş heterosiklik halka oluşturur - ki bu halka, C₁-C₃alkille süstitüe edilir;

R^{Y6} ve R^{Y7} simgeleri, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren bir 6-üyeli doymuş ya da doymamış aromatik olmayan heterosiklik halka oluştururlar;

R¹ simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, haloC₁-C₃alkil, hidroksiC₁-C₃alkil, C₃-C₆sikloalkil, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkil, CH₂CO₂H, C(O)H arasından seçilir;

R² simgesi C₁-C₃alkil, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₃alkil arasından seçilir;

R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)C_1$ - C_3 alkil, $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$ arasından seçilir

ya da

- 5 R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

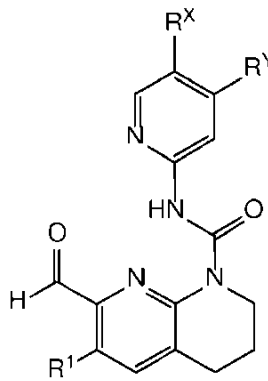
R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, $di(C_1-C_3$ alkil)amino, $C(O)CH_3$, hidroksi arasından seçilir

- 10 ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 , bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur ya da

- 15 aynı halka atomunda bağlı iki R^4 bir okso grubu oluşturur.

Bu buluşun bir yapısında, formül (Ia) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



(Ia)

burada:

R^X simgesi halojen, haloC₁-C₃alkil, siyano arasından seçilir;

R^Y simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, C₁-C₆alkoksi, haloC₁-C₃alkoksi, hidroksiC₁-C₃alkoksi, $NR^{Y1}R^{Y2}$, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi,

5 C₁-C₃alkoksi-haloC₁-C₃alkoksi, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3} arasından seçilir;

R^{Y1} simgesi hidrojenidir ve R^{Y2} simgesi C₁-C₆alkil, hidroksiC₁-C₆alkil, C₁-C₃alkoksiC₁-C₆alkil, (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}, hidroksille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen haloC₁-C₆alkil arasından seçilir;

R^{Y3} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom

10 içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C₁-C₃alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5-, ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C₁-C₃alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

15 R^1 simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, haloC₁-C₃alkil, hidroksiC₁-C₃alkil, C₃-C₆sikloalkil, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³ arasından seçilir; R^2 simgesi C₁-C₃alkildir ve R^3 simgesi C₁-C₃alkil, C(O)-C₁-C₃alkil arasından seçilir ya da

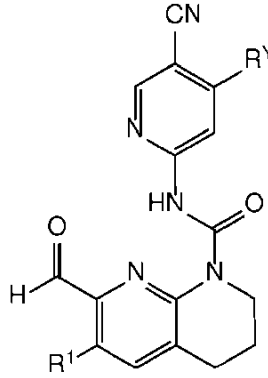
R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, isteğe bağlı

20 olarak N, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatom da içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

R^4 simgesi bağımsız olarak C₁-C₃alkil, di(C₁-C₃alkil)amino arasından seçilir ya da aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 bir okso grubu

25 oluşturur.

Bu buluşun bir yapısında, formül (1a-1) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



(Ia-1)

burada:

R^Y simgesi hidrojen, halojen, C_1 - C_3 alkil, C_1 - C_6 alkoksi, hidroksi C_1 - C_3 alkoksi, $NR^{Y1}R^{Y2}$, siyano, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkoksi, C_1 - C_3 alkoksi-halo C_1 - C_3 alkoksi, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_6 alkoksi, $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$, $CR^{Y6}R^{Y7}$, S- C_1 - C_3 alkil, hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen halo C_1 - C_6 alkoksi arasından seçilir;

R^{Y1} simgesi hidrojendir ve

R^{Y2} simgesi C_1 - C_6 alkil; hidroksi C_1 - C_6 alkil; hidroksille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen halo C_1 - C_6 alkil; C_1 - C_4 alkoksi C_1 - C_6 alkil; halo C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_6 alkil; $(CH_2)_{0-1}-R^{Y4}$; hidroksiyle süstitüe edilen di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_6 alkil; hidroksi C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen bisiklo C_5 - C_8 alkil; $S(O)_2-CH(CH_3)_2$ ile süstitüe edilen fenil; C_2 - C_3 alkilsülfonik asit arasından seçilir

ya da

R^{Y1} ve R^{Y2} simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir O atomu içerebilecek bir doymuş ya da doymamış aromatik olmayan 6-üyeli heterosiklik halka oluştururlar; bu halka, R^{Y5} ile bir ya da iki defa süstitüe edilebilir;

R^{Y3} simgesi kinuklidinil, N, O ya da S arasından seçilen en az bir

- heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halka ya da 5- ya da 6-üyeli bir aromatik heterosiklik halka arasından seçilir; bu doymuş ya da aromatik heterosiklik halka isteğe bağlı olarak C_1 - C_3 alkille ve/veya oksoyla süstitüe edilir; R^{Y4} simgesi N, O ya da S
- 5 arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;
- R^{Y5} simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, hidroksi, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir
- 10 ya da
- aynı karbon atomunda bağlı iki R^{Y5} , bağlandığı karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5-üyeli doymuş heterosiklik halka oluşturur - ki bu halka, C_1 - C_3 alkille süstitüe edilir;
- 15 R^{Y6} ve R^{Y7} simgeleri, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren bir 6-üyeli doymuş ya da doymamış aromatik olmayan heterosiklik halkadır;
- R^1 simgesi hidrojen, halojen, C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, hidroksi C_1 - C_3 alkil, C_3 - C_6 sikloalkil, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1 - C_3 alkoksi C_1 -
- 20 C_3 alkil, CH_2CO_2H , $C(O)H$ arasından seçilir;
- R^2 simgesi C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir;
- R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)C_1$ - C_3 alkil, $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$ arasından seçilir
- ya da
- 25 R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, $di(C_1$ - C_3 alkil)amino, $C(O)CH_3$, hidroksi arasından seçilir

ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 , bağlandıkları karbon atomuyla

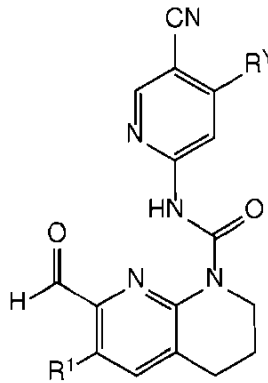
5 birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir

4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur

ya da

aynı halka atomunda bağlı iki R^4 bir okso grubu oluşturur.

10 Bu buluşun bir yapısında, formül (la-1) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



(la-1)

15

burada:

R^Y simgesi hidrojen, halojen, C_1 - C_3 alkil, C_1 - C_6 alkoksi, halo C_1 - C_3 alkoksi, hidroksi C_1 - C_3 alkoksi, $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkoksi, C_1 - C_3 alkoksi-halo C_1 - C_3 alkoksi, $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$ arasından seçilir;

20 R^{Y1} simgesi hidrojendir ve R^{Y2} simgesi C_1 - C_6 alkil, hidroksi C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_4 alkoksi C_1 - C_6 alkil, $(CH_2)_{0-1}-R^{Y4}$, hidroksille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen halo C_1 - C_6 alkildir;

R^{Y3} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

5 R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5-, ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

R^1 simgesi hidrojen, halojen, C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, hidroksi C_1 - C_3 alkil, C_3 - C_6 sikloalkil, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$ arasından seçilir;

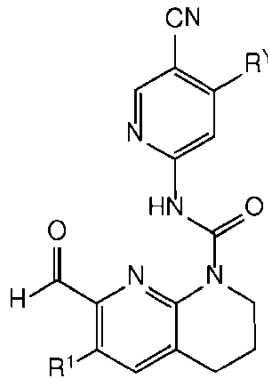
10 R^2 simgesi C_1 - C_3 alkildir ve R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)$ - C_1 - C_3 alkil arasından seçilir ya da

R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, isteğe bağlı olarak N, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatom da içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa sübstitüe edilebilir;

15 R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino arasından seçilir ya da aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 bir okso grubu oluşturur.

Bu buluşun bir yapısında, formül (Ia-1) ile temsil edilen bir bileşik ya

20 da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



(Ia-1)

burada, R^Y simgesi $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkoksi, $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$ arasından seçilir;

R^{Y1} simgesi hidrojenidir ve

R^{Y2} simgesi C_1 - C_6 alkil; hidroksi C_1 - C_6 alkil; hidroksille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen halo C_1 - C_6 alkil; C_1 - C_4 alkoksi C_1 - C_6 alkil; halo C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_6 alkil; $(CH_2)_{0-1}-R^{Y4}$; hidroksiyle süstitüe edilen di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_6 alkil; hidroksi C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen bisiklo C_5 - C_8 alkil; $S(O)_2-CH(CH_3)_2$ ile süstitüe edilen fenil; C_2 - C_3 alkilsülfonik asit arasından seçilir

10 ya da

R^{Y1} ve R^{Y2} simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir O atomu içerebilecek bir doymuş ya da doymamış aromatik olmayan 6-üyeli heterosiklik halka oluştururlar; bu halka, R^{Y5} ile bir ya da iki defa süstitüe edilebilir;

15 R^{Y3} simgesi kinuklidinil, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halka ya da bir 5- ya da 6-üyeli aromatik heterosiklik halka arasından seçilir; bu doymuş ya da aromatik heterosiklik halka isteğe bağlı olarak C_1 - C_3 alkille ve/veya oksoyla süstitüe edilir;

20 R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır, bu halka, C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

R^{Y5} simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, hidroksi, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir

25 ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^{Y5} , bağlandığı karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5-üyeli doymuş heterosiklik halka oluşturur - ki bu halka, C_1 - C_3 alkille

süstitüe edilir;

R^{Y6} ve R^{Y7} simgeleri, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren bir 6-üyeli doymuş ya da doymamış aromatik olmayan heterosiklik halka oluştururlar;

- 5 R^1 simgesi hidrojen, halojen, C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, hidroksi C_1 - C_3 alkil, C_3 - C_6 sikloalkil, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkil, CH_2CO_2H , $C(O)H$ arasından seçilir;

R^2 simgesi C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir;

R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)C_1$ - C_3 alkil, $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-$

- 10 CH_3 , $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$ arasından seçilir

ya da

R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile

- 15 bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino, $C(O)CH_3$, hidroksi arasından seçilir

ya da

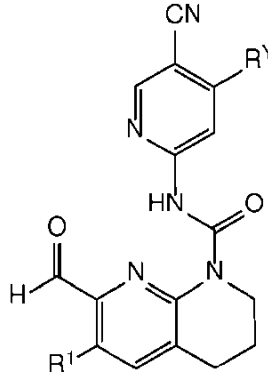
aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 , bağlandıkları karbon atomuyla

- 20 birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur

ya da

aynı halka atomunda bağlı iki R^4 bir okso grubu oluşturur.

- 25 Bu buluşun bir yapısında, formül (la-1) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



(Ia-1)

burada:

R^Y simgesi $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkoksi, $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$ 5
arasından seçilir;

R^{Y3} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom 6
içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

R^{Y1} simgesi hidrojen ve R^{Y2} simgesi C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - 10
 C_6 alkil, $(CH_2)_{0-1}-R^{Y4}$, tür;

R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom 6
içeren bir 4-, 5-, ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

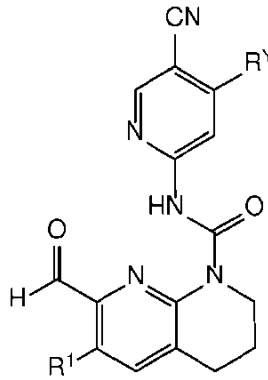
R^1 simgesi hidrojen, halojen, C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, hidroksi C_1 - 15
 C_3 alkil, C_3 - C_6 sikloalkil, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$ arasından seçilir;

R^2 simgesi C_1 - C_3 alkildir ve R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)$ - C_1 - C_3 alkil 6
arasından seçilir ya da

R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, isteğe bağlı 6
olarak N, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatom da içeren 20
bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa sübstitüe edilebilir;

R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino arasından seçilir ya da aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 bir okso grubu oluşturur.

- 5 Bu buluşun bir yapısında, formül (Ia-1) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



(Ia-1)

- 10 burada, R^Y simgesi $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkoksi arasından seçilir;

R^{Y1} simgesi hidrojenidir ve

R^{Y2} simgesi C_1 - C_6 alkil; hidroksi C_1 - C_6 alkil; hidroksille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen halo C_1 - C_6 alkil; C_1 - C_4 alkoksi C_1 - C_6 alkil;

- 15 halo C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_6 alkil; $(CH_2)_{0-1}-R^{Y4}$; hidroksiyle süstitüe edilen di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_6 alkil; hidroksi C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen bisiklo C_5 - C_8 alkil; $S(O)_2-CH(CH_3)_2$ ile süstitüe edilen fenil; C_2 - C_3 alkilsülfonik asit arasından seçilir

ya da

- 20 R^{Y1} ve R^{Y2} simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir O atomu içerebilecek bir doymuş ya da doymamış aromatik olmayan 6-üyel

heterosiklik halka oluştururlar; bu halka, R^{Y5} ile bir ya da iki defa süstitüedilebilir;

- R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka,
5 C_1 - C_3 alkille isteğe bağılı olarak süstitüedilir;

R^{Y5} simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, hidroksi, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir

ya da

- aynı karbon atomunda bağılı iki R^{Y5} , bağılandığı karbon atomuyla
10 birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5-üyeli doymuş heterosiklik halka oluşturur - ki bu halka, C_1 - C_3 alkille süstitüedilir;

- R^1 simgesi hidrojen, halojen, C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, hidroksi C_1 - C_3 alkil, C_3 - C_6 sikloalkil, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkil, CH_2CO_2H , $C(O)H$ arasından seçilir;
15

R^2 simgesi C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir;

R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)C_1$ - C_3 alkil, $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$ arasından seçilir

ya da

- 20 R^2 ve R^3 singeleri, bağılandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağılı olarak içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa süstitüedilebilir;

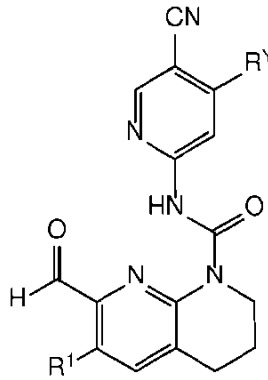
- R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino, $C(O)CH_3$, hidroksi arasından seçilir
25

ya da

aynı karbon atomunda bağılı iki R^4 , bağılandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir

4-, 5- ya da 6-üyelı aromatık olmayan heterosiklik halka oluşturur ya da aynı halka atomunda bağlı iki R⁴ bir okso grubu oluşturur.

- 5 Bu buluşun bir yapısında, formül (la-1) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



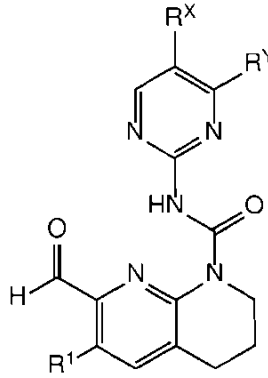
(la-1)

- 10 burada:
 R^Y simgesi NR^{Y1}R^{Y2}, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi arasından seçilir;
 R^{Y1} simgesi hidrojendir ve R^{Y2} simgesi C₁-C₆alkil, C₁-C₃alkoksiC₁-C₆alkil, (CH₂)₀₋₁-R^{Y4} arasından seçilir;
 R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom
 15 içeren bir 4-, 5-, ya da 6-üyelı doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C₁-C₃alkille isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;
 R¹ simgesi CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³ arasından seçilir;
 R² simgesi C₁-C₃alkildir ve R³ simgesi C₁-C₃alkil, C(O)-C₁-C₃alkil arasından seçilir ya da
 20 R² ve R³ simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, isteğe bağlı olarak N, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatom da içeren

bir doymuş 5- ya da 6-üyelı halka oluştururlar; bu halka, R⁴ ile bir defa ya da birden fazla defa sübstıtüe edilebilir;

R⁴ simgesi bağımsız olarak C₁-C₃alkil, di(C₁-C₃alkil)amino arasından seçilir ya da aynı karbon atomunda bağı iki R⁴ bir okso grubu oluşturur.

Bu buluşun bir yapısında, formül (Ib) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



(Ib)

burada,

R^X simgesi hidrojen, halojen, haloC₁-C₃alkil, siyano, C₁-C₆alkil, hidroksiC₁-C₆alkil arasından seçilir;

15 R^Y simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, C₁-C₆alkoksi, hidroksiC₁-C₃alkoksi, NR^{Y1}R^{Y2}, siyano, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi, C₁-C₃alkoksi-haloC₁-C₃alkoksi, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkoksi, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-C₁-C₃alkil, hidroksiyle isteğe bağılı olarak sübstıtüe edilen haloC₁-C₆alkoksi arasından seçilir

20 ya da

R^X ve R^Y bağılandıkları halkayla birlikte, isteğe bağılı olarak ilaveten

N, O, ya da S arasından seçilen bir ya da iki heteroatom da içeren bir bisiklik aromatik halka sistemi oluştururlar; bu halka sistemi, C₁-C₃alkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

R^{Y1} simgesi hidrojenidir ve

- 5 R^{Y2} simgesi C₁-C₆alkil; hidroksiC₁-C₆alkil; hidroksille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen haloC₁-C₆alkil; C₁-C₄alkoksiC₁-C₆alkil; haloC₁-C₃alkoksiC₁-C₆alkil; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; hidroksiyle süstitüe edilen di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkil; hidroksiC₁-C₃alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen bisikloC₅-C₈alkil; S(O)₂-CH(CH₃)₂ ile süstitüe edilen
- 10 fenil; C₂-C₃alkilsülfonik asit arasından seçilir

ya da

R^{Y1} ve R^{Y2} simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir O atomu içerebilecek bir doymuş ya da doymamış aromatik olmayan 6-üyeli heterosiklik halka oluştururlar; bu halka, R^{Y5} ile bir ya da iki defa

15 süstitüe edilebilir;

R^{Y3} simgesi kinuklidinil, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halka ya da bir 5- ya da 6-üyeli aromatik heterosiklik halka arasından seçilir; bu doymuş ya da aromatik heterosiklik halka isteğe bağlı olarak C₁-

- 20 C₃alkille ve/veya oksoyla süstitüe edilir;

R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C₁-C₃alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

R^{Y5} simgesi bağımsız olarak C₁-C₃alkil, hidroksi, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₃alkil arasından seçilir

25

ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^{Y5}, bağlandığı karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir

5-üyeli doymuş heterosiklik halka oluşturur - ki bu halka, C₁-C₃alkille süstitüe edilir;

R^{Y6} ve R^{Y7} simgeleri, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren bir 6-üyeli doymuş ya da 5 doymamış aromatik olmayan heterosiklik halka oluştururlar;

R¹ simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, haloC₁-C₃alkil, hidroksiC₁-C₃alkil, C₃-C₆sikloalkil, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkil, CH₂CO₂H, C(O)H arasından seçilir;

R² simgesi C₁-C₃alkil, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₃alkil arasından seçilir;

10 R³ simgesi C₁-C₃alkil, C(O)C₁-C₃alkil, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃ arasından seçilir

ya da

R² ve R³ simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak 15 içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R⁴ ile bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

R⁴ simgesi bağımsız olarak C₁-C₃alkil, di(C₁-C₃alkil)amino, -C(O)CH₃, hidroksi arasından seçilir

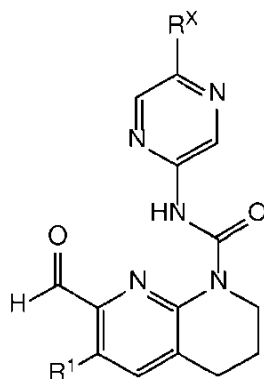
ya da

20 aynı karbon atomunda bağlı iki R⁴, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur ya da

aynı halka atomunda bağlı iki R⁴ bir okso grubu oluşturur.

25

Bu buluşun bir yapısında, formül (Ic) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



(Ic)

burada:

R^X simgesi hidrojen, halojen, haloC₁-C₃alkil, siyano, C₁-C₆alkil,

5 hidroksiC₁-C₆alkil arasından seçilir;

R^1 simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, haloC₁-C₃alkil, hidroksiC₁-C₃alkil, C₃-C₆sikloalkil, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkil, CH₂CO₂H, C(O)H arasından seçilir;

R^2 simgesi C₁-C₃alkil, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₃alkil arasından seçilir;

10 R^3 simgesi C₁-C₃alkil, C(O)C₁-C₃alkil, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃ arasından seçilir

ya da

R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak
15 içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

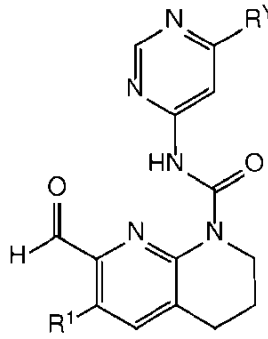
R^4 simgesi bağımsız olarak C₁-C₃alkil, di(C₁-C₃alkil)amino, -C(O)CH₃, hidroksi arasından seçilir

ya da

20 aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 , bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir

4-, 5- ya da 6-üyelı aromatık olmayan heterosiklik halka oluşturur
ya da
aynı halka atomunda bağlı iki R⁴ bir okso grubu oluşturur.

- 5 Bu buluşun bir yapısında, formül (Id) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu sunulmaktadır:



(Id)

- 10 burada:

R^Y simgesi hidrojen, halojen, C₁-C₃alkil, C₁-C₆alkoksi, hidroksiC₁-C₃alkoksi, NR^{Y1}R^{Y2}, siyano, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkoksi, C₁-C₃alkoksi-haloC₁-C₃alkoksi, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkoksi, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-C₁-C₃alkil, hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen

- 15 haloC₁-C₆alkoksi arasından seçilir;

R^{Y1} simgesi hidrojendir ve

R^{Y2} simgesi C₁-C₆alkil; hidroksiC₁-C₆alkil; hidroksille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen haloC₁-C₆alkil; C₁-C₄alkoksiC₁-C₆alkil; haloC₁-C₃alkoksiC₁-C₆alkil; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; hidroksiyle süstitüe edilen

- 20 di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₆alkil; hidroksiC₁-C₃alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilen bisikloC₅-C₈alkil; S(O)₂-CH(CH₃)₂ ile süstitüe edilen fenil; C₂-C₃alkilsülfonik asit arasından seçilir

ya da

R^{Y1} ve R^{Y2} simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir O atomu içerebilecek bir doymuş ya da doymamış aromatik olmayan 6-üyel heterosiklik halka oluştururlar; bu halka, R^{Y5} ile bir ya da iki defa

5 süstitüe edilebilir;

R^{Y3} simgesi kinuklidinil, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyel doymuş heterosiklik halka ya da bir 5- ya da 6-üyel aromatik heterosiklik halka arasından seçilir; bu doymuş ya da aromatik heterosiklik halka isteğe bağlı olarak C_1 -

10 C_3 alkille ve/veya oksoyla süstitüe edilir;

R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyel doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

R^{Y5} simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, hidroksi, di(C_1 -

15 C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir

ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^{Y5} , bağlandığı karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5-üyel doymuş heterosiklik halka oluşturur - ki bu halka, C_1 - C_3 alkille

20 süstitüe edilir;

R^{Y6} ve R^{Y7} simgeleri, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren bir 6-üyel doymuş ya da doymamış aromatik olmayan heterosiklik halka oluştururlar;

R^1 simgesi hidrojen, halojen, C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, hidroksi C_1 -

25 C_3 alkil, C_3 - C_6 sikloalkil, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkil, CH_2CO_2H , $C(O)H$ arasından seçilir;

R^2 simgesi C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir;

R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)C_1$ - C_3 alkil, $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-$

CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃ arasından seçilir

ya da

- R² ve R³ simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak
- 5 içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R⁴ ile bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

R⁴ simgesi bağımsız olarak C₁-C₃alkil, di(C₁-C₃alkil)amino, -C(O)CH₃, hidroksi arasından seçilir

ya da

- 10 aynı karbon atomunda bağlı iki R⁴, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur

ya da

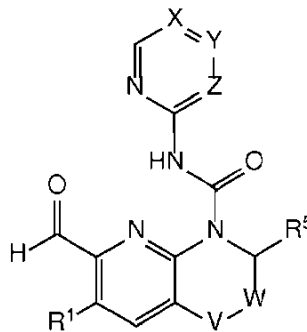
aynı halka atomunda bağlı iki R⁴ bir okso grubu oluşturur.

15

Bu buluşun numaralandırılmış çeşitli yapıları burada tarif edilmektedir. Her yapıda belirtilen özelliklerin, mevcut buluşun diğer yapılarını sağlamak için diğer belirtilen özelliklerle birleştirilebileceği kabul edilecektir.

20

Yapı 1. Formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu:



(I)

burada:

V simgesi CH_2 , O, $\text{CH}(\text{OH})$ arasından seçilir;

W simgesi CH_2 , CH_2CH_2 , bağ arasından seçilir

X simgesi $\text{C}(\text{R}^{\text{X}})$ ya da N'dir;

5 Y simgesi $\text{C}(\text{R}^{\text{Y}})$ ya da N'dir;

Z simgesi CH ya da N'dir;

burada, X simgesi N olduğunda, Y ve Z simgeleri N değildir;

burada, Y simgesi N olduğunda, X ve Z simgeleri N değildir;

burada, Z simgesi N olduğunda, X ve Y simgeleri N değildir;

10 R^{X} simgesi hidrojen, halojen, $\text{haloC}_1\text{-C}_3\text{alkil}$, siyano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkil}$, hidroksi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkil}$ arasından seçilir;

R^{Y} simgesi hidrojen, halojen, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkil}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoksi}$, hidroksi $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkoksi}$, $\text{NR}^{\text{Y}1}\text{R}^{\text{Y}2}$, siyano, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkoksiC}_1\text{-C}_3\text{alkoksi}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkoksi-haloC}_1\text{-C}_3\text{alkoksi}$, di($\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkil}$)amino $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoksi}$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-R}^{\text{Y}3}$,

15 $\text{CR}^{\text{Y}6}\text{R}^{\text{Y}7}$, S- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkil}$, hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen $\text{haloC}_1\text{-C}_6\text{alkoksi}$ arasından seçilir

ya da

R^{X} ve R^{Y} simgeleri, bağlandıkları halkayla birlikte, isteğe bağlı olarak ilaveten N, O, ya da S arasından seçilen bir ya da iki heteroatom da

20 içeren bir bisiklik aromatik halka sistemi oluştururlar; bu halka sistemi, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkil}$ ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

$\text{R}^{\text{Y}1}$ simgesi hidrojendir ve

$\text{R}^{\text{Y}2}$ simgesi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkil}$; hidroksi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkil}$; hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen $\text{haloC}_1\text{-C}_6\text{alkil}$; $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkoksiC}_1\text{-C}_6\text{alkil}$;

25 $\text{haloC}_1\text{-C}_3\text{alkoksiC}_1\text{-C}_6\text{alkil}$; $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-R}^{\text{Y}4}$; hidroksiyle süstitüe edilen di($\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkil}$)amino $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkil}$; hidroksi $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkil}$ le isteğe bağlı olarak süstitüe edilen bisiklo $\text{C}_5\text{-C}_8\text{alkil}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ile süstitüe edilen fenil; $\text{C}_2\text{-C}_3\text{alkilsülfonik asittir}$

ya da

R^{Y1} ve R^{Y2} simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir O atomu içerebilecek bir doymuş ya da doymamış aromatik olmayan 6-üyeli heterosiklik halka oluştururlar; bu halka, R^{Y5} ile bir ya da iki defa
5 sübstitüe edilebilir;

R^{Y3} simgesi kinuklidinil, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halka ya da bir 5- ya da 6-üyeli aromatik heterosiklik halka arasından seçilir; bu doymuş ya da aromatik heterosiklik halka isteğe bağlı olarak C_1 -
10 C_3 alkille ve/veya oksoyla sübstitüe edilir;

R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır; bu halka, C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

R^{Y5} simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, hidroksi, di(C_1 -
15 C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir

ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R^{Y5} , bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5-üyeli doymuş heterosiklik halka oluşturur; bu halka, C_1 - C_3 alkille bir
20 defa ya da birden fazla defa sübstitüe edilir;

R^{Y6} ve R^{Y7} simgeleri, bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen bir heteroatom içeren bir 6-üyeli doymuş ya da doymamış aromatik olmayan heterosiklik halka oluştururlar;

R^1 simgesi hidrojen; halojen; C_1 - C_3 alkil; halo C_1 - C_3 alkil; hidroksi C_1 -
25 C_3 alkil; C_3 - C_6 sikloalkil; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$; C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkil; CH_2CO_2H ; $C(O)H$; C_1 - C_3 alkoksi; N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik ya da aromatik heterosiklik halka arasından seçilir - bu

halka, bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkil, oksetanil ya da okso arasından seçilen bir grupla bir defa ya da birden fazla defa isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

R^2 simgesi C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino C_1 - C_3 alkil arasından seçilir;

- 5 R^3 simgesi C_1 - C_3 alkil, $C(O)C_1$ - C_3 alkil, $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$ arasından seçilir
ya da

- R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak
10 içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluşturlar; bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

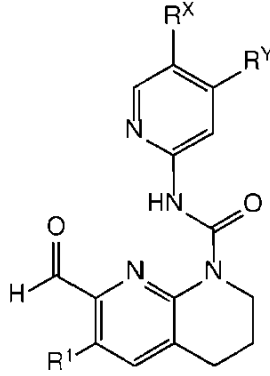
R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino, $C(O)CH_3$, hidroksi arasından seçilir
ya da

- 15 aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 , bağlandıkları karbon atomuyla birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur
ya da

aynı halka atomunda bağlı iki R^4 bir okso grubu oluşturur;

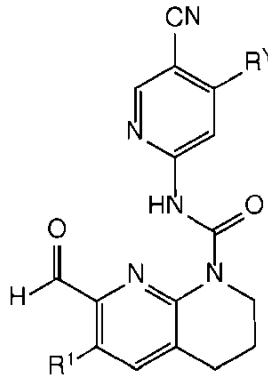
- 20 R^5 simgesi hidrojen ya da C_1 - C_3 alkil arasından seçilir.

Yapı 2. Formül (Ia) ile temsil edilen yapı 1'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu:



(Ia).

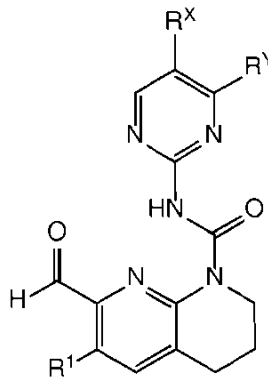
Yapı 3. Formül (Ia-1) ile temsil edilen yapı 1 ya da yapı 2'ye uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu:



(Ia-1).

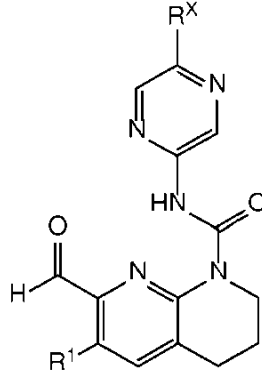
5

Yapı 4. Formül (Ib) ile temsil edilen yapı 1'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu:



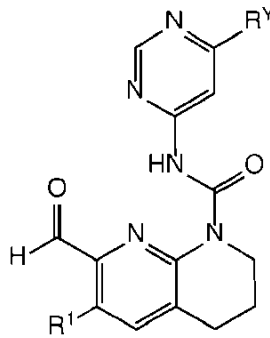
(Ib).

Yapı 5. Formül (Ic) ile temsil edilen yapı 1'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu:



(Ic).

5 Yapı 6. Formül (Id) ile temsil edilen yapı 1'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu:



(Id).

Yapı 7. Yapı 1'e uygun Formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da
10 onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada V
simgesi O'dur.

Yapı 8. Yapı 1'e uygun Formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da
onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada V
15 simgesi CH(OH)'dir.

Yapı 9. Yapı 1'e uygun Formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada W simgesi CH_2 'dir.

- 5 Yapı 10. Yapı 1'e uygun Formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada W simgesi CH_2CH_2 'dir.

- 10 Yapı 11. Yapı 1'e uygun Formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^5 simgesi hidrojendir.

- 15 Yapı 12. Yapı 1'e uygun Formül (I) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^5 simgesi metildir.

- 20 Yapı 13. Yapılar 1, 2, 4, 5 ve 7 ilâ 12'nin herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^X simgesi halojen, $\text{haloC}_1\text{-C}_3$ alkil ya da siyano arasından seçilir.

Yapı 14. Yapı 13'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^X simgesi siyanodur.

- 25 Yapı 15. Yapılar 1 ilâ 4 ve 6 ilâ 14'ün herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^Y simgesi hidrojen, halojen, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksi, $\text{haloC}_1\text{-C}_3$ alkoksi, hidroksi $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoksi, $\text{NR}^{Y1}\text{R}^{Y2}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoksi $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoksi,

C_1 - C_3 alkoksi-halo C_1 - C_3 alkoksi, $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$ arasından seçilir.

Yapı 16. Yapı 15'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^Y simgesi $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1 -
5 C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkoksi, $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$ arasından seçilir.

Yapı 17. Yapı 16'ya uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^Y simgesi $NR^{Y1}R^{Y2}$ 'dir; R^{Y1} simgesi hidrojenidir ve R^{Y2} simgesi C_1 - C_6 alkil, hidroksi C_1 - C_6 alkil,
10 C_1 - C_4 alkoksi C_1 - C_6 alkil, hidroksiyle isteğe bağlı olarak süstitüe edilen halo C_1 - C_6 alkil arasından seçilir.

Yapı 18. Yapı 17'ye uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^Y simgesi $NR^{Y1}R^{Y2}$ 'dir;
15 R^{Y1} simgesi hidrojenidir ve R^{Y2} simgesi C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_4 alkoksi C_1 - C_6 alkil arasından seçilir.

Yapı 19. Yapı 16'ya uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^Y simgesi $NR^{Y1}R^{Y2}$ 'dir;
20 R^{Y1} simgesi hidrojenidir ve R^{Y2} simgesi $(CH_2)_{0-1}-R^{Y4}$ 'tür - burada, R^{Y4} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır ve bu halka, C_1 - C_3 alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilir.

25 Yapı 20. Yapı 16'ya uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^Y simgesi C_1 - C_3 alkoksi C_1 - C_3 alkoksidir.

Yapı 21. Yapı 16'ya uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^Y simgesi $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$, tür ve R^{Y3} simgesi N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir 4-, 5- ya da 6-üyeli doymuş heterosiklik halkadır ve bu halka, C_1-C_3 alkille isteğe bağlı olarak süstitüe edilir.

Yapı 22. Önceki yapıların herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^1 simgesi hidrojen, halojen, C_1-C_3 alkil, halo C_1-C_3 alkil, hidroksi C_1-C_3 alkil, C_3-C_6 sikloalkil, $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$, tür.

Yapı 23. Yapı 22'ye uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^1 simgesi hidroksimetildir.

Yapı 24. Yapı 22'ye uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^1 simgesi $CH_2NR^2R^3$ ya da $CH(CH_3)NR^2R^3$, tür.

Yapı 25. Yapı 24'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^2 simgesi C_1-C_3 alkildir ve R^3 simgesi C_1-C_3 alkil, $C(O)-C_1-C_3$ alkil arasından seçilir.

Yapı 26. Yapı 24'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, isteğe bağlı olarak N, O ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatom da içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar ve bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir.

Yapı 27. Yapı 26'ya uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^2 ve R^3 simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, bir pirrolidin, oksazolidin, piperazin, morfolin ya da tiyomorfolin halkası oluştururlar ve bu halka, R^4 ile bir defa ya da birden fazla defa sübstitüe edilebilir.

Yapı 28. Yapı 26 ya da yapı 27'ye uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^4 simgesi bağımsız olarak C_1 - C_3 alkil, di(C_1 - C_3 alkil)amino arasından seçilir ya da aynı karbon atomunda bağlı iki R^4 bir okso grubu oluşturur.

Yapı 29. Yapılar 26 ilâ 28'in herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada R^4 simgesi eğer varsa, bir, iki ya da üç defa mevcuttur.

Yapı 30. Yapı 1'e uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, aşağıda açıklananlar arasından seçilir:

- 7-formil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(4,5-dikloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-kloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 7-formil-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- N-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 7-formil-N-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyanopirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 6-formil-N-(5-metilpiridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid;
- 6-kloro-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 7-formil-N-(6-metoksipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyanopirazin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-metoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 6-formil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid;
- 6-floro-7-formil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-kloro-4-((2-(izopropilsülfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(4,5-disiyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-etoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- 7-formil-6-metil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 7-formil-N-(5-(1-hidroksipentil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-morfolinopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(4-hidroksi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-siklopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(oksetan-2-ilmetoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-
- 10 dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-(4-hidroksi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 7-asetil-N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-
- 20 (hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)piridin-2-il)-7-
- 25 formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 2-(8-((5-siyanopiridin-2-il)karbamoi)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)asetik asit;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-
- 15 (hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
- 20 (hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksipropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-kloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(4-(4-kloro-2-hidroksibütoksi)-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(triflorometil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-siklopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((3-(hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(metoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-3-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-

- (hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-floropiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-form-¹³C-il-2H-
 5 pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-4-hidroksi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 10 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 15 N-(5-siyano-4-(kinüklidin-3-iloksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 20 7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(4-((2-metoksietil)amino)-5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-(4-((dimetilamino)metil)-4-hidroksipiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
 25 1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroksi-2-

- metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-floroetil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-(2,2,2-trifloroetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-(izopropilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-okso-morfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-2-okso-pirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-etilpiridin-2-il)-6,7-diformil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid hidroklorür;
- 25 N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-oksazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 6-((4-asetilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-(N-metilasetamido)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-hidroksi-N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)asetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)metilsülfonamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-metoksi-N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-okso-2-iyomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((1,1-dioksido-3-okso-2-iyomorfolino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((1,1-dioksido-3-okso-2-iyomorfolino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-6-

- (diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((1,1,1-trifloro-3-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-
 6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-((2-(triflorometoksi)etil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
 ((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
 6-(2-oksa-5-azaspiro[3.4]oktan-5-ilmetil)-N-(5-siyano-4-((2-
 metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
- 10 1(2H)-karboksamid;
 N-(4-((2-(tert-bütoksi)etil)amino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-
 metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((2-hidroksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-
 15 metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
 N-(5-siyano-4-(2-hidroksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-
 oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
- 20 N-(5-siyanopiridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-
 9(6H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5H-
 pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-
 25 ((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
 7-formil-N-(1-izopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-6-((4-metil-2-
 oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

karboksamid;

7-formil-N-(1-izopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-6-((2-oksopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- 5 4-((8-((5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoil)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-1-metil-3-oksopiperazin 1-oksit;

N-(5-siyano-4-((2-oksopiperidin-4-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oksopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

- 10 karboksamid;

N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- 15 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- 20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-6-formil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-karboksamid;

- 25 2-((5-siyano-2-(7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-karboksamido)piridin-4-il)amino)etil hidrojen sülfat;

N-(4-(bisiklo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-

- 6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-(tiyofen-2-ilmetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 N-(5-siyano-4-(izopropiltiyo)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3,3,4-trimetil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 6-amino-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-metiltiyazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tiyofen-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(piridin-

- 3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-
 1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-
 5 1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-
 2-okspirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-
 oksomorfolino)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 10 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-
 oksooksazolidin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidrofuran-3-
 il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(piperidin-4-il)-3,4-
 15 dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-
 (oksetan-3-il)piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid ve
 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(1-(2,2-
 20 difloroetil)piperidin-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid.

Yapı 31. Yapı 30'a uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, aşağıda açıklananlar arasından seçilir:

25

- (R)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 (S)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-

- (hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 (R)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-6-
 ((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
- 5 (S)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-6-
 ((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid;
- (R)-N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-
 6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 (S)-N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-
 6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (S)-N-(5-kloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-
 6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (R)-N-(5-kloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-
 15 6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (S)-N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-
 (hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (R)-N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-
 6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 (S)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-
 6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (R)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-
 6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (S)-7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-
 25 2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (R)-7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-
 2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (S)-N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-

- (hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 (R)-N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 (S)-N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 5 (R)-N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 10 N-(5-siyano-4-(((1S,2R,3S,4R)-3-(hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-(((1R,2S,3R,4S)-3-(hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 15 N-(5-siyano-4-(((1R,2S,3S,4S)-3-(hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 N-(5-siyano-4-(((1S,2R,3R,4R)-3-(hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 20 (S)-N-(5-siyano-4-((2-okso-piperidin-4-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-okso-pirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 25 (R)-N-(5-siyano-4-((2-okso-piperidin-4-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-okso-pirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 (S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-

hidroksi-4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

(R)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-

5 naftiridin-1(2H)-karboksamid

(S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-2-okso-pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

(R)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-2-okso-pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

(S)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

(R)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

(R)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

(S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

(R)-N-(5-siyano-4-((1,1,1-trifloro-3-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

(S)-N-(5-siyano-4-((1,1,1-trifloro-3-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

(R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-

- 6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (S)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 (S)-N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (R)-N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 10 (S)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (R)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 15 (S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 (R)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- (S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-2-oksopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 (R)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-2-oksopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

karboksamid;

N-(5-siyano-4-(((R)-1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(((S)-4-metil-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- 5 N-(5-siyano-4-(((R)-1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(((R)-4-metil-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-(((S)-1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(((S)-4-metil-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-

- 10 naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-(((S)-1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(((R)-4-metil-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- 15 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(((3S,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- 20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(((3R,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

- 25 karboksamid.

Yapı 32. Yapı 1 ilâ yapı 31'in herhangi birisine uygun bir bileşiği ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunu içeren bir

farmasötik bileşim.

Yapı 33. Yapı 1 ilâ yapı 31'in herhangi birisine uygun bir bileşiğin ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunun ve bir veya daha fazla terapötik açıdan aktif maddenin terapötik açıdan etkin ve etkili miktarını içeren bir kombinasyon.

Yapı 34. Yapı 33'e uygun bir kombinasyon olup, burada bir veya daha fazla terapötik açıdan aktif madde bir anti-kanser ajanı arasından seçilir.

Yapı 35. Bir ilaç olarak kullanmak için yapı 1 ilâ yapı 31'in herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu.

15

Yapı 36. Bir denekte FGFR4 aktivitesini inhibe etmek amacıyla kullanmak için yapı 1 ilâ yapı 31'in herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu.

20 Yapı 37. Bir denekte FGFR4 inhibisyonu ile tedavi edilen bir bozukluğu ya da hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanmak için yapı 1 ilâ yapı 31'in herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu.

25 Yapı 38. Kanserler arasından seçilen bir bozukluğu ya da hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanmak için yapı 1 ilâ yapı 31'in herhangi birisine uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu.

Yapı 39. Yapı 38'e göre kullanmak için uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada kanser, karaciğer kanseri, meme kanseri, glioblastom, prostat kanseri, rabdomiyosarkom, mide kanseri, yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri arasından seçilir.

Yapı 40. Yapı 39'a göre kullanmak için uygun bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada kanser, karaciğer kanseridir.

10

Seçilen başlangıç malzemelerine ve prosedürlere bağlı olarak, bileşikler, asimetrik karbon atomlarının sayısına bağlı olarak, olası izomerlerinden biri formunda ya da bunların karışımları olarak, örneğin saf optik izomerler olarak ya da rasematlar ile diastereoizomer karışımları gibi izomer karışımları formunda bulunabilirler. Bu buluşun rasemik karışımlar, diastereomerik karışımlar ve optik olarak saf formlar da dahil olası tüm izomerleri kapsamaları hedeflenir. Optik olarak aktif (R)- ve (S)- izomerleri, kiral sintonlar ya da kiral reaktifler kullanılarak hazırlanabilir ya da geleneksel teknikler kullanılarak ayrıştırılabilir. Bileşik bir çift bağ içerirse, süstitüent, E ya da Z konfigürasyonuna sahip olabilir. Bileşik bir disüstitüe edilmiş sikloalkil içerirse, sikloalkil süstitüenti, bir cis- ya da trans-konfigürasyonuna sahip olabilir. Tautomerik formların hepsinin bu buluş kapsamına dahil edilmesi hedeflenir.

25

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "tuz" ya da "tuzlar" terimleri, bu buluşa konu olan bir bileşiğin bir asit ilaveli ya da baz ilaveli tuzuna atıf yapmaktadır. "Tuzlar" özellikle "farmasötik açıdan kabul

- edilebilir tuzları" kapsar. "Farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlar" ibaresi, bu buluşa konu olan bileşiklerin biyolojik etkinliğini ve özelliklerini koruyan ve tipik olarak biyolojik açıdan ya da başka açılardan istenmeyen nitelikte olmayan tuzlara atıf yapmaktadır.
- 5 Birçok durumda, bu buluşa konu olan bileşikler, amino ve/veya karboksil gruplarının ya da bunlara benzer grupların varlığı sayesinde asit ve/veya baz tuzları oluşturabilirler. Farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ilaveli tuzlar, inorganik asitler ve organik asitlerle oluşturulabilir. Tuzların elde edilebileceği inorganik asitler arasında,
- 10 örneğin, hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, nitrik asit, fosforik asit ve benzeri vardır. Tuzların elde edilebileceği organik asitler arasında, örneğin, asetik asit, propionik asit, glikolik asit, oksalik asit, maleik asit, malonik asit, süksinik asit, fumarik asit, tartarik asit, sitrik asit, benzoik asit, mandelik asit, metansülfonik asit,
- 15 etansülfonik asit, tolüensülfonik asit, sülfosalisilik asit ve benzeri vardır. Farmasötik açıdan kabul edilebilir baz ilaveli tuzlar, inorganik ve organik bazlarla oluşturulabilir. Tuzların elde edilebileceği inorganik bazlar arasında, örneğin, periyodik tablonun I ilâ XII. kolonlarından amonyum tuzları ve metalleri vardır. Bu buluşun belirli
- 20 yapılarında, tuzlar; sodyum, potasyum, amonyum, kalsiyum, magnezyum, demir, gümüş, çinko ve bakırdan elde edilir; bilhassa uygun tuzlar arasında amonyum, potasyum, sodyum, kalsiyum ve magnezyum tuzları vardır.
- 25 Tuzların elde edilebileceği organik bazlar arasında, örneğin, primer, sekonder ve tersiyer aminler, doğada mevcut sübstitüe aminler de dahil sübstitüe aminler, siklik aminler, bazik iyon değişim reçineleri ve benzerleri vardır. Belirli organik aminler arasında izopropilamin,

benzatin, kolinat, dietanolamin, dietilamin, lizin, meglumin, piperazin ve trometamin vardır.

Burada verilen herhangi bir formülün bileşiklerin etiketlenmemiş formları ve yanı sıra, izotopik olarak etiketlenmiş formlarını temsil etmesi de hedeflenmektedir. İzotopik etiketli bileşikler, bir veya daha fazla atomun seçili atomik kütleyle veya kütle numarasına sahip bir atomla ikame edilmesi hariç, burada verilen formüllerle gösterilen yapılara sahiptir. Buluş konusu bileşiklere dahil edilebilecek izotoplara örnek olarak hidrojen, karbon, nitrojen, oksijen, fosfor, flor ve klor izotopları, örneğin sırasıyla ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I gösterilebilir. Bu buluş, burada tarif edildiği gibi olan çeşitli farklı izotopik etiketli bileşikleri, örneğin ^3H ve ^{14}C gibi radyoaktif izotoplar mevcut olanları ya da ^2H ve ^{13}C gibi radyoaktif olmayan izotoplar mevcut olanları kapsar. Bu izotopik etiketli bileşikler, metabolik çalışmalar (^{14}C ile), reaksiyon kinetik çalışmaları (örneğin, ^2H ya da ^3H ile), belirleme ve görüntüleme tekniklerinde, örneğin ilaç veya sübstrat doku dağılımı eseyleri dahil pozitron emisyon tomografisi (PET) ya da tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) tekniklerinde ya da hastaların radyoaktif tedavisinde kullanışlıdır. Daha somut ifade etmek gerekirse, bir ^{18}F bileşiği, PET ya da SPECT çalışmalarında kullanılmak üzere özellikle tercih edilebilir. Formül (I) ile temsil edilen izotopik etiketli bileşikler genellikle sektörde bilgi ve beceri sahibi kişilerin bildikleri geleneksel tekniklerle ya da daha önce kullanılan etiketsiz reaktifler yerine uygun izotopik etiketli reaktiflerin kullanılması suretiyle ekli Örneklerde tarif edilenlere benzer proseslerle hazırlanabilir. Ek olarak, daha ağır izotoplarla, özellikle döteryumla (yani, ^2H ya da D) sübstitüsyon, örneğin in-vivo yarı

ömürde bir artış ya da dozaj gereksinimlerinde bir azalma ya da terapötik indekste bir gelişme gibi, daha büyük metabolik stabilite özelliğinden kaynaklanan belirli terapötik avantajlar sağlayabilir. Bu bağlamda döteryumun formül (I) ile temsil edilen bir bileşiğin bir

5 sübstitüenti olarak kabul edildiği anlaşılmaktadır. Böyle bir daha ağır izotopun, özellikle de döteryumun konsantrasyonu, izotopik zenginleştirme faktörüyle belirlenebilir. "İzotopik zenginleştirme faktörü" terimi, bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, bir spesifik izotopun izotopik bolluğu ile doğal bolluğu arasındaki oran analmine

10 gelir. Bu buluşa konu olan bir bileşikteki bir sübstitüentin döteryum olduğu söyleniyorsa, bu bileşik, belirlenen her bir döteryum atomu için en az 3500 (tayin edilen her bir döteryum atomunda %52,5 oranında döteryum katılımı), en az 4000 (%60 oranında döteryum katılımı), en az 4500 (%67,5 oranında döteryum katılımı), en az 5000

15 (%75 oranında döteryum katılımı), en az 5500 (%82,5 oranında döteryum katılımı), en az 6000 (%90 oranında döteryum katılımı), en az 6333,3 (%95 oranında döteryum katılımı), en az 6466,7 (%97 oranında döteryum katılımı), en az 6600 (%99 oranında döteryum katılımı) ya da en az 6633,3 (%99,5 oranında döteryum katılımı)

20 izotopik zenginleştirme faktörüne sahiptir. Bu buluşa uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir solvatlar arasında kristalizasyon çözücüsünün izotopik olarak sübstitüe edilebileceği solvatlar, örneğin D_2O , d_6 -aseton, d_6 -DMSO vardır.

25 Buluş konusu bileşikler, yani hidrojen bağları için donörler ve/veya akseptörler olarak işlev görebilen gruplar içeren formül (I) bileşikleri, uygun ko-kristal oluşturucularla birlikte ko-kristaller oluşturabilirler. Bu ko-kristaller, bilinen ko-kristal oluşturma prosedürleriyle formül

- (I) bileşiklerinden hazırlanabilirler. Bu prosedürler arasında öğütme, ısıtma, birlikte süblimleştirme, birlikte eritme ya da formül (I) ile temsil edilen bileşikleri çözelti içinde kristalleşme koşulları altında ko-kristal oluşurucuyla temas ettirme ve bu yolla oluşan ko-kristalleri izole etme prosedürleri vardır. Uygun ko-kristal oluşturucular arasında WO 2004/078163 numaralı dokümanda tarif edilenler vardır. Sonuçta, bu buluş, ek olarak, bir formül (I) bileşiği içeren ko-kristaller de sunar. Örneğin, bu buluş, bir formül (I) bileşiği ve sitrik asit gibi bir organik asit içeren bir ko-kristal sunar.
- 10 Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı" ibaresi, sektörde bilgi ve ebceri sahibi kişilerin bildikleri gibi (bakınız örneğin, "Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329"), her türlü çözücü, dispersiyon vasatı, kaplama, yüzek aktif madde, antioksidan, koruyucu (örneğin, antibakteriyel ajanlar, antifungal ajanlar), izotonik ajan, absorpsiyon geciktirici ajan, tuz, koruyucu, ilaç stabilizatörü, bağlayıcı, eksipiyan, dağıtıcı ajan, kaydırıcı, tatlandırıcı ajan, aroma ajanı, boya ve benzerini ve bunların kombinasyonlarını kapsar. Herhangi bir geleneksel taşıyıcı aktif bileşenle geçimsiz
- 15 20 olmadığı sürece, terapötik veya farmasötik bileşimlerde kullanılması düşünülmektedir.
- Bu buluşan konu olan bir bileşiğin "terapötik açıdan etkin ve etkili bir miktarı", bu buluşa konu olan bileşiğin, bir deneğin biyolojik veya tıbbi cevap ortaya koymasını sağlayacak, örneğin bir enzim veya bir protein aktivitesinin azaltılmasını veya inhibe edilmesini ya da semptomları iyileştirilmesini, rahatsızlıkların hafifletmesini, hastalık progresyonunun yavaşlatmasını veya geciktirmesini ya da hastalığın önlenmesini ve benzeri koşulları sağlayacak bir miktarına atıf

yapmaktadır. Bu buluşun sınırlandırıcı nitelikte olmayan bir yapısında, "terapötik açıdan etkin ve etkili miktar" terimi, bu buluşa konu olan bileşiğin, bir deneğe uygulandığında, (1) (i) FGFR4'ün aracılık ettiği ya da (ii) FGFR4 aktivitesiyle ilişkilendirilen ya da (iii) (normal veya abnormal) FGFR4 aktivitesiyle karakterize edilen bir durumu ya da bozukluğu ya da hastalığı en azından kısmen hafifletmek, inhibe etmek, önlemek ve/veya iyileştirmek ya da (2) FGFR4 aktivitesini azaltmak veya inhibe etmek ya da (3) FGFR4 ekspresyonunu azaltmak veya inhibe etmek için etkin ve etkili olan miktarına atıf yapmaktadır. Bu buluşun sınırlandırıcı nitelikte olmayan başka bir yapısında, "terapötik açıdan etkin ve etkili miktar" terimi, bu buluşa konu olan bileşiğin, bir hücreye ya da bir dokuya ya da selüler olmayan bir biyolojik malzemeye ya da bir vasata uygulandığında FGFR4 aktivitesini en azından kısmen azaltmak ya da inhibe etmek için etkin ve etkili miktarına atıf yapmaktadır.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "denek" terimi bir hayvana atıf yapmaktadır. Normalde, hayvan, bir memelidir. Bir denek, ayrıca, örneğin, primatlar (örneğin, insanlar, erkek veya kadın), inekler, koyunlar, keçiler, atlar, köpekler, kediler, tavşanlar, sıçanlar, fareler, balık, kuşlar ve benzerlerine atıf yapmaktadır. Buluşun belirli yapılarında, denek bir primattır. Bu buluşun yine başka yapılarında, denek bir insandır.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, "inhibe etmek", "inhibisyon" ya da "inhibe etme" sözcükleri, belirli bir durumun, semptomun ya da bozukluğun veya hastalığın azaltılması veya baskılanmasına ya da biyolojik aktivitenin veya prosesin tabançizgisi aktivitesinde anlamlı

ve önemli bir azalmaya atıf yapmaktadır.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, herhangi bir hastalıkla veya bozuklukla ilgili olarak kullanılan "tedavi etmek", "tedavi etme" ya da
 5 "tedavi" terimleri, bu buluşun bir yapısında, hastalığı ya da bozukluğu iyileştirmeye (yani, hastalığın ya da onun klinik semptomlarından en azından birinin gelişimini yavaşlatma ya da durdurma ya da azaltma) atıf yapmaktadır. Bu buluşun başka bir yapısında, "tedavi etmek", "tedavi etme" ya da "tedavi" terimleri, hastanın fark edemedikleri de
 10 dahil olmak üzere en az bir fiziksel parametreyi hafifletme ya da iyileştirmeye atıf yapmaktadır. Bu buluşun yine başka bir yapısında, "tedavi etmek", "tedavi etme" ya da "tedavi" terimleri, hastalığın ya da bozukluğun fiziksel olarak (örneğin, fark edilemeyen bir semptomun stabilizasyonu), fizyolojik olarak (örneğin, bir fiziksel parametrenin
 15 stabilizasyonu) ya da her iki şekilde modüle edilmesine atıf yapmaktadır. Bu buluşun yine başka bir yapısında, "tedavi etmek", "tedavi etme" ya da "tedavi" terimleri, hastalığın ya da bozukluğun başlamasının veya gelişmesinin veya progresyonunun önlenmesine ya da geciktirilmesine atıf yapmaktadır.

20

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, bir denek, bir tedaviden biyolojik olarak, tıbbi olarak ya da yaşam kalitesi açısından fayda sağlıyorsa, bu deneğin böyle bir tedaviye "ihtiyacı olduğu" söylenir.

25 Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, bu buluş bağlamında (özellikle de istemler bağlamında) kullanılan "bir", "bu", "o" ve benzeri sözcükler, burada aksi belirtilmedikçe ya da bağlamla açıkça çelişmedikçe hem tekil hem de çoğul anlamları kapsayacak şekilde

yorumlanmalıdır.

Burada tarif edilen yöntemlerin hepsi, burada aksi belirtilmedikçe ya da bağlamla açıkça çelişmedikçe, uygun herhangi bir sırayla gerçekleştirilebilir.

- 5 Burada verilen örneklerin veya örnek vermek için kullanılan sözcüklerin (örneğin, "gibi") hepsi sadece buluşun daha iyi aydınlatılmasını amaçlamakta olup, başka şekilde talep edilen buluşun kapsamı konusunda herhangi bir sınırlama getirmemektedir.

- Bu buluşa konu olan bileşik(ler)in herhangi bir asimetric atomu
 10 (örneğin, karbon ya da benzeri), rasemik ya da enantiomerik olarak zenginleştirilmiş, örneğin (R)-, (S)- ya da (R,S)- konfigürasyonunda bulunabilirler. Buluşun belirli yapılarında, her bir asimetric atom, (R)- ya da (S)- konfigürasyonunda en az %50 oranında enantiomerik fazlalığa, en az %60 oranında enantiomerik fazlalığa, en az %70
 15 oranında enantiomerik fazlalığa, en az %80 oranında enantiomerik fazlalığa, en az %90 oranında enantiomerik fazlalığa, en az %95 oranında enantiomerik fazlalığa ya da en az %99 oranında enantiomerik fazlalığa sahiptir. Doymamış çift bağlar bulunan atomlarda sübstitüentler, eğer mümkünse, cis- (Z)- ya da trans- (E)-
 20 formunda bulunabilir.

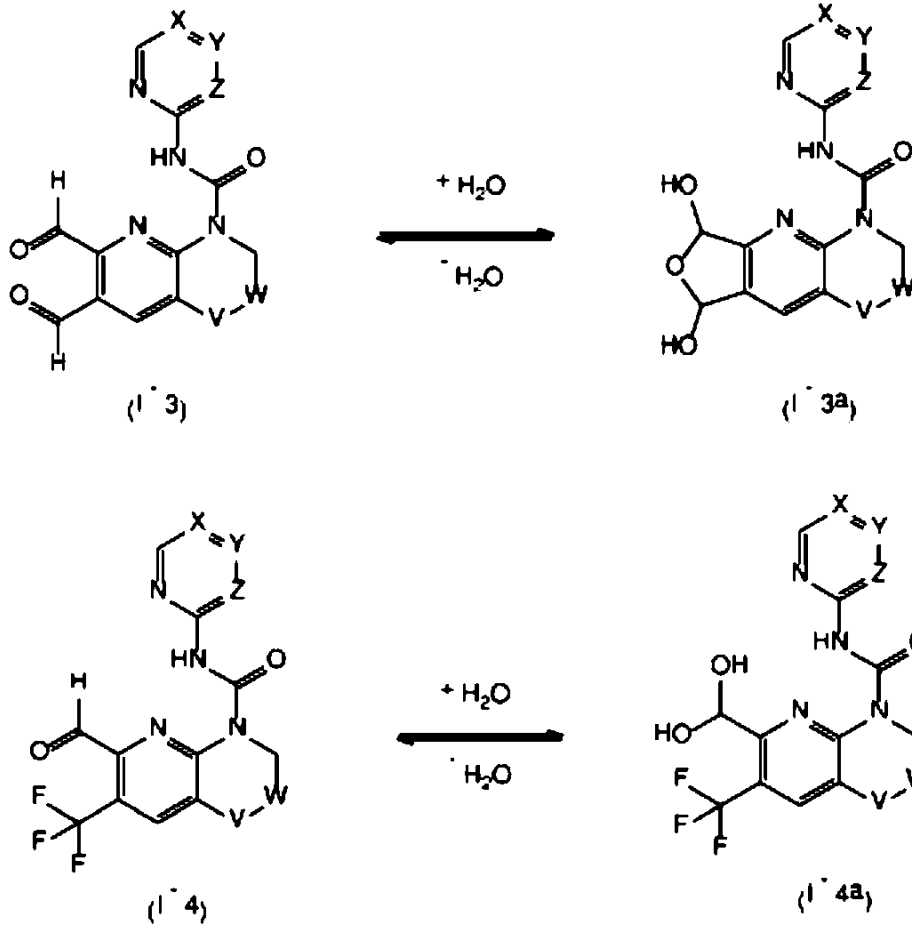
- Bu doğrultuda, bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla, mevcut buluş konusu bir bileşik, olası izomerler, rotamerler, atropizomerler, tautomerlerden biri ya da bunların karışımları formunda, örneğin büyük ölçüde saf geometrik (cis veya trans) izomerler,
 25 diastereomerler, optik izomerler (antipodlar), rasematlar ya da bunların karışımları olarak bulunabilir.

Elde edilen izomer karışımları, örneğin kromatografi ve/veya

fraksiyonel kristalizasyon yoluyla bileşenlerin fizikokimyasal farklılıkları temelinde saf ya da büyük ölçüde saf geometrik veya optik izomerler, diastereomerler, rasematlara ayrılabilir.

- Nihai ürünler ya da ara ürünlerin nihai rasematları, bilinen yöntemlerle, örneğin optik olarak aktif bir asit ya da bazla elde edilen diastereomerik tuzlarının ayrılması ve optik olarak aktif asidik ya da bazik bileşiğin serbest bırakılması suretiyle optik antipodlarına ayrıştırılabilir. Daha somut ifade etmek gerekirse, bir bazik moietye, örneğin, tartarik asit, dibenzoil tartarik asit, diasetil tartarik asit, di-O,O'-p-toluoil tartarik asit, mandelik asit, malik asit ya da kamfor-10-sülfonik asit gibi optik olarak aktif bir asitle oluşturulan bir tuzun fraksiyonel kristalizasyonu yoluyla, bu buluşa konu olan bileşikler, optik antipodlarına ayırtırmak için kullanılabilir. Rasemik ürünler, ayrıca, bir kiral adsorban kullanılarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) gibi kiral kromatografi yöntemiyle de ayrıştırılabilir. Ek olarak, bu buluşa konu olan bileşikler ve onların tuzları, hidratları formunda da elde edilebilir ya da kristalizasyonları için kullanılan başka çözücüler de kapsayabilir. Bu buluşa konu olan bileşikler, doğal olarak veya tasarımları yoluyla, farmasötik açıdan kabul edilebilir çözücülerle (su dahil) solvatlar oluşturabilirler; bundan dolayı, bu buluşun hem solvatlanmış hem de solvatlanmamış formları kapsaması hedeflenir. "Solvat" terimi, bu buluşa konu olan bir bileşiğin (farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları da dahil) bir veya daha fazla çözücü molekülüyle oluşturduğu bir moleküler komplekse atıf yapmaktadır. Bu çözücü molekülleri, farmasötik sektöründe yaygın kullanılan ve alıcı için zararsız olduğu bilinen örneğin su, etanol ve benzeri gibi moleküllerdir. "Hidrat" terimi, çözücü molekülünün su olduğu komplekse atıf yapmaktadır.

Buluş konusu bileşiklerin solvatlarının örnekleri aşağıda gösterilmektedir (bileşikler (1-3a) (I-4a)).

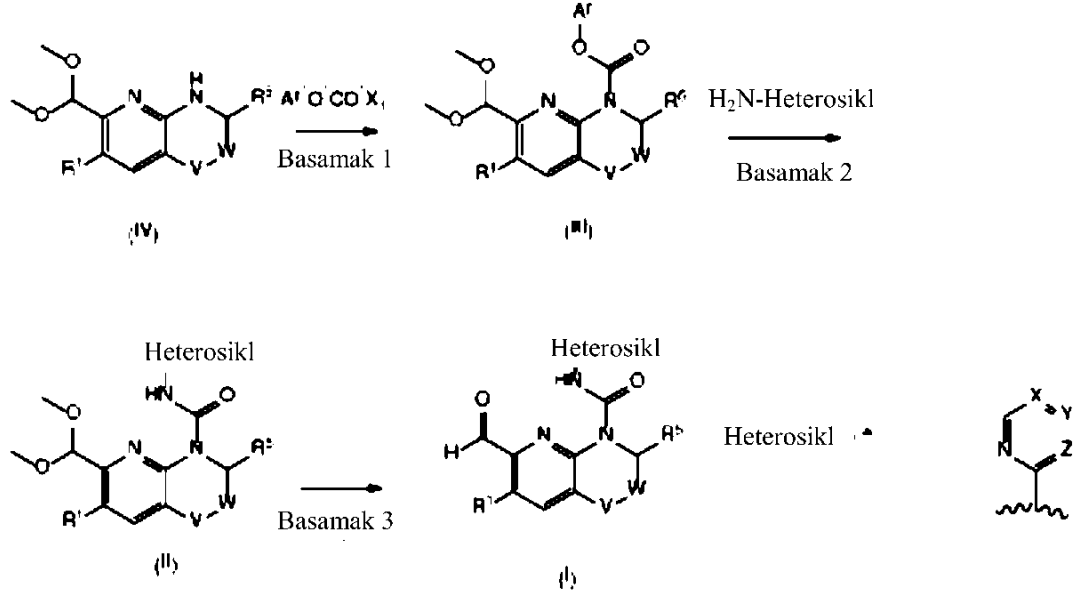


- 5 Sonuçta, formül (1 - 3) ve (I - 4) ile temsil edilen bileşikler ve onların solvatları (1 - 3a) ve (I - 4a) da - ki burada, V, W, X, Y ve Z simgeleri bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle ilişkili olarak tanımlandığı gibidir - bu buluşun bir parçasını oluşturmaktadır.

- Solvatların varlığı, sektörde bilgi ve beceri sahibi bir kişi tarafından
- 10 örneğin NMR gibi araçlarla belirlenebilir. Bu buluşa konu olan bileşikler ve onların tuzları, hidratları ve solvatları, doğal olarak veya tasarımları yoluyla polimorflar oluşturabilirler.

Normalde, formül (I) ile temsil edilen bileşikler, aşağıda sunulan Şemalara göre hazırlanabilir.

Şema 1



- 5 Basamak 1: Formül (IV) ile temsil edilen bir bileşik - burada, R¹, R⁵, V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - örneğin bir tetrahidronaftiridin ya da ilişkili analogları, örneğin fenil kloroformat ya da difenil karbonat gibi bir açılme ajanıyla (Ar-O-CO-X₁, burada X₁ simgesi bir ayrılma grubudur) aktive edilerek formül (III) ile temsil edilen bir aril karbamat bileşiği elde edilir. Uygun aril gruplarına (Ar) örnek olarak fenil, para-nitrofenil, 4-florofenil, pentaflorofenil gösterilebilir. Formül (IV) ile temsil edilen bileşiğin açillenerek formül (III) ile temsil edilen aril karbamat bileşiği hazırlanması prosesi aktivasyonlu ya da aktivasyonsuz olarak gerçekleşebilir. Uygun aktivasyona bir örnek olarak bir lityum heksametildisilazid gibi bir bazla deprotonasyon gösterilebilir.
- 10
- 15

Basamak 2: NH₂-Heterosikl - burada, X, Y, ve Z simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı

gibidir - bileşiği, formül (III) ile temsil edilen - burada R^1 , R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - arilkarbamat bileşiğinin OAr moiyetesini doğrudan doğruya ya da aktivasyonla ikame ederek formül (II) ile

5 temsil edilen bir bileşiği - burada, R^1 , R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - verir. Uygun aktivasyona bir örnek olarak, lityum heksametildisilazid gibi bir bazla deprotonasyon gösterilebilir

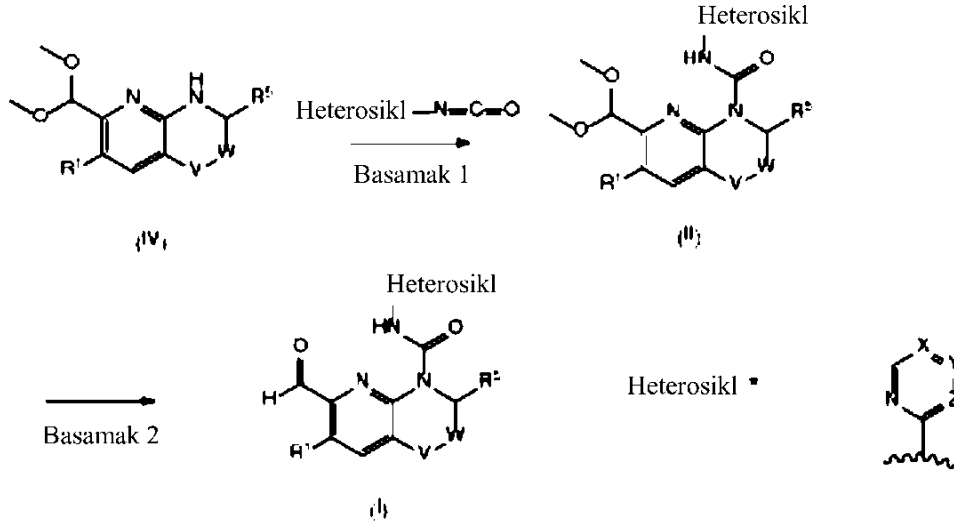
Basamak 3: Formül (II) - burada, R^1 , R^5 , V ve W simgeleri, bu

10 dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - ile temsil edilen bileşiğin asetal koruma grubu, aköz asitle işleme tâbi tutularak çıkartılır ve böylece, formül (I) ile temsil edilen bir bileşik elde edilir. Serbest bırakılan aldehidin tekabül eden aldehid bisülfite eklenme ürünü olarak yakalanması prosesi, saflaştırmayı

15 kolaylaştırmak için bir yol olarak kullanılabilir. Daha sonra, saf bisülfite eklenme ürünü örneğin flitrasyonla izole edilebilir ve ardından, bir saf formda aldehid serbest bırakılabilir. Bisülfite eklenme ürünü oluşturmak için uygun koşullara bir örnek olarak, su içinde NaHSO_3 ile işlem gösterilebilir. Bisülfite eklenme ürünlerinin koruma

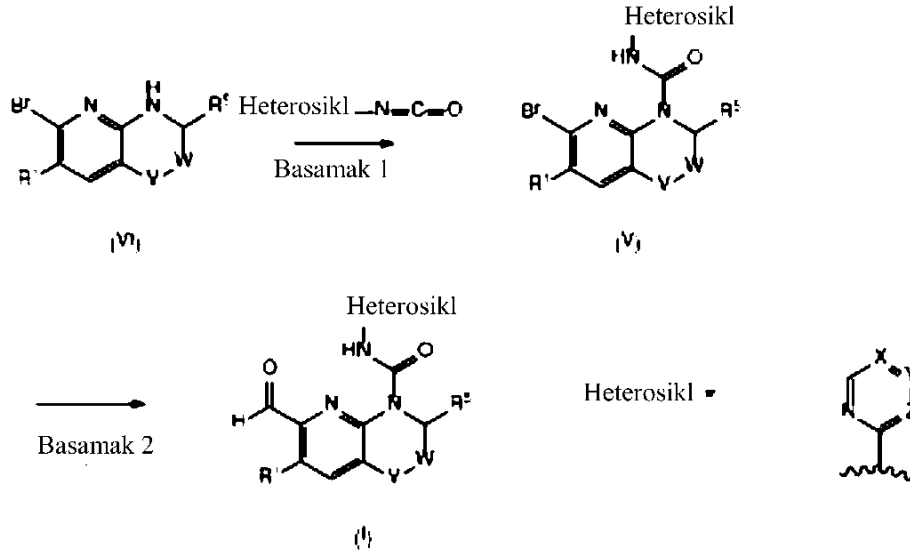
20 gruplarının uzaklaştırılarak tekrar aldehide dönüştürülmesi için uygun koşullara bir örnek olarak, aköz NaHCO_3 çözeltisiyle işlem gösterilebilir.

Şema 2



- Basamak 1: Formül (IV) ile temsil edilen bileşik - burada, R¹, R⁵, V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - örneğin, bir tetrahidronaftiridin ya da ilişkili analoglar, bir izosiyanat bileşiği (Heterosikl-N=C=O) - burada, X, Y ve Z simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - ya da in-situ ortamda izosiyanatı serbest bırakabilen bir izosiyanat eşdeğeriyle reaksiyona sokularak formül (II) ile temsil edilen bir bileşik - burada, R¹, R⁵, V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - elde edilir. Heterosikl-N=C=O hazırlamak için kullanılabilecek uygun izosiyanat prekürsörlerinin örnekleri arasında fenil karbamatlar, açıl imidazoller, açıl triazoller ve karbamoil klorürler vardır.
- Basamak 2: Formül (II) ile temsil edilen bileşğin - burada, R¹, R⁵, V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - asetal koruma grubu, aköz asitle işleme tâbi tutularak çıkartılır ve böylece, formül (I) ile temsil edilen bir bileşik elde edilir.

Şema 3

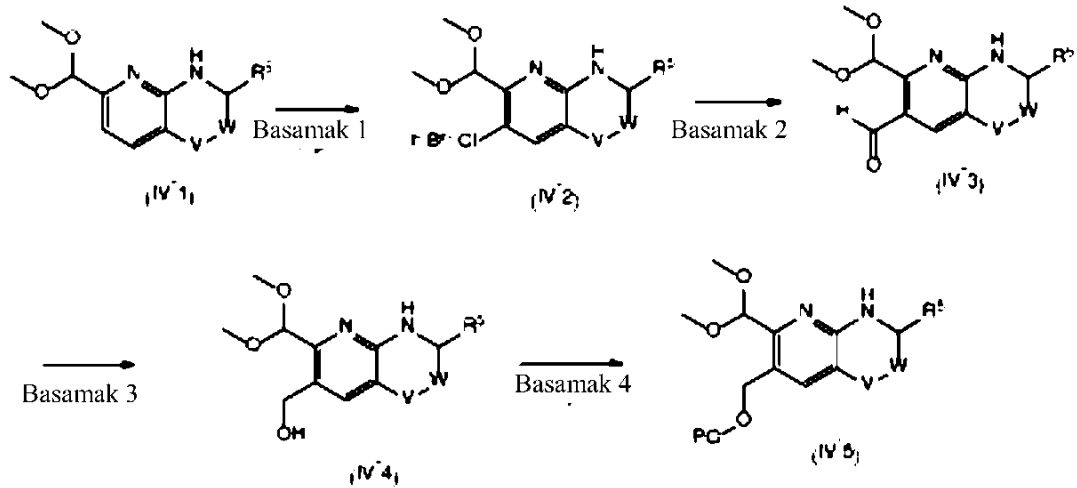


- 5 Basamak 1: Formül (VI) ile temsil edilen bir bileşik - burada, R^1 , R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - örneğin, bir tetrahidronaftiridin ya da ilişkili analogu, bir izosiyanat bileşiği (Heterosikl-N=C=O) - burada, X, Y ve Z simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle
- 10 bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - ya da in-situ ortamda izosiyanatı serbest bırakabilen bir izosiyanat eşdeğeriyle reaksiyona sokularak formül (V) ile temsil edilen bir bileşik - burada, R^1 , R^5 , V, W, X, Y ve Z simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - elde edilir. Heterosikl-N=C=O
- 15 hazırlamak için kullanılabilecek uygun izosiyanat prekürsörlerinin örnekleri arasında fenil karbamatlar, açıl imidazoller, açıl triazoller ve karbamoil klorürler vardır.

- Basamak 2: Formül V ile temsil edilen bir bileşik - burada, R^1 , R^5 , V, W, X, Y ve Z simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle
- 20 bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - bir halojen-metal değişim

reaksiyonuna tâbi tutularak bir 2-piridil organometalik ara ürün oluşturulur. Bu halojen-metal değişimini gerçekleştirmek için uygun reaktiflere örnek olarak n-bütil lityum ve tert-bütillityum gösterilebilir. Ara 2-piridil organometalik türleri, daha sonra, DMF gibi uygun bir formilleme reaktifiyle formillenerek bileşiğe 2-formil grubu sokulur ve böylece, formül (I) ile temsil edilen bir bileşik elde edilir.

Şema 4



10

3-piridil pozisyonu orto'da 2-formil grubuna sübstitüentler sokmak için kullanılan bir yaklaşım, şema 4'te ana hatlarıyla açıklanmaktadır. Basamak 1: Formül (IV-1) ile temsil edilen bir bileşiğin - burada, R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - 3-pozisyonunda bromlama, iyotlama veya klorlama prosesleri, örneğin sırasıyla N-bromosüksinimid, N-iyodosüksinimid ya da N-klorosüksinimid gibi uygun bir bromlama, iyotlama veya klorlama ajanıyla işleme tâbi tutulmasının ardından meydana gelir ve böylece, formül (IV-2) ile temsil edilen bir birleşik - burada, R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle

20

bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - elde edilir.

Basamak 2: Formül (IV-2) ile temsil edilen bileşikler - burada, R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - reaksiyona sokularak yukarıda gösterilen

5 şema 1 ve şema 2'de başlangıç malzemesi olarak kullanılabilecek formül (IV-3) ile temsil edilen bir bileşik - burada, R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - elde edilebilir. Formül (IV-3) ile temsil edilen bir bileşik, bir halojen-metal değişim reaksiyonu ve ardından,

10 basamak 2'de ana hatlarıyla açıklandığı gibi 3-metalleştirilmiş ara ürünün formillenmesi suretiyle elde edilebilir. Uygun reaktif kombinasyonları arasında n-bütil lityum ve DMF vardır.

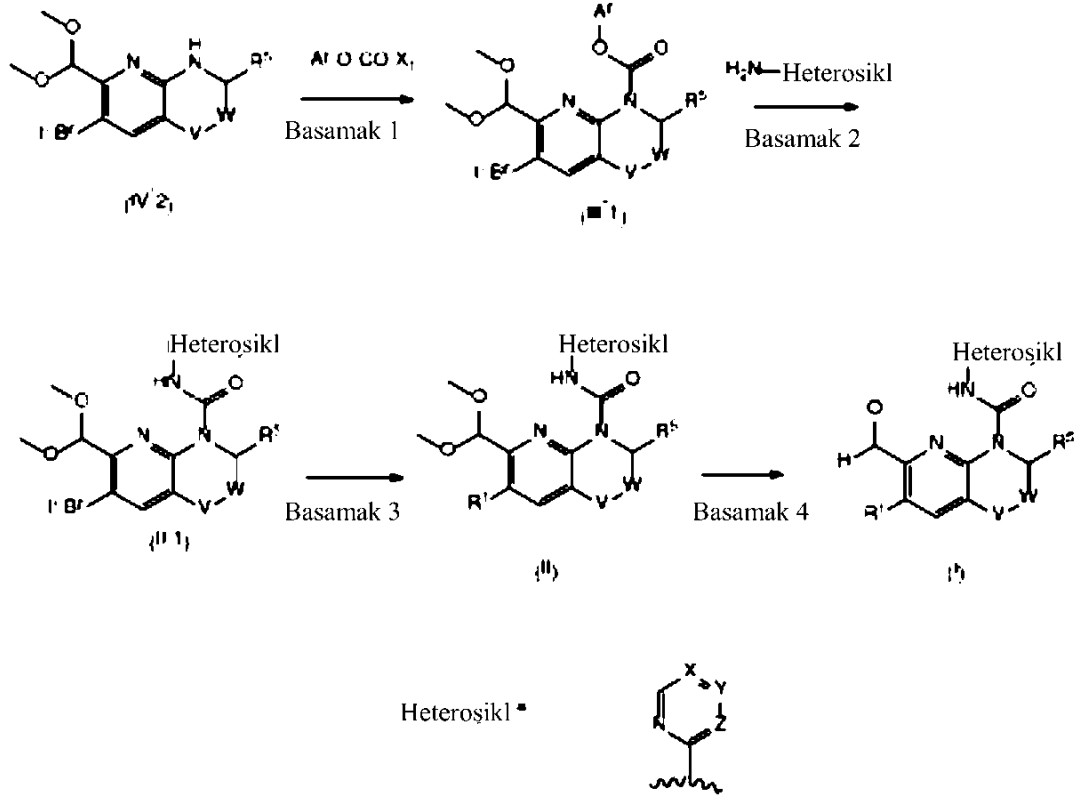
Basamak 3 ve basamak 4: Formül (IV-3) ile temsil edilen bileşik - burada, R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle

15 bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir - 3-pozisyonunda ilaveten genişletilebilir; buna bir örnek olarak, sırasıyla basamak 3 ve basamak 4'te ana hatlarıyla açıklandığı gibi, primer alkole indirgeme ve primer alkolün uygun bir koruma grubuyla (PG) korunması gösterilebilir. İndirgeme basamağı için uygun reaktifler arasında $NaBH_4$ ve B_2H_6

20 vardır ve uygun bir koruma grubu, örneğin tertbütildimetilsilil gibi bir trialkilsilil grubu olacaktır. Korunan ara ürünler (örneğin, formül (IV-5) ile temsil edilen bileşikler - burada, R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir), daha sonra kuplajlanarak şema 1 ve şema 2'te tarif edildiği

25 gibi formül (I) bileşikleri elde edilebilir.

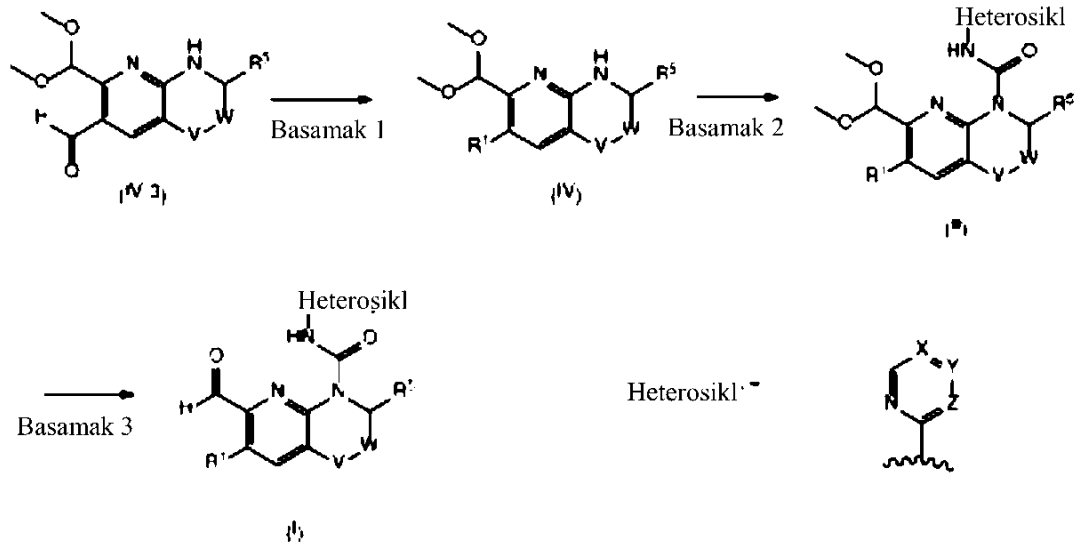
Şema 5



- 5 Şema 4'te ana hatlarıyla açıklandığı gibi 3-bromlannan ve 3-iyotlanan ara ürünler (formül (IV-2) bileşiği - burada, R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir), şema 1'de ana hatlarıyla açıklanan metodoloji izlenerek, basamak 1 ve basamak 2'de tekabül eden üre türevlerine
- 10 dönüştürülebilir. Daha sonra, 3-pozisyonu, basamak 3'te aralarında aşağıda açıklananların bulunduğu birçok yaklaşım izlenerek ilaveten genişletilebilir: halojen-metal değişimi ve bir 3-floro süstitüenti sokmak için bir elektrofilik flor kaynağıyla reaksiyon; 3-alkil ve 3-sikloalkil süstitüentleri sokmak için boronik asit türevleriyle
- 15 paladyum-katalize çapraz kuplajlama reaksiyonu; triflorometilasyon. Florlama reaksiyonu için uygun reaktif kombinasyonları arasında n-

bütil lityum ve N-floro-N-(fenilsülfonil)benzensülfonamid vardır. Paladyum-katalize çapraz kuplajlama reaksiyonları için uygun reaktif kombinasyonları arasında trimetilboroksin, bir aköz Na_2CO_3 bazlı $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizörü ya da siklopropil boronik asit, bir aköz K_3PO_4 bazlı trisikloheksilfosfin katalizörü vardır. Uygun triflorometilleme reaktifleri arasında (1,10-fenantrolin)(triflorometil)bakır(I) vardır. Daha sonra, basamak 4'te genişletilmiş 3-pozisyonlarına sahip ara ürünlerin koruma grupları uzaklaştırılabilir ve böylece, şema 1 ve şema 2'de tarif edildiği gibi formül (I) bileşikleri elde edilebilir.

Şema 6

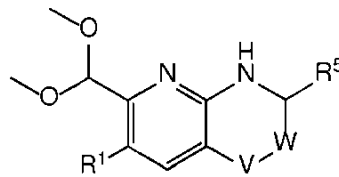


15

Şema 4'te ana hatlarıyla açıklandığı gibi 3-formillenmiş ara ürünler (formül (IV-3) bileşikleri - burada, R⁵, V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir), daha sonra, basamak 1'de aralarında aşağıda açıklananların bulunduğu birçok yaklaşım izlenerek ilaveten genişletilebilir:

deoksjenasyonla florlama sonucunda R^1 = diflorometil oluşturma; indirgeyici aminasyon sonucunda R^1 = aminometil oluşturma; burada, amino grubu primer, sekonder ya da tersiyer olabilir. R^1 simgesinin bir sekonder aminometil grubu olduğu durumlarda, bir ilave açılme reaksiyonu gerçekleştirilerek bir tersiyer amid oluşturulabilir ya da bir intramoleküler reaksiyon yoluyla, bir laktam türevi elde edilebilir. Florlama reaksiyonu için uygun reaktif kombinasyonları arasında trietilamin trihidroflorürle DAST ya da XtalFlor vardır. İndirgeyici aminasyon için uygun reaktif kombinasyonları arasında tekabül eden aminlerle ya da amino esterlerle Na(OAc)₃BH vardır. Uygun açılme reaktifleri arasında asetik anhidrit ya da bir esterin intramoleküler aminolizi vardır. Genişletilmiş 3-pozisyonlarına sahip ara ürünler (formül (IV) bileşikleri; burada, R^1 , R^5 , V ve W simgeleri, bu dokümanda bir formül (I) bileşiğiyle bağlantılı olarak tanımlandığı gibidir), daha sonra, basamak 2 ve basamak 3'te üre oluşturma ve koruma gruplarını uzaklaştırma işlemlerine tâbi tutulabilir ve böylece, şema 1 ve şema 2'de tarif edildiği gibi formül (I) bileşikleri elde edilebilir. Şema 1, 2, 4, 5 ve 6'da gösterilen bileşiklerde bulunan asetal grubu, uygun başka asetalle, örneğin 1,3-dioksolan gibi siklik asetallerle ikame edilebilir.

Bu buluşun bir yapısında, formül (IV) ile temsil edilen bir bileşik ya da onun tuzu sunulmaktadır:



(IV)

burada;

V simgesi CH₂, O, CH(OH) arasından seçilir;

W simgesi CH₂, CH₂CH₂, bağ arasından seçilir;

R¹ simgesi halojen, C₁-C₃alkil, haloC₁-C₃alkil, hidroksiC₁-C₃alkil, C₃-
5 C₆sikloalkil, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, C₁-C₃alkoksiC₁-C₃alkil,
CH₂CO₂H, C(O)H arasından seçilir;

R² simgesi C₁-C₃alkil, di(C₁-C₃alkil)aminoC₁-C₃alkil arasından seçilir;

R³ simgesi C₁-C₃alkil, C(O)C₁-C₃alkil, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-
CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃ arasından seçilir

10 ya da

R² ve R³ simgeleri, bağlandıkları N atomuyla birlikte, N, N-oksit, O
ya da S arasından seçilen bir ilave heteroatomu isteğe bağlı olarak
içeren bir doymuş 5- ya da 6-üyeli halka oluştururlar; bu halka, R⁴ ile
bir defa ya da birden fazla defa süstitüe edilebilir;

15 R⁴ simgesi bağımsız olarak C₁-C₃alkil, di(C₁-C₃alkil)amino, C(O)CH₃,
hidroksi arasından seçilir

ya da

aynı karbon atomunda bağlı iki R⁴, bağlandıkları karbon atomuyla
birlikte, N, O ya da S arasından seçilen en az bir heteroatom içeren bir

20 4-, 5- ya da 6-üyeli aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur

ya da

aynı halka atomunda bağlı iki R⁴ bir okso grubu oluşturur;

R⁵ simgesi hidrojen ya da C₁-C₃alkil arasından seçilir.

25 Bu buluşun bir ilave yapısında, aşağıda açıklananlardan oluşan
gruptan seçilen bir bileşik ya da onun tuzu sunulmaktadır:

6-kloro-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;

- 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
 (2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metanol;
 5 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid;
 7-(dimetoksimetil)-6-iyodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
 6-siklopropil-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamin;
 10 7-(dimetoksimetil)-6-(metoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
 6-(dimetoksimet-¹³C-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin;
 6-(dimetoksimet-C-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin.

- Bu buluşun başka bir yapısında, aşağıda açıklananlardan oluşan
 15 gruptan seçilen bir bileşik ya da onun tuzu sunulmaktadır:

- fenil 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat;
 fenil 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat;
 20 fenil 7-(dimetoksimetil)-6-iyodo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat;
 fenil 6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat;
 25 4-(((tert-bütildifenilsilil)oksi)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
 5-(((tert-bütildifenilsilil)oksi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-karbaldehid;

- 7-bromo-4-((tert-bütildifenilsilil)oksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
- 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on;
- 5 4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)morfolin-3-on;
- (S)-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-hidroksipirrolidin-2-on;
- (R)-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-hidroksipirrolidin-2-on;
- 10 (R)-4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-5-metilmorfolin-3-on;
- (S)-4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-5-metilmorfolin-3-on;
- 15 (S)-3-((tert-bütildimetilsilil)oksi)-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-on;
- (R)-3-((tert-bütildimetilsilil)oksi)-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-on;
- N-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-metilasetamid;
- 20 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-metilmetanamin;
- 2-(trimetilsilil)etil 4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-oksopiperazin-1-karboksilat;
- 25 (S)-3-amino-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-on;
- (R)-benzil 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-2-oksopirrolidin-3-il)karbamat;

- 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-on;
- 6-(1-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
- 5 N-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)asetamid;
- N^1 -((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)- N^2,N^2 -dimetiletan-1,2-diamin;
- N-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-
- 10 (2-(dimetilamino)etil)metansülfonamid;
- fenil 7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat;
- 4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)tiyomorfolin-3-on;
- 15 N-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-2-(dimetilamino)-N-metilasetamid;
- 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amin;
- 7-(dimetoksimetil)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-
- 20 naftiridin;
- N-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-metilmetansülfonamid;
- 2-(dimetoksimetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin;
- (S)-benzil (1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-
- 25 il)metil)-5-oksopirrolidin-3-il)karbamat;
- (R)-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-on;
- 7-(dimetoksimetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;

- fenil 7-(dimetoksimetil)-6-((2-okso-pirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat;
- (S)-6-bromo-7-(dimetoksimetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
- 5 (R)-6-bromo-7-(dimetoksimetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
- (S)-1-((2-(dimetoksimetil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on;
- 1-((5-((tert-bütildifenilsilil)oksi)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-
- 10 tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on;
- 5-((tert-bütildifenilsilil)oksi)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid;
- 6-bromo-4-((tert-bütildifenilsilil)oksi)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin ; 6-(1,3-dioksolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-
- 15 pirrolo[2,3-b]piridin;
- 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3,3,4-trimetilpiperazin-2-on;
- fenil 7-(dimetoksimetil)-6-metoksi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat;
- 20 7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
- Fenil 7-(dimetoksimetil)-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat;
- 7-(dimetoksimetil)-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-
- 25 1,8-naftiridin ;
- 7-(dimetoksimetil)-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
- 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-3-

- metilpirrolidin-2-on;
- 4-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)morfolin-3-on;
- 3-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oksazolidin-2-on;
- 5 7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahydrofuran-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin;
- tert-bütül 4-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)piperidine-1-karboksilat;
- 10 7-(dimetoksimetil)-6-(1-(oksetan-3-il)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin ve
- 6-(1-(2,2-difloroetil)piperidin-4-il)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.
- 15 Bir ilave özelliğinde, bu buluş, formül (I) ile temsil edilen bir bileşiği serbest formda ya da farmasötik açıdan kabul edilebilir tuz formunda hazırlama amacına yönelik olan ve aşağıda açıklanan basamaklardan oluşan bir prosesle ilgilidir:
- 20 a) burada tarif edildiği gibi olan bir formül (IV) bileşiğini, uygun bir reaktif kullanarak burada tarif edildiği gibi olan bir formül (III) bileşiğine dönüştürme;
- b) burada tarif edildiği gibi olan ve basamak a)'da elde edilen
- 25 formül (III) bileşiğini uygun bir amin bileşiğiyle kuplajlayarak burada tarif edildiği gibi olan bir formül (II) bileşiği elde etme;
- c) burada tarif edildiği gibi olan ve basamak b)'de elde edilen formül (II) bileşiğinin koruma gruplarını uzaklaştırarak bir

formül (I) bileşiği elde etme;

d) bu yolla elde edilen bir formül (I) bileşiğini serbest formda ya da farmasötik açıdan kabul edilebilir tuz formunda geri kazanma.

5

Bir ilave özelliğinde, bu buluş, formül (I) ile temsil edilen bir bileşiği serbest formda ya da farmasötik açıdan kabul edilebilir tuz formunda hazırlama amacına yönelik olan ve aşağıda açıklanan basamaklardan oluşan bir prosesle ilgilidir:

10

a) burada tarif edildiği gibi olan bir formül (IV) bileşiğini uygun bir izosiyanat bileşiğiyle kuplajlayarak burada tarif edildiği gibi olan bir formül (II) bileşiği elde etme;

15

b) burada tarif edildiği gibi ve basamak a)'da elde edilen olan bir formül (II) bileşiğinin koruma gruplarını uzaklaştırarak bir formül (I) bileşiği elde etme;

c) bu yolla elde edilen formül (I) bileşiğini serbest formda ya da farmasötik açıdan kabul edilebilir tuz formunda geri kazanma.

20

Burada tarif edildiği gibi olan formül (II), (III), (IV), (V) ve (VI) bileşikleri, buluş konusu bileşikleri, örneğin Formül (I) bileşiklerini hazırlama prosesinde kullanılabilir. Sonuç olarak, bir özelliğinde, bu buluş, formül (II), (III), (IV), (V) ya da (VI) ile temsil edilen bir bileşikle ya da onun tuzlarıyla ilgilidir. Başka bir özelliğinde, bu buluş, formül (I) ile temsil edilen bir bileşiğin üretim prosesinde formül (II), (III), (IV), (V) ya da (VI) ile temsil edilen bir bileşin ya da onun tuzlarının kullanılmasıyla ilgilidir.

25

Bu buluş, ek olarak, herhangi bir aşamada elde edilebilecek bir ara ürünün başlangıç malzemesi olarak kullanıldığı ve geriye kalan basamakların gerçekleştirildiği ya da başlangıç malzemelerinin in situ ortamda reaksiyon koşulları altında oluşturulduğu ya da reaksiyon bileşenlerinin tuzlar formunda ya da optik olarak saf malzeme formunda kullanıldığı bu proseslerin varyantlarını da kapsar. Buluş konusu bileşikler ve ara ürünler, ayrıca, sektörde bilgi ve beceri sahibi kişilerin genellikle bildikleri yöntemlere göre birbirlerine dönüştürülebilirler.

10

Yine başka bir özelliğinde, bu buluş, mevcut buluşa konu olan bir bileşik ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu ve farmasötik açıdan kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren bir farmasötik bileşim sunar. Bir ilave yapısında, bileşim, örneğin burada tarif edilenler gibi en az iki adet farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı içerir. Bu buluşun amaçları doğrultusunda, aksi belirtilmedikçe, solvatlar ve hidratlar genellikle düşünülen bileşimlerdir. Tercihen, farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcılar sterildir. Farmasötik bileşim, örneğin oral uygulama, parenteral uygulama ve rektal uygulama ve benzeri gibi belirli uygulama yolları için formüle edilebilir. Ek olarak, bu buluşa konu olan farmasötik bileşimler, katı formda (sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın kapsüller, tabletler, haplar, granüller, tozlar ya da supozituarlar da dahil) ya da sıvı formda (sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın çözeltiler, süspansiyonlar ya da emülsiyonlar da dahil) hazırlanabilir. Farmasötik bileşimler, örneğin sterilizasyon gibi geleneksel farmasötik işlemlere tâbi tutulabilir ve/veya geleneksel inert seyrelticiler, kaydırıcı ajanlar ya da tamponlama ajanları ve yanı sıra, adjuvantlar, örneğin koruyucular,

25

stabilizörler, ıslatma ajanları, emülsifiye ediciler ve tamponlar ve benzerlerini içerebilir.

Normalde, farmasötik bileşimler, aşağıda açıklananların biri veya daha fazlasıyla birlikte etkin maddeyi içeren tabletler ya da jelatin

5 kapsüllerdir:

- a) seyrelticiler, örneğin laktoz, dekstroza, sukroza, mannitol, sorbitol, selüloz ve/veya glisin;
- b) kaydırıcılar, örneğin silika, talkum, stearik asit, onun
10 magnezyum veya kalsiyum tuzu ve/veya polietilenglikol;
- c) bağlayıcılar, örneğin magnezyum alüminyum silikat, nişasta macunu, jelatin, tragakant, metilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz ve/veya polivinilpirrolidon;
- d) dağıtıcılar, örneğin nişastalar, agar, aljinik asit ya da onun
15 sodyum tuzu ya da efervesan karışımlar ve
- e) absorbanlar, renklendiriciler, aromalar ve tatlandırıcılar.

Bu buluşun bir yapısında, farmasötik bileşimler, yalnızca etkin maddeden oluşan kapsüllerdir. Tabletler, sektörde bilinen yöntemlere
20 göre film kaplı ya da enterik kaplı olabilir.

Oral uygulama için uygun bileşimler; tabletler, pastiller, aköz veya yağlı süspansiyonlar, süspanse olabilen tozlar veya granüller, emülsiyonlar, sert veya yumuşak kapsüller ya da şuruplar veya eliksirler, çözeltiler ya da katı dispersiyon formunda, etkili miktarda
25 bir buluş konusu bileşik içerir.

Oral kullanılması amaçlanan bileşimler, farmasötik bileşimlerin üretilmesi konusunda sektörde bilinen herhangi bir yöntemle göre hazırlanırlar ve bu tür bileşimler, farmasötik açıdan hoş ve lezzetli

preparatlar sağlamak amacıyla, tatlandırıcı ajanlar, aroma verici ajanlar, renklendirici ajanlar ve koruyucu ajanlardan oluşan gruptan seçilmiş bir veya daha fazla ajan içerebilirler. Tabletler, tablet üretimi için uygun, toksik olmayan farmasötik açıdan kabul edilebilir

5 yardımcı maddelerle karışım halinde etkin madde içerebilirler. Örneğin, bu yardımcı maddeler; kalsiyum karbonat, sodyum karbonat, laktoz, kalsiyum fosfat veya sodyum fosfat gibi inert seyrelticiler; örneğin mısır nişastası ya da alginik asit gibi granüle edici ve dağıtma ajanları; örneğin nişasta, jelatin veya akasya gibi bağlama ajanları ve

10 ayrıca, örneğin magnezyum stearat, stearik asit veya talk gibi kayganlaştırıcı ajanlardır. Bu tabletler kaplanmamış olabileceği gibi, gastrointestinal kanalda dağılmasını ve absorbe olmasını geciktirmek amacıyla bilinen teknikler kullanılarak kaplanabilir ve bu yolla, daha uzun bir süre boyunca sürekli bir etki sağlar. Örneğin, gliseril

15 monostearat veya gliseril distearat gibi bir geciktirici malzeme kullanılabilir. Oral kullanıma yönelik formülasyonlar, etkin maddenin örneğin kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat veya kaolin gibi bir inert katı seyrelticiyle karıştırıldığı sert jelatin kapsüller halinde ya da etkin maddenin suyla veya örneğin yerfıstığı yağı, sıvı parafin veya

20 zeytinyağı gibi bir yağ vasatıyla karıştırıldığı yumuşak jelatin kapsüller olarak sunulabilirler. Belirli enjekte edilebilir bileşimler, aköz izotonik çözeltiler veya süspansiyonlardır ve ayrıca, supozituarların yağ emülsiyonları veya süspansiyonlarından hazırlanması avantajlıdır. Bahsi geçen bileşimler,

25 sterilize edilebilirler ve/veya örneğin koruyucu, stabilize edici, ıslatıcı veya emülsifiye edici ajanlar, çözelti promotorları, ozmotik basıncı regüle eden tuzlar ve/veya tamponlar gibi adjuvanlar içerir. Buna ek olarak, terapötik açıdan değerli diğer maddeleri de içerebilirler. Bahsi

- geçen bileşimler, sırasıyla, geleneksel karıştırma, granüle etme veya kaplama yöntemlerine göre hazırlanırlar ve yaklaşık etkin maddenin %0,1-75'ini ya da yaklaşık %1-50'sini içerirler. Transdermal uygulama için uygun bileşimler, etkili miktarda buluş
- 5 konusu bir bileşik ve uygun bir taşıyıcı içerirler. Transdermal uygulama için uygun taşıyıcılar, maddenin konakçının derisinden geçmesine yardımcı olmak için absorbe edilebilir farmakolojik açıdan kabul edilebilir çözücüler içerirler. Örneğin, transdermal cihazlar; bir arka elemandan, bileşiği ve isteğe bağlı olarak, taşıyıcıları içeren bir
- 10 rezervuardan, isteğe bağlı olarak, bileşiği konakçının derisine uzatılmış bir süre boyunca kontrollü ve önceden belirlenmiş bir hızda uygulamak için bir hız kontrol edici bariyerden ve ayrıca, cihazı deriye karşı koruyacak bir araçtan oluşan bir bandaj formundadırlar.
- 15 Örneğin deri ve gözlere topikal uygulama için uygun bileşimler, örneğin aerosol veya benzeri yoluyla uygulamaya yönelik aköz çözeltileri, süspansiyonları, merhemleri, kremleri, jelleri veya püskürtülebilir formülasyonları içerirler. Bu tür topikal uygulama sistemleri, özellikle de, örneğin deri kanseri tedavisine yönelik,
- 20 örneğin güneş kremlerinde, losyonlarda, spreylerde ve benzerlerinde profilaktik kullanıma yönelik dermal uygulama için uygun olacaktır. Dolayısıyla, bu sistemler, sektörde iyi bilinen kozmetikler ve formülasyonlar da dâhil olmak üzere, topikal uygulamalar için özellikle uygundur. Bu tür sistemler; çözündürücüler, stabilize
- 25 ediciler, tonisite artırıcı ajanlar, tamponlar ve koruyucular içerebilirler. Bu patent başvurusunda kullanıldığı haliyle, bir topikal uygulama, bir inhalasyon veya bir intranazal uygulamayla ilgili de olabilir. Bir kuru toz inhalerinden bir kuru toz formunda (örneğin laktozla kuru harman

gibi bir karışım olarak tek başına ya da örneğin fosfolipidlerle birlikte bir karıştırılmış bileşen partikülü) ya da uygun bir propelan kullanılarak ya da kullanılmadan, bir basınçlı kap, pompa, spre, atomizer veya nebulizörden bir aerosol spre formunda uygun şekilde uygulanabilirler. Formül (I)'e konu olan, serbest formda ya da 5 farmasötik açıdan kabul edilebilir tuz formunda bulunan bileşikler, örneğin örneklerde sunulan in vitro testlerde de gösterildiği üzere, örneğin FGFR4 modüle edici özellikler gibi değerli farmakolojik özellikler gösterirler ve dolayısıyla, tedavi için ya da örneğin araç 10 bileşikler gibi araştırma kimyasal maddeleri olarak kullanmak için endikedirler.

Bu buluşa konu olan bileşiklerin bu patent başvurusunda tarif edilen biyolojik eseylerde iyi potens göstermeleri özellikle ilginçtir. Bu 15 buluşun başka bir özelliğinde, bu bileşikler, uygun bir emniyet profiline sahiptirler. Bu buluşun daha başka bir özelliğinde, bu bileşikler, uygun farmakokinetik özelliklere sahiptirler. Ayrıca, ideal ilaç adayı, stabil olan, higroskopik olmayan ve kolayca formüle edilebilen bir formda olacaktır. Bu buluşa konu olan bileşikler, diğer 20 reseptörlerden ziyade FGFR4 için, özellikle de, örneğin FGFR1, FGFR2 ve FGFR3 gibi diğer FGF reseptörlerinden ziyade FGFR4 için selektiftir. Dolayısıyla, mevcut buluş, selektif FGFR4 inhibitörleri olan bileşiklerle ilgilidir.

25 Formül (I)'e konu olan, serbest formda ya da farmasötik açıdan kabul edilebilir tuz formunda bulunan bileşikler, FGFR4 inhibitörleri olarak sergiledikleri aktivite de göz önünde bulundurulduğunda, FGFR4 proteinleri aktivitesinin aracılık ettiği, örneğin kanser gibi hastalık

durumlarının ve/veya FGFR4 inhibisyonuna cevap veren (özellikle de, terapötik açıdan faydalı bir şekilde cevap vermeyi ifade etmektedir) durumların, özellikle de bu patent başvurusunda aşağıda bahsedilen bir hastalık veya bozukluğun tedavisinde kullanmak için faydalıdır.

- 5 Bu buluşa konu olan bileşikler, kanser tedavisinde kullanmak için faydalı olabilir. Bu buluşa konu olan bileşikler, özellikle de, karaciğer kanseri, meme kanseri, glioblastom, prostat kanseri, rabdomiyosarkom, gastrik kanser, yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, kolon kanserinden seçilmiş bir endikasyonun tedavisinde kullanmak
- 10 için faydalı olabilir.

Bu buluşa konu olan bileşikler, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak için de faydalı olabilir.

- Bu buluşa konu olan bileşikler, karakterize edici özelliği pozitif KLB
- 15 (beta-kloto) ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak için de faydalı olabilir.

Bu buluşa konu olan bileşikler, karakterize edici özelliği pozitif FGF19 ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak için de faydalı olabilir.

- 20 Bu buluşa konu olan bileşikler, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve pozitif KLB ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak için de faydalı olabilir.

- Bu buluşa konu olan bileşikler, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve pozitif FGF19 ekspresyonu olan katı malignitelerin
- 25 tedavisinde kullanmak için de faydalı olabilir.

Bu buluşa konu olan bileşikler, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4, pozitif KLB ve pozitif FGF19 ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak için de faydalı olabilir.

Yukarıda tarif edildiği üzere, FGFR4, KLB ve/veya FGF19’de gözlemlenen herhangi bir pozitif ekspresyon, sektörde bilgi ve beceri sahibi kişilerin bildikleri, örneğin RT-qPCR, Western blotlama, ELISA, immünohistokimya gibi yöntemlerle değerlendirilebilir.

- 5 Dolayısıyla, başka bir yapı olarak, mevcut buluş, tedavide kullanma amacına yönelik formül (I)’e konu olan bir bileşiği ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu sunar. Bu buluşun başka bir yapısında, bu tedavi, FGFR4 inhibisyonu ile tedavi edilebilen bir hastalıktan seçilir. Bu buluşun başka bir yapısında, bu hastalık, 10 yukarıda bahsedilen listeden seçilir ve bu hastalığın karaciğer kanseri olması uygundur.

- Dolayısıyla, başka bir yapı olarak, mevcut buluş, tedavide kullanma amacına yönelik formül (I)’e konu olan bir bileşiği ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu sunar. Bu buluşun başka 15 bir yapısında, bu tedavi, FGFR4 inhibisyonu ile tedavi edilebilecek bir hastalığa yöneliktir. Bu buluşun başka bir yapısında, bu hastalık, yukarıda bahsedilen listeden seçilir ve bu hastalığın karaciğer kanseri olması uygundur.

- Başka bir özelliğinde, bu buluş açıklaması, FGFR4 inhibisyonu ile 20 tedavi edilen bir hastalığı tedavi etmeye yönelik olan ve formül (I)’e konu olan bir bileşiğin ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun terapötik açıdan kabul edilebilir miktarda uygulanmasından oluşan bir yöntemle ilgilidir. Başka bir özelliğinde, bu hastalık, yukarıda bahsedilen listeden seçilir ve bu hastalığın 25 karaciğer kanseri olması uygundur.

Mevcut buluşun bir yapısında, N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karaciğer kanserinin tedavisinde

kullanmak amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun başka bir yapısında, N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu
5 olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Mevcut buluşun başka bir yapısında, N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karaciğer
10 kanserinin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun başka bir yapısında, N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan katı malignitelerin
15 tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir yapısında, N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karaciğer kanserinin tedavisinde kullanmak
20 amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun başka bir yapısında, N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde
25 kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir yapısında, (R)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul

edilebilir bir tuzu, karaciğer kanserinin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun başka bir yapısında, (R)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da

5 onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir yapısında, (S)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-

10 naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karaciğer kanserinin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun başka bir yapısında, (S)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da

15 onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir yapısında, N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-

20 naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karaciğer kanserinin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun başka bir yapısında, N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik

25 açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir yapısında, N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-

((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu,
 karaciğer kanserinin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır.
 Mevcut buluşun başka bir yapısında, N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-
 5 formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu,
 karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan
 katı malignitelerin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir yapısında, N-(5-siyano-4-((2-
 10 metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-
 1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul
 edilebilir bir tuzu, karaciğer kanserinin tedavisinde kullanmak
 amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun başka bir yapısında, N-(5-
 siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
 15 (hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid ya da
 onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karakterize edici
 özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan katı malignitelerin
 tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir yapısında, N-(5-siyano-4-((2-
 20 metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-
 1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun
 farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karaciğer kanserinin
 tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun
 başka bir yapısında, N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-
 25 7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-
 naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul
 edilebilir bir tuzu, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB
 ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak amacıyla

sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir yapısında, N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karaciğer kanserinin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun başka bir yapısında, N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir yapısında, N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karaciğer kanserinin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun başka bir yapısında, N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir yapısında, (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karaciğer kanserinin tedavisinde kullanmak amacıyla sunulmaktadır. Mevcut buluşun başka bir yapısında, (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-

il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-
 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ya da onun farmasötik
 açıdan kabul edilebilir bir tuzu, karakterize edici özelliği pozitif
 FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan katı malignitelerin tedavisinde
 5 kullanmak amacıyla sunulmaktadır.

Karakterize edici özelliği pozitif FGFR4 ve KLB ekspresyonu olan
 katı maligniteler, örneğin karaciğer kanserini içermektedir.

Mevcut buluşa konu olan farmasötik bileşim veya kombinasyon,
 yaklaşık 50-70 kg ağırlığında bir denek için yaklaşık 1-1000 mg etkin
 10 madde(ler) ya da yaklaşık 1-500 mg ya da yaklaşık 1-250 mg ya da
 yaklaşık 1-150 mg ya da yaklaşık 0,5-100 mg ya da yaklaşık 1-50 mg
 etkin maddelerden oluşan bir birim dozaj formunda olabilir. Bir
 bileşiğin, farmasötik bileşimin ya da onlardan oluşan
 kombinasyonların terapötik açıdan etkili dozajı; denneğin türüne, vücut
 15 ağırlığına, yaşına ve bireysel sağlık durumu, bozukluğu veya
 hastalığına ya da tedavi edilen tüm bu unsurların şiddetine bağlıdır.
 Olağan düzeyde bilgi ve beceriye sahip bir doktor, klinisyen veya
 veteriner, etkin maddelerden her birinin, bozukluk veya hastalığın
 ilerlemesini önlemek, iyileştirmek veya inhibe etmek için gerekli olan
 20 etkili miktarını kolayca tespit edebilecektir.

Yukarıda bahsi geçen dozaj özellikleri, örneğin fareler, sıçanlar,
 köpekler, maymunlar gibi memelileri ya da onların izole edilmiş
 organları, dokuları ve preparatlarını faydalı şekilde kullanan in
 25 vitro ve in vivo testlerde gösterilebilir niteliktedirler. Mevcut buluşa
 konu olan bileşikler, örneğin aköz çözeltiler gibi çözeltiler formunda
 in vitro ortamda ve örneğin bir süspansiyon olarak veya aköz çözelti
 içinde enteral yoldan, parenteral yoldan ya da en avantajlısı intravenöz

yoldan in vivo ortamda uygulanabilirler. İn vitro dozaj, yaklaşık 10^{-3} molar ve 10^{-9} molar konsantrasyonlar arasında değişebilir. İn vivo ortamda terapötik açıdan etkili bir miktar, uygulama yoluna bağlı olarak, yaklaşık 0,1-500 mg/kg arasında ya da yaklaşık 1-100 mg/kg arasında değişiklik gösterebilir.

Mevcut buluşa göre bir bileşiğin etkinliği, Örnekler bölümünde tarif edilen in vitro yöntemlerle değerlendirilebilir.

Mevcut buluşa konu olan bileşik, bir veya daha fazla diğer terapötik ajanla eşzamanlı uygulanabileceği gibi, onlardan önce veya sonra da uygulanabilir. Mevcut buluşa konu olan bileşikler, aynı ya da farklı bir uygulama yolu kullanılarak ayrı ayrı uygulanabileceği gibi, aynı farmasötik bileşim içerisinde başka ajanlar olarak da kullanılabilirler. Örneğin, bir terapötik ajan, bir hastaya buluş konusu bir bileşik ile kombinasyon halinde uygulandığında terapötik açıdan aktif olan ya da terapötik aktiviteyi artıran bir kimyasal bileşik, peptid, antikor, antikor fragmanı ya da nükleik asittir. Dolayısıyla, bir yapısında, bu buluş, terapötik açıdan etkili miktarda formül (I)'e konu olan bir bileşik veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzundan ya da bir veya daha fazla terapötik açıdan aktif ajandan oluşan bir kombinasyon sağlar.

Bir yapısında, bu buluş, tedavide eşzamanlı, ayrı ayrı veya ardışık olarak kullanmaya yönelik bir kombine preparat halinde formül (I)'e konu olan bir bileşikten ve en az bir adet başka terapötik ajandan oluşan bir ürün sağlar. Bir yapısında, bu tedavi, FGFR4'ün aracılık ettiği bir hastalık veya durumun tedavisidir. Bir kombine preparat halinde sağlanan ürünler, aynı farmasötik bileşim içinde birlikte bulunan formül (I)'e konu olan bileşikten ve diğer terapötik

ajan(lar)dan ya da örneğin bir kit formunda olduğu gibi ayrı bir formda bulunan formül (I)'e konu olan bileşikten ve diğer terapötik ajan(lar)dan oluşan bir bileşim içerir.

Belirli örneklerde, mevcut buluşa konu olan bileşikler, diğer anti-
5 kanser ajanları, anti-alerjik ajanlar, mide bulantısına karşı ajanlar (ya da anti-emetikler), ağrı kesiciler, sitoprotektif ajanlar ve onların kombinasyonları gibi diğer terapötik ajanlarla kombine edilebilirler.

Mevcut buluşa konu olan bileşiklerle kombinasyon için özellikle tercih edilen anti-kanser ajanları aşağıdakiler içerir:

- 10 Tirozin kinaz inhibitörleri; Vaküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) reseptörü inhibitörleri; Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) reseptörü inhibitörleri; Fibroblast Büyüme Büyüme Faktörü Reseptörü (FGFR) İnhibitörleri; Aurora kinaz inhibitörleri; Siklin-Bağımlı Kinaz (CDK) inhibitörleri; Kontrol Noktası Kinaz (CHK)
- 15 inhibitörleri; 3-Fosfoinositid-bağımlı kinaz-1 (PDK1 ya da PDPK1) inhibitörleri; Piruvat Dehidrojenaz Kinaz (PDK) inhibitörleri; Protein Kinaz B (PKB) ya da AKT inhibitörleri; Protein Kinaz C (PKC) aktivatörleri; B-RAF inhibitörleri; C-RAF İnhibitörleri; İnsan Granülosit koloni-stimüle edici faktör (G-CSF) modülatörleri; RET
- 20 İnhibitörleri; FMS-benzeri Tirozin kinaz 3 (FLT3) İnhibitörleri ya da CD135; c-KIT İnhibitörleri; Bcr/Abl kinaz inhibitörleri; IGF-1R inhibitörleri; PIM Kinaz inhibitörleri; MET inhibitörleri; İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2 reseptörü) (Neu, ErbB-2, CD340 veya p185 olarak da bilinirler) inhibitörleri;
- 25 Epidermal Büyüme Faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri; Hedgehog antagonistleri; mTOR inhibitörleri; Fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) inhibitörleri; Bcl-2 protein ailesi inhibitörleri; Mitojenle aktive edilen protein kinaz (MEK) inhibitörleri; P38 MAPK inhibitörleri; JAK

inhibitörleri; Alkilleme ajanları; Aromataz inhibitörleri; Topoizomeraz I inhibitörleri; Topoizomeraz II inhibitörleri; DNA Sentezi inhibitörleri; Folat Antagonistleri ya da Antifolatlar; bir kostimülatör molekülün bir veya daha fazla aktivatörü (örneğin, bir
5 veya daha fazla OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, Nkp80, CD160, B7-H3 veya CD83 ligandının bir agonisti) gibi ya da bir immün kontrol noktası molekülünün bir veya daha fazla inhibitörü
10 (örneğin, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 ve/veya TGFR betanın bir veya daha fazla inhibitörü) gibi İmmünomodülatörler; DR4 (TRAILR1) ve DR5 (TRAILR2) de dâhil olmak üzere, Proapoptotik reseptör agonistleri (PARA'lar); Fosfolipaz A2 (PLA2) inhibitörleri; SRC
15 inhibitörleri; Osteoklastik kemik resorpsiyonu inhibitörleri; G- G-Protein-kuplajlı Somatostatin reseptörleri İnhibitörleri; İnterlökin-11 ve Sentetik İnterlökin-11 (IL-11); Eritropoietin ve Sentetik eritropoietin; Nükleer Faktor κ B (RANK) inhibitörleri için Reseptör Aktivatörü; Trombopoietin mimetik peptibody'ler; Hücre çoğalması
20 stimülatörleri; Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri; interferonlar, interlökinler, koloni-stimüle edici faktörler, monoklonal antikorlar, aşılar (terapötik ve profilaktik), gen terapisi ve spesifik olmayan immünomodüle edici ajanlar gibi terapötikler de dâhil olmak üzere, Biyolojik cevap modifiye ediciler; Anti-tümör antibiyotikleri; Anti-
25 mikrotübül ya da Anti-mitotik ajanlar; Bitki Alkaloidleri; Taksan anti-neoplastik ajanları; Katepsin K inhibitörleri; Eptilon B analogları; Isı Şok Proteini (HSP) inhibitörleri; Farnesil Transferaz İnhibitörleri (FTI); Trombopoietin (TpoR) agonistleri; Proteozom inhibitörleri;

Kinesin Spindle Protein (KSP) inhibitörleri (Eg5 inhibitörleri olarak da bilinirler); Polo-benzeri kinaz (Plk) inhibitörleri; Adrenal steroid inhibitörleri; Anti- androjenler; Anabolik Steroidler; Proteazom inhibitörleri; Gonadotropin-salıcı hormon (GnRH) reseptörü agonistleri; HPV aşıları; Demir Şelatlama ajanları; Anti-metabolitler; Bisfosfonatlar; Demetilleme ajanları; Retinoidler; Sitokinler; Östrojen reseptörü aşağı regülatörleri; Anti-östrojenler; Selektif östrojen reseptörü modülatörleri (SERM'ler); Leutinize edici hormon salıcı hormon (LHRH) agonistleri; Progesteronlar; 17 α -hidroksilaz/C17,20 liyaz (CYP17A1) inhibitörleri; Çeşitli sitotoksik ajanlar; C-C Kemokin reseptörü 4 (CCR4) Antikoru; CD20 antikorları; CD20 Antikor İlaç Konjugatları; CD22 Antikor İlaç Konjugatları; CD30 mAb-sitotoksin Konjugatları; CD33 Antikor İlaç Konjugatları; CD40 antikorları; CD52 antikorları; Anti-CS1 antikorları; CTLA-4 antikorları; p53-MDM2 inhibitörleri; p53 aktivatörleri.

Bazı hastalar, uygulama sırasında ya da uygulamadan sonra, mevcut buluşa konu olan bileşiklere ve/veya diğer anti-kanser ajan(lar)ına karşı alerjik reaksiyonlarla karşılaşabilirler; dolayısıyla, bir alerjik reaksiyon riskini en aza düşürmek için genelde anti-alerjik ajanlar uygulanır. Uygun anti-alerjik ajanlar; kortikosteroidleri, antihistaminleri ve bronkodilatörleri içerir.

Bazı hastalar, mevcut buluşa konu olan bileşik ve/veya diğer anti-kanser ajan(lar)ı uygulanırken ve uygulandıktan sonra, mide bulantısı yaşayabilirler; dolayısıyla, mide bulantısını (üst mide) ve kusmayı önlemek için anti-emetikler kullanılır. Genelde, hastanın kendini daha rahat hissedebilmesi için, tedavi sırasında karşılaşılan ağrıyı hafifletecek ilaçlar reçetelenir.

Normal hücreleri tedavi toksisitesinden korumak ve organ

toksisitelerini sınırlamak amacıyla, sitoprotektif ajanlar (örneğin nöroprotektanlar, serbest radikal temizleyiciler, kardiyoprotektif ajanlar, antrasiklin ekstravazasyon nötralize ediciler, besinler ve benzerleri), bir tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabilirler.

- 5 Bir yapısında, bu buluş, formül (I)'e konu olan bir bileşikten ve başka terapötik ajan(lar)dan oluşan bir farmasötik bileşim sağlar. İsteğe bağlı olarak, yukarıda da tarif edildiği üzere, bu farmasötik bileşim, farmasötik açıdan kabul edilebilir bir taşıyıcı içerebilir.

- Bir özelliğinde, bu buluş açıklaması, en azından birinin formül (I)'e konu olan bir bileşiği içerdiği iki ya da daha fazla farklı farmasötik bileşimlerden oluşan bir kit sağlar. Bir özelliğinde, bu kit, bahsi geçen bileşimleri ayrı ayrı muhafaza etmek için, örneğin bir kap, bölünmüş bir şişe veya bölünmüş bir folyo ambalaj gibi bir araçtan oluşur. Genelde, tabletlerin, kapsüllerin ve benzerlerinin ambalajlanması için
- 10 kullanılan bir blister ambalaj, bu tür bir kite verilebilecek bir örnektir.

- Bu buluşa konu olan kit, örneğin oral ve parenteral gibi farklı dozaj formlarını uygulamak, farklı bileşimleri farklı dozaj aralıklarında uygulamak ya da farklı bileşimleri birbirine karşı titre etmek için kullanılabilir. Genellikle, hastanın tedaviye uyması ve uyum
- 15 sağlmasına yardımcı olmak için, buluşa konu olan kit, uygulama talimatları içerir.

- Bu buluşa konu olan kombinasyon tedavilerinde, bu buluşa konu olan bileşik ve diğer terapötik ajan, aynı ya da farklı üreticiler tarafından üretilmiş ve/veya formüle edilmiş olabilir. Ayrıca, bu buluşa konu
- 20 olan bileşik ve diğer terapötik ajan: (i) kombinasyon ürün doktorlara tanıtılmadan önce (örneğin, bu buluşa konu olan bileşikten ve diğer terapötik ajandan oluşan bir kit olması durumunda); (ii) uygulamadan hemen önce doktor tarafından (ya da doktorun rehberliğinde); (iii) bu

buluša konu olan bileşik ve diğerk terapötik ajanın arka arkaya uygulanması durumunda olduğu gibi hastanın kendisinde bir kombinasyon tedavisi olarak bir araya getirilebilirler.

Dolayısıyla, bu buluş, formül (I)'e konu olan bir bileşiğın, FGFR4'ün
 5 aracılık ettiğı bir hastalık veya durumu tedavi etmek için kullanılmasıyla ilgili bir açıklama sağlar; burada, bu ilaç, başka bir terapötik ajanla birlikte uygulanacak şekilde hazırlanır. Bu buluş, ayrıca, FGFR4'ün aracılık ettiğı bir hastalık veya durumu tedavi etmek için başka bir terapötik ajan kullanılmasını da sağlar; burada,
 10 bu ilaç, formül (I)'e konu olan bir bileşik ile birlikte uygulanır.

Bu buluş, ayrıca, FGFR4'ün aracılık ettiğı bir hastalık veya durumu tedavi etmeye yönelik bir yöntemde kullanmak için bir formül (I)'e konu olan bir bileşik de sağlar; burada, formül (I)'e konu olan bir bileşik, başka bir terapötik ajanla birlikte uygulanacak şekilde
 15 hazırlanır. Bu buluş açıklaması, ayrıca, FGFR4'ün aracılık ettiğı bir hastalık veya durumu tedavi etmeye yönelik bir yöntemde kullanmak için başka bir terapötik ajan da sağlar; burada, bu terapötik ajan, formül (I)'e konu olan bir bileşik ile birlikte uygulanacak şekilde hazırlanır. Bu buluş, ayrıca, FGFR4'ün aracılık ettiğı bir hastalık veya
 20 durumu tedavi etmeye yönelik bir yöntemde kullanmak için formül (I)'e konu olan bir bileşik sağlar; burada, formül (I)'e konu olan bir bileşik, başka bir terapötik ajanla birlikte uygulanır. Bu buluş, ayrıca, FGFR4'ün aracılık ettiğı bir hastalık veya durumu tedavi etmeye yönelik bir yöntemde kullanmak için başka bir terapötik ajan da
 25 sağlar; burada, bu terapötik ajan, formül (I)'e konu olan bir bileşik ile birlikte uygulanır.

Bu buluş açıklaması, ayrıca, formül (I)'e konu olan bir bileşiğın FGFR4'ün aracılık ettiğı bir hastalık veya durumu tedavi etmek için

kullanılmasıyla da ilgilidir; burada, hasta, daha önce (örneğin 24 saat içerisinde) başka bir terapötik ajanla tedavi edilmiştir. Bu buluş açıklaması, ayrıca, başka bir terapötik ajanın FGFR4'ün aracılık ettiği bir hastalık veya durumu tedavi etmek için kullanılmasını sağlar; burada, bu hasta, daha önce (örneğin 24 saat içerisinde) formül (I)'e konu olan bir bileşikle tedavi edilmiştir.

Bir özelliğinde, diğer terapötik ajan, bir anti-kanser ajanından seçilir. Aşağıdaki örnekler bu buluşun daha iyi anlaşılması sağlamak için verilmiştir ve onun kapsamını sınırladığı düşünülecek şekilde yorumlanmamalıdır. Sıcaklık değerleri santigrat dereceleri cinsinden verilmiştir. Aksi ifade edilmedikçe, tüm buharlaştırma işlemleri indirgenmiş basınç altında, tipik olarak yaklaşık 15 mm Hg ve 100 mm Hg (= 20-133 mbar) arasında gerçekleştirilir. Nihai ürünlerin, ara ürünlerin ve başlangıç malzemelerinin yapıları, örneğin mikroanaliz gibi standart analiz yöntemleriyle ve örneğin MS, IR, NMR gibi spektroskopik özelliklerle doğrulanmaktadır. Kullanılan kısaltmalar, sektördeki alışlagelmiş kısaltmalardır.

Mevcut buluşa konu olan bileşikler sentezlemek için kullanılan tüm başlangıç malzemeleri, yapıtaşları, reaktifler, asitler, bazlar, dehidrasyon ajanları, çözücüler ve katalistler ticari piyasada mevcuttur ya da sektörde olağan düzeyde bilgi ve birikime sahip bir kişinin bilebileceği organik sentez yöntemleri kullanılarak üretilebilirler. Ayrıca, mevcut buluşa konu olan bileşikler, sektörde olağan düzeyde bilgi ve birikime sahip bir kişinin bilebileceği organik sentez yöntemleri kullanılarak aşağıdaki örneklerde de gösterildiği gibi üretilebilirler.

Kısaltmalar

Kısaltma	Açıklama
aq.	aköz
conc.	konsantre
DAST	(dietilamino)sülfür triflorür
dba	dibenzilideneaseton
DCC	Disikloheksilkarbodiimid
DCM	diklorometan
DIPEA	N,N-diizopropiletilamin, N-etil-N-izopropilpropan-2-amin
DMA	N,N-dimetilasetamid
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DME	1,2-dimetoksietan
DMF	N,N-dimetilformamid
DMSO	dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	Heksadöterodimetil sülfoksit
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen
DSC	Diferensiyal tarama kalorimetrisi
ESI-MS	Elektrosprey iyonizasyon kütle spektroskopisi
h	saat
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

Kısaltma	Açıklama
KHMDS	Potasyum heksametildisilazid
l/ml	litre / mililitre
LC-MS	sıvı kromatografisi ve kütle spektrometrisi
LHMDS	Lityum heksametildisilazid
M	molar
min	dakika
mp	Erime noktası
MW	mikrodalga
mw	Molekül ağırlığı
m/z	Kütle-yük oranı
NBS	N-bromosüksinimid
NCS	N-klorosüksinimid
NIS	N-iyodosüksinimid
NMP	N-metilpirolidinon, 1-metil-2-pirolidinon
NMR	Nükleer manyetik rezonans
org.	organik
RP	Ters faz
sat	doymuş
SFC	Süper kritik sıvı kromatografisi
TBAF	tetrabütilamonyum florür
TFA	trifloroasetik asit
THF	tetrahidrofuran
t _R veya Rt	Alıkonma süresi (eğer belirtilmemişse, dakika cinsinden)
UPLC	Ultra performanslı sıvı kromatografisi

Analitik detaylar

NMR: Ölçümler, bir Bruker Ultrashield™ 400 (400 MHz), Bruker Ultrashield™ 600 (600 MHz), 400 MHz DRX Bruker CryoProbe (400 MHz) ya da bir 500 MHz DRX Bruker CryoProbe (500 MHz) spektrometre üzerinde dâhili standart olarak trimetilsilan kullanılarak ya da kullanılmayarak yapıldı. Kimyasal geçişler (d-değerleri) tetrametilsilandan kıyasla ppm cinsinden rapor edilmektedir; spektrumların kırılma paterni; singlet (s), dublet (d), triplet (t), kuartet (q), multipler, ayrışmamış ya da daha fazla üst üste binen sinyaller (m), geniş sinyal (br) olarak belirtilmektedir. Çözücüler parantez içinde gösterilmektedir.

DSC: DSC ölçümleri, bir DSC Donduruculu Soğutma Sistemiyle (TA Instruments, New Castle, DE, ABD) donatılmış DSC Q2000 (TA Instruments, New Castle, DE, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler, sektörde yerleşik Universal Analysis® Yazılımı kullanılarak matematiksel olarak ele alındı. Sıcaklık ve erime ısı kalibrasyonu, referans malzeme olarak indiyum kullanılarak yapıldı. Numuneler, açık ve yassı alüminyum kaplarda analiz edildi ve 20 °C sıcaklıktan 300 °C sıcaklığa kadar 10°C/dakikalık bir ısıtma hızıyla, nitrojen püskürtülerek tarandı.

UPLC-MS 1:

25

Sistem: Waters SQ detektörle donatılmış Waters Acquity UPLC.

Kolon: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1x50mm.

Akış: 1,2 ml/dakika. Kolon sıcaklığı: 50 °C.

Gradyan: 1,4 dakikada %2'den %98'e kadar B, A = su + %0,05 formik asit + 3,75 mM amonyum asetat, B = asetronitril + %0,04 formik asit.

5 **UPLC-MS 2:**

Sistem: Waters SQ detektörle donatılmış Waters Acquity UPLC.

Kolon: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1x50mm.

Akış: 1.2 ml/dakika. Kolon sıcaklığı: 50 °C.

- 10 Gradyan: 9,4 dakikada %2'den %98'e kadar B, A = su + %0,05 formik asit + 3,75 mM amonyum asetat, B = asetronitril + %0,04 formik asit.

UPLC-MS 3:

15

Sistem: Waters SQ detektörle donatılmış Waters Acquity UPLC.

Kolon: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1x50mm.

Akış: 1,0 ml/dakika. Kolon sıcaklığı: 60 °C.

- Gradyan: 1,4 dakikada %5'ten %98'e kadar B, A = su + %0,05 formik asit + 3,75 mM amonyum asetat, B = asetronitril + %0,04 formik asit.
- 20

UPLC-MS 4:

Sistem: Waters SQ detektörle donatılmış Waters Acquity UPLC.

- 25 Kolon: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1x50mm.

Akış: 1,0 ml/dakika. Kolon sıcaklığı: 60 °C.

Gradyan: 9,4 dakikada %5'ten %98'e kadar B, A = su + %0,05 formik asit + 3,75 mM amonyum asetat, B = asetronitril + %0,04 formik asit.

UPLC-MS 5:

Sistem: Waters SQ detektörle donatılmış Waters Acquity UPLC.

Kolon: Sunfire C18 3,5 μm 2,1x20mm.

5 Akış: 0,62 ml/dakika. Kolon sıcaklığı: 40 °C.

Gradyan: 4 dakika içinde %5'ten %100'e kadar B, A = su + %0,1 trifloroasetik asit, B = asetronitril + %0,1 trifloroasetik asit.

UPLC-MS 6:

10

Sistem: Waters SQ detektörle donatılmış Waters Acquity Ultra Performance.

Kolon: Acquity HSS T3 1,8 μm 2,1x50mm.

Akış: 1,0 ml/dakika. Kolon sıcaklığı: 60 °C.

15 Gradyan: 1,4 dakikada %5'ten %98'e kadar B, A = su + %0,05 formik asit + 3,75 mM amonyum asetat, B = asetronitril + %0,04 formik asit.

UPLC-MS 7:

20 Sistem: Waters SQ detektörle donatılmış Waters Acquity Ultra Performance.

Kolon: Acquity HSS T3 1,8 μm 2,1x50mm.

Akış: 1,0 ml/dakika. Kolon sıcaklığı: 60 °C.

25 Gradyan: 1,4 dakikada % ...'dan ...'ya kadar B, A = su + %0,05 formik asit + 3,75 mM amonyum asetat, B = asetronitril + %0,04 formik asit.

UPLC-MS 8:

Sistem: Waters SQ detektörle donatılmış Waters Acquity Ultra Performance.

5 Kolon: Acquity HSS T3 1,8 μ m 2,1x50mm.

Akış: 1,4 ml/dakika. Kolon sıcaklığı: 60 °C.

Gradyan: 1,4 dakikada %1'den %98'e kadar B, A = su + %0,05 formik asit + 3,75 mM amonyum asetat, B = asetonitril + %0,04 formik asit.

10

Preparatif Yöntemler:**Flaş Kromatografisi Sistemi:**

15 Sistem: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf.

Kolon: önceden ambalajlanmış RediSep® Rf kartuşlar.

Numuneler, Isolute veya silika jel üzerinde absorbe edildi ya da çözeltiler halinde uygulandı.

Süper kritik sıvı kromatografisi (SFC 1):

20 Sistem: Bir Waters 2998 Fotodiyot Dizisi (PDA) Detektörü ve bir Waters 3100 Kütle Detektörüyle donatılmış Waters SFC 100 prep-sistemi.

Kolon ebadı: 250 x 30 mm.

25

Kolonlar:

İmalatçı	kod	İsim	Partikül büyüklüğü	Gözenek büyüklüğü
Princeton	PPU	Propil-piridil-üre	5 µm	100 Å
	4EP	4 Etilpiridin	5 µm	60 Å
	DEAP	Dietilaminopropil	5 µm	60 Å
Reposil	NH2	Amino	5 µm	100 Å
	DNH	Diamino	5 µm	100 Å
	SiOH	Silika	5 µm	100 Å
Waters	Hilic	Atlantis Silika OBD	5 µm	100 Å

Akış: 100 ml/dakika 120 bar geri basınç

- 5 Gradyan: süper kritik CO₂/MeOH kullanılarak, optimize gradyan elüsyonu.

Ters faz HPLC (RP 1):

- 10 Sistem: Bir UV detektörü Waters 2487 Dual I Absorbans Detektörü, bir MS detektörü Waters micromassZQ ile donatılmış Waters HPLC prep-sistemi.

Kolon: SunFire Prep, C-18 OBD, 100 x 30 mm, 5 µm ya da 100 x 19 mm, 5 µm.

- 15 Gradyan: Her biri için %0,1 TFA içeren asetronitril/su kullanılarak, optimize gradyan elüsyonu.

Ters faz HPLC (RP 2):

Sistem: Büchi C-620 kontrol birimi, Büchi C-660 fraksiyon toplayıcı,
 Büchi C-605 pompa modülleri Detektörü, Büchi UV-fotometresi C-
 5 635

Kolon: Büchi Sepacore C18 80 g

Gradyan: %0,1 formik asit içeren asetonyitril/su kullanılarak, optimize
 gradyan elüsyonu.

10 Ters faz HPLC (RP 3):

Sistem: UV ile tetiklenmiş koleksiyon sistemiyle donatılmış Gilson
 preparatif HPLC sistemi (254 nm).

Kolon: Sunfire Prep C18 OBD 5 µm 30 x 100 cm, sıcaklık 25 °C

15 Gradyan: 20 dakika boyunca %0,1 TFA içeren su içerisinde %5-100
 asetonyitrilden gradyan, akış hızı 30 ml/dakika.

Ters faz HPLC (RP 4):

20 Sistem: UV ile tetiklenmiş koleksiyon sistemiyle donatılmış Gilson
 preparatif HPLC sistemi (254 nm).

Kolon: Sunfire Prep C18 OBD 5 µm 30 x 100 cm, sıcaklık 25 °C

Gradyan: 20 dakika boyunca %0,1 TFA içeren su içerisinde %5-40
 asetonyitrilden gradyan, akış hızı 30 ml/dakika.

25

Ters faz HPLC (RP 5):

Sistem: Gilson PLC 2020 preparatif HPLC sistemi.

Detektör: Mikroişlemci-kontrollü absorbands detektörü; değişken-ikili dalgaboyu UV/VIS (190-700nm).

Kolon: Reprosil 100, C18, 5 µm, 250 x 30 cm

Gradyan: 25 dakikada %0,1 TFA içeren su içerisinde %30-60
5 asetonitrilden gradyan.

Ters faz HPLC (RP 6):

Sistem: Gilson PLC 2020 preparatif HPLC sistemi.

10 Detektör: Mikroişlemci kontrollü absorbands detektörü; değişken-ikili dalgaboyu UV/VIS (190-700nm).

Kolon: Reprosil 100, C18, 5 µm, 250 x 30 cm

Gradyan: 25 dakikada %0,1 TFA içeren su içerisinde %5-60
asetonitrilden gradyan.

15

Ara Ürünler

Ara ürün 1: 7-(dimetoksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid

20

THF (2 ml) içinde bir fosgen (tolüen içinde %20 çözelti, 0,265 ml, 0,504 mmol) çözeltisine, trietilamin (0,20 ml, 1,44 mmol) ilave edildi. Daha sonra, THF (2 ml) içinde 7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 4, 100 mg, 0,480 mmol) çözeltisi damla damla
25 eklendi. Elde edilen sarı renkte süspansiyon 15 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, 5-(triflorometil)piridin-2-amin (93 mg, 0,576 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 2,5 gün süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile

seyreltildi ve EtOAc ile iki defa ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 5 0:100) saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonlar konsantre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.86 (t, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H). (UPLC- 10 MS 1) t_R 1,29 dakika; ESI-MS 397.0 [M+H]⁺.

Ara ürün 1A: 6-bromo-N-(5-metilpiridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid

15 6-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin ve 5-metilpiridin-2-aminden, ara ürün 1 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 1) t_R 1,12 dakika; ESI-MS 349,0, 351,0 [M+H]⁺.

20 **Ara ürün 2: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

THF (7,5 ml) içinde fenil 7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 3, 262 mg, 0,798 mmol) ve 2-amino-5-siyanopiridinden (190 mg, 1,60 mmol) oluşan bir çözelti - 25 15°C sıcaklıkta argon altında damla damla LHMDs (THF içinde 1 M, 1,60 ml, 1,60 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı - 15°C sıcaklıkta 25 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, doymuş aköz NH₄Cl ilave edilerek söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi

(2x). Kombine edilen organik tabakalar, tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 1,09 dakika; ESI-MS 354,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 2A: N-(5-siyanopirazin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

Ara ürün 3 ve 5-aminopirazine-2-karbonitrilden, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 1) t_R 1,08 dakika, ESI-MS 355,3 [M+H]⁺.

Ara ürün 2B: N-(5-siyano-4-metoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

15

Ara ürünler 3 ve 68C'den, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 1) t_R 1,11 dakika, ESI-MS 384,0 [M+H]⁺.

20

Ara ürün 2C: 6-bromo-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid.

6-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin ve 5-(triflorometil)piridin-2-aminden, ara ürünler 2 ve 3 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 1) t_R 1,28 dakika, ESI-MS 402,9, 404,9 [M+H]⁺.

25

Ara ürün 2D: 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 Ara ürün 11 ve 5-(triflorometil)piridin-2-aminden, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.56 (s, 1H) 8.70 - 8.75 (m, 1H) 8.26 (d, 1H) 8.16 (dd, 1H) 7.99 (s, 1H) 5.59 (s, 1H) 3.91 - 3.98 (m, 2H) 3.39 (s, 6H) 2.85 (t, 2H) 1.86 - 1.96 (m, 2H).

10

Ara ürün 2E: N-(5-kloro-4-((2-(izopropilsülfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 15 Ara ürünler 3 ve 13'ten, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 1) t_R 1,26 dakika, ESI-MS 561,1 [M+H]⁺.

- 20 **Ara ürün 2F: N-(4,5-disiyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

Ara ürün 3 ve 6-aminopiridin-3,4-dikarbonitrilden, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 1) t_R 1,15 dakika, ESI-MS 379,1 [M+H]⁺.

- 25 **Ara ürün 2G: N-(5-siyano-4-etoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

Ara ürünler 3 ve 15'ten, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer

şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 1) t_R 1,18 dakika, ESI-MS 398,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 2H: 6-bromo-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürün 11 ve 2-amino-5-siyanopiridinden, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 1) t_R 1,18 dakika, ESI-MS 432,0, 434,0 $[M+H]^+$.

10

Ara ürün 2I: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 3 ve 20'den, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,14 dakika, ESI-MS 428,2 $[M+H]^+$.

15

Ara ürün 2J: N-(4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

20

Ara ürünler 3 ve 16'dan, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,26 dakika, ESI-MS 388,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 2K: (rasemik) N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

25

Ara ürün 3 ve 34'ten, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,20 dakika, ESI-MS 454,5 $[M+H]^+$.

5 **Ara ürün 2L:** (rasemik) N-(5-siyano-4-(oksetan-2-ilmetoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10 Ara ürünler 3 ve 34A'dan, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,10 dakika, ESI-MS 440,1 $[M+H]^+$.

15 **Ara ürün 2M:** (rasemik) N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

20 Ara ürünler 3 ve 34B'den, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,28 dakika, ESI-MS 468,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 2N: N-(5-siyano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

25 Ara ürünler 3 ve 67'den, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,77 dakika, ESI-MS 441.2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 2O: (rasemik) N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 Ara ürünler 3 ve 20A'dan, ara ürün 2 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,14 dakika, ESI-MS 440,4 $[M+H]^+$.

Ara ürün 3: fenil 7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

- THF (40 ml) içinde 7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 4, 2 g, 9,60 mmol) ve difenilkarbonattan (4,11 g, 19,21 mmol) oluşan bir çözelti -15 °C sıcaklıkta 0,5 saat süreyle
- 15 LHMDs (THF içinde 1M, 13,3 ml, 13,3 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH_4Cl 'yle söndürüldü; EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürün normal faz kromatografisiyle
- 20 saflaştırılarak (80 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 25:75) soluk sarı renkte katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, 1 H), 7.46 - 7.38 (m, 2 H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 5.17 (s, 1 H), 3.87 - 3.80 (m, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.83 (t, 2 H), 2.00 - 1.92 (m, 2 H).

25

Ara ürün 4: 7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

“J. Org. Chem., 2004, 69 (6), pp 1959-1966” referansında tarif edilen

prosedür kullanıldı. Bir 5-l basınçlı tank reaktörü (5 atm) içine, 2-(dimetoksimetil)-1,8-naftiridin (ara ürün 5, 200 g, 979 mmol), etanol (3 l), PtO₂ (12 g) konuldu. Reaktör boşaltıldı ve üç defa nitrojen püskürtülerek temizlendi ve ardından, hidrojen püskürtüldü. Karışım
 5 gece boyunca 23°C sıcaklıkta bir hidrojen atmosferi altında karıştırıldı. Bu reaksiyon dört defa tekrarlandı. Katı malzemeler filtrelenerek ayrıldı ve elde edilen karışım vakum altında konsantre edildi ve böylece, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 2.64 (t, 2H), 1.73 - 1.79 (m, 2H).

Ara ürün 5: 2-(dimetoksimetil)-1,8-naftiridin.

15

“J. Org. Chem., 2004, 69 (6), pp 1959-1966” tarif edilen prosedür kullanıldı. 20 l hacimli, 4-boyunlu, yuvarlak tabanlı bir kap içine 2-aminopiridin-3-karbaldehid (1000 g, 8,19 mol), 1,1-dimetoksipropan-2-on (1257 g, 10,64 mol), etanol (10 l) ve su (2 l) konuldu. Bu işlemin
 20 ardından, bir yandan 0-15 °C sıcaklıkta karıştırma yapılarak su (1000 ml) içinde sodyum hidroksit (409,8 g, 10,24 mol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Çözelti 0-20 °C sıcaklıkta 3 saat süreyle karıştırıldı ve ardından, vakum altında konsantre edildi. Elde edilen çözelti, 3x1200 ml etil asetatla ekstrakte edildi ve organik tabakalar kombine
 25 edildi. Karışım, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen artık, 3x300 ml heksanla yıkandı ve katı madde filtrasyonla toplandı. Bunun sonucunda sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 9.11 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.41 (s, 6H).

Ara ürün 6: N-(5-siyanopirimidin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

THF (1,5 ml) fenil 7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilattan (ara ürün 3, 50 mg, 0,152 mmol) oluşan bir çözelti, 2-amino-5-siyanopirimidinle (45,7 mg, 0,381 mmol) işleme tâbi tutuldu; 0 °C sıcaklığa kadar soğutuldu ve LHMDs (THF içinde 1M, 0,305 ml, 0,305 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı, 0°C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırıldı; oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve 45 dakika süreyle karıştırıldı. Biraz daha 2-amino-5-siyanopirimidin (22,9 mg, 0,190 mmol) ve LHMDs (THF içinde 1M, 0,152 ml, 0,152 mmol) ilave edildi; bu reaksiyon karışımı 35 dakika süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NH₄Cl ilave edilerek söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100). Ürün içeren fraksiyonlar konsantre edildi ve ters faz kromatografisiyle yeniden saflaştırıldı (13 g C18 kartuş, su/asetonitril 95:5 ilâ 5:95 içinde %0,1 TFA). Ürün içeren fraksiyonlar, doymuş aköz NaHCO₃ ile işleme tâbi tutuldu; organik çözücü çıkartılma kadar konsantre edildi ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan

bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 0,87 dakika; ESI-MS 355,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 6A: 7-(dimetoksimetil)-N-(6-metoksipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürün 3 ve 6-metoksipirimidin-4-aminden, ara ürün 6 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 1) t_R 1,06 dakika; ESI-MS 360,2 $[M+H]^+$.

10

Ara ürün 7: 6-kloro-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

DCM (2 ml) içinde 6-kloro-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 8, 50 mg, 0,206 mmol) çözeltisi, trietilaminle (0,144 ml, 1,03 mmol) ve ara ürün 9'la (161 mg, 0,412 mmol) işleme tâbi tutuldu. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 20 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı suyla seyreltildi, DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc) ve ardından, ters faz kromatografisiyle (4,3 g C18 kartuş, su/asetonitril 95:5 ilâ 5:95 içinde %01 TFA) iki defa saflaştırıldı. Ürün fraksiyonları, doymuş aköz $NaHCO_3$ ile işleme tâbi tutuldu; organik çözücü çıkartılma kadar konsantre edildi; DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik

elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 1,15 dakika; ESI-MS 387,8 $[M+H]^+$.

Ara ürün 8: 6-kloro-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

5

MeCN (5 ml) içinde 7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 4, 200 mg, 0,960 mmol) çözeltisi, N-klorosüksinimidle (145 mg, 1,086 mmol) işleme tâbi tutuldu; 20 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı konsantre edildi; elde edilen
10 artık, Et₂O ve EtOAc ile işleme tâbi tutuldu; suyla (2x) ve tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100). Ürün içeren fraksiyonlar konsantre edildi. Elde edilen artık, EtOAc içinde çözündürüldü; suyla
15 (2x) ve tuzlu suyla iki defa yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edilerek soluk sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 0,68 dakika; ESI-MS 243,1 $[M+H]^+$.

20 **Ara ürün 9: Aktive edilmiş 6-aminonikotinonitril.**

Oksalil klorür (14,7 ml, 168 mmol), dioksana (160 ml) ilave edildi. Elde edilen karışım 90 °C sıcaklığa kadar ısıtıldı; dioksan (30 ml) içinde 6-aminonikotinonitril (2 g, 16,8 mmol) çözeltisiyle işleme tâbi
25 tutuldu ve 90 °C sıcaklıkta 15 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve konsantre edilerek kahverengi renkte bir katı formunda ara ürün 9 elde edildi.

Ara ürün 10: 7-(dimetoksimetil)-6-floro-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 THF (1 ml) içinde 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2D, 50 mg, 0,105 mmol) çözeltisi -78 °C sıcaklıkta argon altında damla damla n-BuLi (heksan içinde 1,5 M, 0,154 ml, 0,231 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Elde edilen kahverengi
- 10 renkte çözelti 2 dakika süreyle karıştırıldı ve daha sonra, THF (0,5 ml) içinde N-floro-N-(fenilsülfonil)benzensülfonamid (80 mg, 0,254 mmol) çözeltisi ilave edildi. Elde edilen sarı renkte çözelti -78 °C sıcaklıkta 10 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl ilave edilerek söndürüldü; oda sıcaklığına kadar
- 15 ısıtıldı ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 60:40). Ürün içeren fraksiyonlar konsantre
- 20 edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 1,25 dakika; ESI-MS 415,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 11: fenil 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

25

THF (40 ml) içinde 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 12, 2,28 g, 7,94 mmol) ve difenilkarbonat (2,13 g, 9,93 mmol) çözeltisi -17 °C sıcaklıkta 5 dakika boyunca

damla damla LHMDs (THF içinde 1M, 8,34 ml, 8,34 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Sarı renkte reaksiyon karışımı 30 dakika süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NH₄Cl ile söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (80 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H) 7.37 - 7.45 (m, 2H) 7.19 - 7.28 (m, 3H) 5.46 (s, 1H) 3.80 - 3.87 (m, 2H) 3.29 (s, 6H) 2.84 (t, 2H) 1.90 - 2.00 (m, 2H).

Ara ürün 12: 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

15

3 l hacimli, 4-boyunlu, yuvarlak tabanlı bir kap içine, asetonitril (2 l) içinde 7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 4, 114.6 g, 550.3mmol) konuldu. Bunu takiben, bir yandan 25 °C sıcaklıkta karıştırılarak alikotlar halinde NBS (103 g, 578 mol) ilave edildi. Elde edilen çözelti 25 °C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı. Elde edilen karışım vakum altında konsantre edildi ve elde edilen artık, 1000 ml dietileterle seyreltilti. Karışım 3x100 ml buz/suyla yıkandı. Aköz faz, 2x100 ml dietileterle ekstrakte edildi ve organik tabakalar kombine edildi. Elde edilen karışım 1x100 ml tuzlu suyla yıkandı; sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek açık sarı renkte katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. LC-MS: (ES, m/z): 286.03 [M+H]⁺. ¹H-NMR: (300MHz, CDCl₃) δ 1.86 - 1.94 (2H, m), 2.70 - 2.74 (2H, m), 3.9 -

25

3.43 (2H, m), 3.47 (6H, s), 5.23 (1H, s), 5.58 (1H, s), 7.29 (1H, s).

Ara ürün 13: 5-kloro-N⁴-(2-(izopropilsülfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamin.

5

Bir sızdırmaz kapatılmış tüp içinde, 2-propanol (1,5 ml) içinde 2,5-dikloro-N-(2-(izopropilsülfonil)fenil)pirimidin-4-amin (100 mg, 0,289 mmol) ve amonyak (2-propanol içinde 2 M, 1,44 ml, 2,89 mmol) karışımı 80 °C sıcaklıkta 2 gün süreyle karıştırıldı ve ardından, amonyak (2-propanol içinde 2 M, 1,44 ml, 2,89 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 80 °C sıcaklıkta 7 gün süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve buharlaştırıldı; daha sonra, ham karışım, EtOAc'yle seyreltildi ve suyla yıkandı; ardından, organik faz, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırılarak sarı renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 0,83 dakika; ESI-MS 327,0 [M+H]⁺.

Ara ürün 14: 7-(dimetoksimetil)-6-(hidroksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

THF (2 ml) içinde 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2D, 100 mg, 0,210 mmol) çözeltisi -78 °C sıcaklıkta argon altında daml damla n-BuLi (heksan içinde 1,5 M, 0,309 ml, 0,463 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Elde edilen kahverengi renkte çözelti, 2 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, DMF (0,1 ml,

1,29 mmol) ilave edildi. Elde edilen sarı renkte çözelti -78°C sıcaklıkta 15 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl ilave edilerek söndürüldü; oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Elde edilen artık, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100). 7-(dimetoksimetil)-6-formil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 5 karboksamid içeren fraksiyonlar konsantre edilerek beyaz renkte bir katı elde edildi. Bu malzeme, MeOH (2 ml) ve DCM (1 ml) içinde çözündürüldü; oda sıcaklığında NaBH₄ (6,36 mg, 0,168 mmol) ile işleme tâbi tutuldu ve 0,5 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl'yle söndürüldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100). Ürün içeren fraksiyonlar konsantre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R1,10 dakika; ESI-MS 421,0 [M+H]⁺.

Ara ürün 15: 6-amino-4-etoksinikotinonitril.

25 6-Amino-4-kloronikotinonitril (ara ürün 16, 40 mg, 0,260 mmol) ve EtOH (0,076 ml, 1,302 mmol), sızdırmaz kapatılmış bir flakon içine yüklendi. Karışıma oda sıcaklığında NMP (1,5 ml) ilave edildi ve ardından, NaH (madeni yağ içinde %60 dispersiyon, 62,5 mg, 1,56

mmol) eklendi. Daha sonra, karışım 70°C sıcaklıkta 2,5 gün süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, EtOAc içinde seyreltildi ve suyla (2x) ve tuzlu suyla yıkandı. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal
 5 faz kromatografisiyle saflaştırıldı (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) ve böylece, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 0,50 dakika; ESI-MS 164,0 [M+H]⁺.

10 **Ara ürün 16: 6-amino-4-kloronikotinonitril.**

5-bromo-4-kloropiridin-2-amin (500 mg, 2,41 mmol), çinko siyanür (297 mg, 2,53 mmol), çinko (31,5 mg, 0,482 mmol), Pd₂(dba)₃ (221 mg, 0,241 mmol), dppf (267 mg, 0,482 mmol) ve DMA (20 ml), argon
 15 altında bir kaba yüklendi. Bu reaksiyon karışımı 70°C sıcaklıkta 16 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, EtOAc içinde seyreltildi ve doymuş NaHCO₃ (2x) ve tuzlu suyla yıkandı. Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz
 20 kromatografisiyle saflaştırıldı (24 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 58:42) ve böylece, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 0,57 dakika; ESI-MS 154,0 [M+H]⁺.

25 **Ara ürün 17: 7-(dimetoksimetil)-6-metil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

6-bromo-7-(dimetoksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2D, 50 mg, 0,105 mmol), trimetilboroksin (THF içinde %50, 39,6 mg, 0,158 mmol), Na₂CO₃ (su içinde 2 M, 0,053 ml, 0,105 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (7,38 mg, 10,52 µmol) ve DME (1 ml), argon altında bir sızdırmaz kapatılmış flakon içine yüklendi. Karışım 100 °C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, EtOAc içinde seyreltildi ve suyla 2 defa ve tuzlu suyla 1 defa yıkandı. Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 58:42). Ürün içeren fraksiyonlar konsantre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 1,37 dakika; ESI-MS 411,1 [M+H]⁺.

15

Ara ürün 18: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürün 2H'den, ara ürün 17 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,18 dakika; ESI-MS 368,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 19: (rasemik) 7-(dimetoksimetil)-N-(5-(1-hidroksipentil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

25

THF (2 ml) içinde 6-bromo-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara

ürün 2H, 50 mg, 0,116 mmol) çözeltisi -78°C sıcaklıkta n-BuLi (heksan içinde 1,5 M, 217 µl, 0,326 mmol) ile işleme tâbi tutuldu ve 2 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, N,N-dimetilform-¹³C-amidle (45,6 µl, 0,578 mmol) işleme tâbi tutuldu ve 0,5 saat
 5 süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, doymuş aköz NH₄Cl ilave edilerek söndürüldü; oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Elde edilen artık, MeOH (2 ml) ve DCM (1 ml) içinde çözündürüldü;
 10 NaBH₄ (8,75 mg, 0,231 mmol) ile işleme tâbi tutuldu ve 10 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, doymuş aköz NH₄Cl ilave edilerek söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz
 15 kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonlar konsantre edilerek sarı rente bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,09 dakika; ESI-MS 415,2 [M+H]⁺.

20 **Ara ürün 20: 6-amino-4-(2-metoksietoksi)nikotinonitril.**

THF içinde KHMDS çözeltisi (1M, 48,1 ml, 48,1 mmol), THF (90 ml) içinde 2-metoksi etanol (1,68 g, 21,88 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında ilave edildi. 2 dakika sonra, 6-amino-4-floronikotinonitril
 25 (ara ürün 21, 3,00 g, 21,9 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl ile EtOAc arasında bölüştürüldü; EtOAc ile ekstrakte edildi (2x); kombine edilmiş EtOAc tabakaları tuzlu suyla

yıkandı; MgSO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, EtOAc'yle tritüre edildi ve başlıkta atıf yapılan bileşik bir bej katı formunda filtrasyonla elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 6.91 (s, br, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

Ara ürün 20A: (rasemik) 6-amino-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)nikotinonitril.

10 Ara ürün 16 ve rasemik tetrahidrofuran-3-ol'den, ara ürün 20 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0.48 dakika, ESI-MS 206.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 21: 6-amino-4-floronikotinonitril.

15

DMA (800 ml) içinde 4-floro-5-iyodopiridin-2-amin (ara ürün 22, 240 g, 1 mol), çinko siyanür (125 g, 1,05 mol), çinko (13 g, 0,2 mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 g, 25 mmol) ve dppf (55 g, 0,1 mol) gazdan arındırıldı ve nitrojen altında yuvarlak tabanlı kap içine yüklendi. Karışım 100°C sıcaklıkta 3 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, %5 NaHCO_3 (2 l) ile seyreltildi; EtOAc (4 x 600 ml) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar, %5 NaOH (1 l) ile yıkandı; Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; 700 ml hacme kadar konsantre edildi. Elde edilen organik faz, EtOAc (1,7 l) ile silika jel kolondan elüe edildi. Kombine edilmiş organik filtrat, 2 M HCl (3 x 800 ml) ile yıkandı. Aköz fazın pH değeri, doymuş NaHCO_3 kullanılarak 10 seviyesine ayarlandı. Aköz faz, DCM (3 x 500 ml) ile ekstrakte edildi. Kombine edilmiş DCM, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve konsantre

edildi. Elde edilen artık, ek olarak, kolon kromatografisiyle (10:1 ilâ 3:2 oranında pentan : EtOAc ile elüe edildi) saflaştırıldı ve ardından, 3/1 oranında pentan/EtOAc'den yeniden kristalize edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-de) δ 8.40 (d, 1H), 7.40 (s, 2H), 6.34 (d, 1H).

Ara ürün 22: 4-floro-5-iyodopiridin-2-amin.

MeCN (9 l) içinde 4-floropiridin-2-amin (336 g, 2,5 mol) ve NIS (745 g, 2,75 mol) süspansiyonu, TFA (114 g, 1 mol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, oda sıcaklığında 8 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, EtOAc (10 l) ile seyreltildi; doymuş aköz Na₂S₂O₃ (2 x 5 l) ve suylu suyla (4 x 5 l) yıkandı. Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi ve böylece, ham ürün elde edildi. Ham ürün, EtOAc/pentandan (1/10) tekrar kristalizasyon yoluyla saflaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-de) δ 8.14 (d, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.33 (d, 1H).

Ara ürün 23: N-(5-siyano-4-morfolinopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

N-(4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2J, 60 mg, 0,155 mmol) ve morfolin (500 µl, 5,74 mmol), argon altında DMA (1 ml) içinde çözündürüldü. Karışım, 100°C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırıldı. Bu

- reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; EtOAc içinde seyreltildi ve aköz doymuş NH_4Cl ile 2 defa ve tuzlu suyla 1 defa yıkandı. Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi.
- 5 Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) ve ardından, ters faz kromatografisiyle (4,3 g C18 kartuş, 90:10 ilâ 0:100 oranında water/asetonitril içinde %0,1 TFA) saflaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
- 10 (UPLC-MS 3) t_R 1,13 dakika; ESI-MS 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 24: N-(5-siyano-4-(4-hidroksi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 15 N-(4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2J, 50 mg, 0,129 mmol) ve 4-metilpiperidin-4-ol (21,5 mg, 0,142 mmol), argon altında DMF (1 ml) içinde çözündürüldü. Karışım 100°C sıcaklıkta 16 saat süreyle
- 20 karıştırıldı. Fazlalık 4-metilpiperidin-4-ol, karışıma ilave edildi ve 100°C sıcaklıkta 45 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, EtOAc içinde seyreltildi ve doymuş aköz NH_4Cl ve tuzlu suyla 2 defa yıkandı. Organik tabaka, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz
- 25 kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak kırık beyaz renkte katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,08 dakika; ESI-MS 467,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 25: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

THF (5 ml) içinde 6-bromo-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2H, 171 mg, 0,396 mmol) çözeltisine -78°C sıcaklıkta MeLi (Et₂O içinde 1,6 M, 0,247 ml, 0,396 mmol) ilave edildi; çözelti 5 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra, n-BuLi (heksan içinde 1,6 M, 0,272 ml, 0,435 mmol) ilave edildi ve çözelti 20 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra, DMF (0,184 ml, 2,37 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta 1,5 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra, oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl içine döküldü ve DCM'yle iki defa ekstrakte edildi. Organik faz, daha sonra, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (12 g altın silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100). N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid içeren fraksiyon konsantre edildi. Elde edilen artık, MeOH (1,5 ml) ve DCM (1,5 ml) içinde çözündürüldü ve NaBH₄ (5,32 mg, 0,141 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, doymuş aköz NH₄Cl içine döküldü ve DCM (3x) ile ekstrakte edildi. Kombine edilmiş organik fazlar, daha sonra, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) ve ardından, bir ters faz kromatografisiyle (13 g C18 kartuş, 80:20 ilâ 0:100 oranında su/asetonitril içinde %0,1 TFA) saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonlar,

doymuş aköz Na_2CO_3 ile işleme tâbi tutuldu; organik çözücü çıkartılma kadar konsantre edildi ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı ve böylece, renksiz bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,92 dakika; ESI-MS 384,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 26: N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-siklopropil-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

Bir tüpe, 6-bromo-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2H, 30 mg, 0,069 mmol), siklopropilboronik asit (7,75 mg, 0,090 mmol), trisikloheksilfosfin (0,195 mg, 0,694 μmol), K_3PO_4 (51,6 mg, 0,243 mmol), tolüen (0,5 ml) ve H_2O (0,05 ml) yüklendi ve argon püskürtülerek temizlendi. Daha sonra, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,779 mg, 3,47 μmol) ilave edildi; tüp sızdırmaz kapatıldı ve bu reaksiyon karışımı 100°C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; DCM'yle seyreltildi ve suyla yıkandı. Organik faz, daha sonra, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, süperkritik akışkan kromatografisiyle (SFC 1, DEAP kolon) saflaştırılarak renksiz bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,25 dakika; ESI-MS 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ara ürün 27: N-(5-siyano-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

N-(4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2J, 60 mg, 0,155 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan (65,0 mg, 0,309 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10,9 mg, 0,015 mmol),
 5 Na₂CO₃ (su içinde 2 M, 0,232 ml, 0,464 mmol) ve DME (2 ml), argon altında bir sızdırmaz kapatılmış flakon içine yüklendi. Karışım 100°C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırıldı; oda sıcaklığına kadar soğutuldu; EtOAc içinde seyreltildi ve doymuş aköz NaHCO₃ (2x) ve tuzlu suyla yıkandı. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve
 10 vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100). Ürün fraksiyonları konsantre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,19 dakika; ESI-MS 436,2 [M+H]⁺.

15

Ara ürün 28: N-(5-siyano-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

N-(5-siyano-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara
 20 ürün 27, 35 mg, 0,080 mmol), MeOH (1 ml) ve THF (3 ml) içinde çözündürüldü. Çözelti, paladyumla (kömür üzerinde %10, 8,55 mg, 8,04 µmol) işleme tâbi tutuldu ve bir H₂ atmosferi altında oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, bir
 25 Celite tıpayla filtrelendi. Tıpa, EtOAc ile durulandı ve filtrat, vakum altında konsantre edildi. Elde edilen artık, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf

yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,18 dakika; ESI-MS 438,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 29: (rasemik) N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

THF (1.5 ml) içinde fenil 7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 3, 11,4 mg, 0,035 mmol) ve 5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-aminden (ara ürün 30, 7,5 mg, 0,035 mmol) oluşan bir çözelti oda sıcaklığında argon altında damla damla LHMDs (THF içinde 1 M, 0,10 ml, 0,10 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı 20 dakika süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NH_4Cl ilave edilerek söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik tabaka, tuzlu suyla yıkandı; Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,10 dakika; ESI-MS 450,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 30: (rasemik) 5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-amin.

NH_3 (MeOH içinde 7 M, 608 μ l, 4,25 mmol) içinde 2,5-dikloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin (ara ürün 31,100 mg, 0,425 mmol) çözeltisi 70°C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve 16 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve

konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-de) δ 8.04 (s, 1H), 6.78 (br. s, 2H), 5.47 - 5.54 (m, 1H), 3.72 - 3.94 (m, 4H), 2.18 - 2.29 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 1H).

Ara ürün 31: (rasemik) 2,5-dikloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin.

10

DMF (4 ml) içinde 3-hidroksi-tetrahidrofuran (115 mg, 1,31 mmol) çözeltisi 0°C sıcaklıkta NaH (madeni yağ içinde %60 dispersiyon, 45,8 mg, 1,145 mmol) ile işleme tâbi tutuldu; elde edilen süspansiyon oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı; 15 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, 0°C sıcaklıkta DMF (4 ml) içinde 2,4,5-trikloropirimidin (200 mg, 1,09 mmol) çözeltisine ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı 0°C sıcaklıkta 0,5 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl ilave edilerek söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik tabaka, suyla ve tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak renksiz bir sıvı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-de) δ 8.67 (s, 1H), 5.67 - 5.62 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H).

25

Ara ürün 32: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

2-Propanol (16,2 mg, 0,269 mmol), argon altında DMA (1ml) içinde seyreltildi ve NaH'yle (madeni yağ içinde %60 dispersiyon, 10,77 mg, 0,269 mmol) işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldı. Bu karışım, DMA (1 ml) içinde N-(5-siyano-4-floropiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 33, 25 mg, 0,054 mmol) 5 çözeltisine ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, oda sıcaklığında 1 saat süreyle ve 110°C sıcaklıkta 4 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; EtOAc'yle seyreltildi; doymuş aköz NaHCO₃, su ve tuzlu suyla yıkandı. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100). Ürün içeren fraksiyonlar konsantre edilerek beyaz 10 renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,27 dakika; ESI-MS 412.2 [M+H]⁺.

Ara ürün 33: N-(5-siyano-4-floropiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

20

N-(4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2J, 106 mg, 0,273 mmol) ve KF (159 mg, 2,73 mmol), DMSO (3 ml) içinde çözündürüldü. Karışım, 110°C sıcaklıkta 16 saat süreyle karıştırıldı. Karışım oda 25 sıcaklığına kadar soğutuldu; EtOAc içinde seyreltildi ve doymuş aköz NaHCO₃ (2x) ve tuzlu suyla yıkandı. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş,

heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 60:40) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,20 dakika; ESI-MS 372,1 $[M+H]^+$.

5 **Ara ürün 34:** (rasemik) **6-amino-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)nikotinonitril.**

6-amino-4-kloronikotinonitril (ara ürün 16, 70 mg, 0,456 mmol) ve (tetrahidrofuran-2-il)metanol (233 mg, 2,28 mmol), bir flakona
10 yüklendi. DMA (1 ml), oda sıcaklığında karışıma ilave edildi ve ardından, NaH (madeni yağ dispersiyonu içinde %60, 109 mg, 2,73 mmol) eklendi. Karışım, daha sonra, 70°C sıcaklıkta 16 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; EtOAc içinde seyreltildi ve aköz pH7 tamponuyla (2x) ve tuzlu suyla yıkandı.
15 Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak açık kahverengi renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,56 dakika; ESI-MS 220,1 $[M+H]^+$.

20

Ara ürün 34A: (rasemik) **6-amino-4-(oksetan-2-ilmetoksi)nikotinonitril.**

Ara ürün 16 ve oksetan-2-ilmetanolden, ara ürün 34 hazırlama
25 prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,45 dakika; ESI-MS 206,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 34B: (rasemik) 6-amino-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)nikotinonitril.

Ara ürün 16 ve (tetrahidro-2H-piran-2-il)metanolden, ara ürün 34
5 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak
hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,69 dakika; ESI-MS 234,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 35: N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

DCM (0,5 ml) içinde N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-
formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 36, 20
mg, 0,052 mmol) çözeltisine, DAST (0,012 ml, 0,089 mmol) ilave
edildi; çözelti oda sıcaklığında 20 saat süreyle karıştırıldı ve daha
15 sonra, DAST (0,012 ml, 0,089 mmol) eklendi ve bu reaksiyon
karışımı 6 gün süreyle karıştırıldı; daha sonra, DAST (0,012 ml, 0,089
mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 6 saat süreyle karıştırıldı.
Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz $NaHCO_3$ içine döküldü ve
DCM'yle iki defa ekstrakte edildi. Kombine edilmiş organik faz, daha
20 sonra, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham
malzeme, süperkritik akışkan kromatografisiyle (SFC 1, NH2 kolon)
saflaştırılarak başlıkta renksiz bir toz formunda atıf yapılan bileşikler
elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,22 dakika; ESI-MS 404,1 $[M+H]^+$.

25 **Ara ürün 36: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

THF (10 ml) içinde 6-bromo-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-

(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2H, 300 mg, 0,694 mmol) çözeltisine -78°C sıcaklıkta MeLi (Et₂O içinde 1,6 M, 0,434 ml, 0,694 mmol) ilave edildi; çözelti 5 dakika süreyle karıştırıldı; ardından, n-BuLi (heksan içinde 1,6 M, 0,477 ml, 0,763 mmol) ilave edildi ve çözelti 20 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra, DMF (0,322 ml, 4,16 mmol) eklendi; bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırıldı ve ardından, oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl içine döküldü ve DCM'yle iki defa ekstrakte edildi. Kombine edilmiş organik faz, daha sonra, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (40 g altın silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 95:5 ilâ 0:100) saflaştırılarak renksiz bir toz formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,10 dakika; ESI-MS 382,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 37: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

20

THF (3 ml) içinde fenil 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 38, 206 mg, 0,436 mmol) ve 6-amino-4-(2-metoksietoksi)nikotinonitrilden (ara ürün 20, 93 mg, 0,479 mmol) oluşan bir çözeltiye -78°C sıcaklıkta yavaş yavaş LHMDs (THF içinde 1 M, 0,959 ml, 0,959 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş

aköz NH_4Cl içine döküldü ve DCM'yle iki defa ekstrakte edildi. Organik faz, daha sonra, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 50:50) ve ardından, ters faz kromatografisiyle (43 g C18 kartuş, 90:10 ilâ 0:100 oranında su/asetonitril içinde %0,1 TFA) saflaştırılarak kırık beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,59 dakika; ESI-MS 572,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Ara ürün 37A: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(4-hidroksi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

Ara ürünler 38 ve 42'den, LHMDs'nin 3,1 eşdeğerlerinin kullanılması hariç, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,61 dakika; ESI-MS 611,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ara ürün 37B: (rasemik) 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

Ara ürünler 38 ve 34'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,63 dakika; ESI-MS 598,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 37C: (rasemik) 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 Ara ürünler 38 ve 34B'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,68 dakika; ESI-MS 612,4 $[M+H]^+$.

- Ara ürün 37D:** tert-bütil 8-(2-(6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-karboksamido)-5-siyanopiridin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-2-karboksilat.
- 10

- Ara ürünler 38 ve 42A'dan, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,78 dakika; ESI-MS 736,4 $[M+H]^+$.
- 15

- Ara ürün 37E:** (rasemik) 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.
- 20

- Ara ürünler 38 ve 45'ten, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,28 dakika; ESI-MS 597,3 $[M+H]^+$.
- 25

Ara ürün 37F: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

Ara ürünler 38 ve 45A'dan, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,30 dakika; ESI-MS 611,4 $[M+H]^+$.

- 5 **Ara ürün 37G:** (rasemik) 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10 Ara ürünler 38 ve 46'dan, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,63 dakika; ESI-MS 586,3 $[M+H]^+$.

- 15 **Ara ürün 37H:** (R)-6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

Ara ürünler 38 ve 47'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,59 dakika; ESI-MS 584,3 $[M+H]^+$.

20

- Ara ürün 37I:** (S)-6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

25 Ara ürünler 38 ve 47'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,59 dakika; ESI-MS 584,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 37J: (R)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 Ara ürünler 51C ve 47A'dan, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,76 dakika; ESI-MS 497,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 37K: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-iyodo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

- Ara ürünler 51 ve 20'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,26 dakika; ESI-MS 554,2 $[M+H]^+$.
- 15

Ara ürün 37L: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

20

- Ara ürünler 54 ve 20'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,25 dakika; ESI-MS 478,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 37M: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

25

Ara ürünler 51C ve 20'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,77 dakika; ESI-MS 485,3 $[M+H]^+$.

- 5 **Ara ürün 37N:** (rasemik) 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)3-(((trietilsilil)oksi)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

Ara ürünler 38 ve 56'dan, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 5) t_R 3,48 dakika; ESI-MS 751,7 $[M+H]^+$.

- 15 **Ara ürün 37O:** N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(metoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 20 Ara ürünler 51D ve 20'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,19 dakika; ESI-MS 472,3 $[M+H]^+$.

- 25 **Ara ürün 37P:** (S)-6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

Ara ürünler 38 ve 61'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,60 dakika; ESI-MS 594,4 $[M+H]^+$.

Ara ürün 37Q: (S)-6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

- 5 Ara ürünler 38 ve 63'ten, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,53 dakika; ESI-MS 585,4 $[M+H]^+$.

Ara ürün 37R: (S)-6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

- Ara ürünler 38 ve 65'ten, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,45 dakika; ESI-MS 559,5 $[M+H]^+$.
- 15

Ara ürün 37S: (S)-6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

20

- Ara ürünler 38 ve 61A'dan, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,69 dakika; ESI-MS 593,3 $[M+H]^+$.
- 25

Ara ürün 37T: (rasemik) 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-3-il)metoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 38 ve 47C'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,29 dakika; ESI-MS 625,4 $[M+H]^+$.

- 5 **Ara ürün 37U:** (S)-6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10 Ara ürünler 38 ve 47D'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,24 dakika; ESI-MS 611,4 $[M+H]^+$.

- 15 **Ara ürün 37V:** (rasemik) 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 38 ve 47E'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.(UPLC-MS 3) t_R 1,21 dakika; ESI-MS 625,4 $[M+H]^+$.

20

- Ara ürün 37W:** 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-N-(5-floropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

25 Ara ürün 38 ve 5-floropiridin-2-aminden, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,64 dakika; ESI-MS 491,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 37X: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 Ara ürünler 38 ve 68'den, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,29 dakika; ESI-MS 625,4 $[M+H]^+$.

Ara ürün 37Y: (rasemik) 4-(((tert-bütildifenilsilil)oksi)-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

- Ara ürün 51E ve 6-aminonikotinonitrilden, ara ürün 37 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,66 dakika; ESI-MS 608,3 $[M+H]^+$.
- 15

Ara ürün 38: fenil 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

- 20 THF (130 ml) içinde 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 39, 8,49 g, 24,1 mmol) ve difenil karbonat (5,42 g, 25,3 mmol) çözeltisine -78°C sıcaklıkta yavaş yavaş LHMDs (THF içinde 1 M, 25,3 ml, 25,3 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH_4Cl içine döküldü ve DCM'yle iki defa ekstrakte edildi. Kombine edilmiş organik fazlar, daha sonra, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi.
- 25

Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (330 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 50:50) saflaştırılarak açık sarı renkte yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-de) δ 7.68 (s, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.19 - 7.27 (m, 3H),
 5 5.17 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 2.84 (t, 2H), 1.91 - 2.02 (m, 2H), 0.91 (s, 9 H), 0.08 (s, 6H).

Ara ürün 39: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

10

DCM (100 ml) ve DMF (25 ml) içinde (2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metanol (ara ürün 40, 6,5 g, 27,3 mmol) çözeltisine 0°C sıcaklıkta DIPEA (7,15 ml, 40,9 mmol), tert-bütilklorodimetilsilan (4,93 g, 32,7 mmol) ve DMAP (0,067 g, 0,546
 15 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı ve ardından, doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM'yle iki defa ekstrakte edildi. Kombine edilmiş organik fazlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, normal faz
 20 kromatografisiyle (120 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 95:5 ilâ 0:100) saflaştırıldı ve böylece, açık sarı renkte yağ formunda olan ve bekletildikten sonra katılaşarak kırık beyaz renkte toz veren başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,10 dakika; ESI-MS 353,3 [M+H]⁺.

25

Ara ürün 40: (2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metanol.

MeOH (120 ml) ve DCM (60 ml) içinde 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 10 g, 38,2 mmol) çözeltisine, NaBH₄ (1,16 g, 30,6 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldı; daha sonra, yavaş yavaş doymuş aköz NH₄Cl ile söndürüldü ve organik 5 çözücülerin çoğu çıkartılana kadar konsantre edildi. Elde edilen karışım, DCM ile ekstrakte edildi (4x). Kombine edilmiş organik fazlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (330 g silika jel kartuş, 10 DCM/(DCM/MeOH 9/1) 100:0 to 45:55) saflaştırılarak sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,38 dakika; ESI-MS 239,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 41: 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid.

THF (400 ml) içinde 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 12, 15,0 g, 52,2 mmol) çözeltisine -78°C sıcaklıkta argon altında MeLi (Et₂O içinde 1,6 M, 32,6 ml, 52,2 20 mmol) ilave edildi; çözelti 5 dakika süreyle karıştırıldı ve daha sonra, n-BuLi (heksan içinde 1,6 M, 35,9 ml, 57,5 mmol) yavaş yavaş ilave edildi ve çözelti 20 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyona, -78°C sıcaklıkta THF (100 ml) ilave edildi. Daha sonra, n-BuLi (heksan içinde 1,6 M, 49,0 ml, 78 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı 20 25 dakika süreyle karıştırıldı; daha sonra yeniden n-BuLi (heksan içinde 1,6 M, 6,53 ml, 10,45 mmol) eklendi ve karışım -78°C sıcaklıkta 10 dakika süreyle karıştırıldı. DMF (2,10 ml, 27,2 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta 45 dakika süreyle karıştırıldı ve

ardından, oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı; doymuş aköz NH_4Cl içine döküldü ve DCM'yle iki defa ekstrakte edildi. Kombine edilmiş organik fazlar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırılarak turuncu renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan
5 bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,63 dakika; ESI-MS 237,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 42: 6-amino-4-(4-hidroksi-4-metilpiperidin-1-il)nikotinonitril.

10

DMA (0,75 ml) içinde 6-amino-4-kloronikotinonitril (ara ürün 16, 31,6 mg, 0,206 mmol) ve 4-hidroksi-4-metilpiperidin (47,4 mg, 0,412 mmol) süspansiyonu 100°C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve 1 saat süreyle karıştırıldı. Elde edilen kahverengi renkte çözelti, 120°C sıcaklığa
15 kadar ısıtıldı ve 18 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; suyla seyreltildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar, tuzlu suyla yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g
20 silika jel kartuş, DCM/(DCM/(MeOH içinde 1 M NH_3) 9/1) 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak kahverengi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.29 - 3.37 (m, 2H), 3.06 - 3.20 (m, 2H), 1.50 - 1.62 (m, 4H), 1.16 (s, 3H).

25

Ara ürün 42A: tert-bütil 8-(2-amino-5-siyanopiridin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-2-karboksilat.

Ara ürün 16 ve tert-bütil 2,8-diazaspiro[4.5]dekan-2-karboksilattan, ara ürün 42 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-de) δ 8.06 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.10 - 3.32 (s, 8H), 1.69 - 1.79 (m, 2H),
 5 1.52 - 1.66 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

Ara ürün 43: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

DCM (0,5 ml) içinde N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 36, 25 mg, 0,066 mmol) ve dimetilamin (su içinde 7,9 M, 0,017 ml, 0,131 mmol) çözeltisine, sodyum triasetoksiborohidrit (27,8 mg, 0,131
 15 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilmiş organik fazlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme süperkritik akışkan kromatografisiyle (SFC 1, NH₂ kolon)
 20 saflaştırılarak renksiz bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,73 dakika; ESI-MS 411,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 44: N-(5-siyano-4-(2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

 25

THF (0,5 ml) ve H₂O (0,5 ml) içinde tert-bütil 8-(2-(6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-

naftiridin-1-karboksamido)-5-siyanopiridin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-2-karboksilat (ara ürün 37D, 70 mg, 0,095 mmol) çözeltisine, konsantre HCl (0,1 ml, 1,2 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 4 saat süreyle karıştırıldı; daha sonra, konsantre HCl (0,1 ml, 1,2 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM (4x) ve EtOAc (4x) ile ekstrakte edildi. Kombine edilmiş organik fazlar, daha sonra, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, EtOAc'yle tritüre edildi ve yüksek vakum altında kurutularak kırık beyaz renkte bir toz formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,64 dakika; ESI-MS 476,2 [M+H]⁺.

15 **Ara ürün 45: (rasemik) 6-amino-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oksi)nikotinonitril.**

1-metilpirrolidin-3-ol (89 mg, 0,875 mmol), oda sıcaklığında KHMDs (THF içinde 1 M, 0,788 ml, 0,788 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı 10 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, DMA (1 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 60 mg, 0,438 mmol) çözeltisine ilave edildi. Karışım, daha sonra, 40 dakika süreyle 100°C sıcaklıkta ısıtıldı; oda sıcaklığına kadar soğutuldu; EtOAc'yle ve suyla seyreltildi. Tabakalar ayrıldı ve aköz tabaka EtOAc ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme normal faz kromatografisiyle iki defa (4 g silika jel kartuş, DCM/(DCM/(MeOH içinde 1 M NH₃) 9/1) 100:0 ilâ 0:100)

saflaştırılarak açık kahverengi renkte bir mum formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,27 dakika; ESI-MS 219,1 $[M+H]^+$.

5 **Ara ürün 45A:** **6-amino-4-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)nikotinonitril.**

Ara ürün 21 ve 1-metilpiperidin-4-ol'den, ara ürün 45 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,30 dakika; ESI-MS 233,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 45B: **6-amino-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)nikotinonitril.**

15 Ara ürün 21 ve tetrahidro-2H-piran-4-ol'den, ara ürün 45 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,53 dakika; ESI-MS 220,1 $[M+H]^+$.

20 **Ara ürün 46:** **(rasemik) 6-amino-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)nikotinonitril.**

1-metoksipropan-2-ol (329 mg, 3,65 mmol) oda sıcaklığında KHMDs (THF içinde 1M, 1,82 ml, 1,82 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı 10 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra, karışım, NMP (0,5 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 50 mg, 0,365 mmol) çözeltisine ilave edildi. Çözelti, daha sonra, 50°C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, suyla söndürüldü ve EtOAc içinde seyreltilti. Tabakalar ayrıldı ve aköz

tabaka, EtOAc ile üç defa ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 5 100:0 ilâ 0:100). Ürün içeren fraksiyonlar konsantre edildi; elde edilen yağ, su içinde çözündürüldü ve liyofilize edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,57 dakika; ESI-MS 208,1 [M+H]⁺.

10 **Ara ürün 47: (R)-6-amino-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)nikotinonitril.**

(R)-tetrahidrofuran-3-ol (161 mg, 1,82 mmol), oda sıcaklığında KHMDS (THF içinde 1 M, 1,09 ml, 1,09 mmol) ile işleme tâbi 15 tutuldu. Bu reaksiyon karışımı 2 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra, karışım, NMP (0,5 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 50 mg, 0,365 mmol) çözeltisine ilave edildi. Elde edilen koyu kahverengi renkte çözelti oda sıcaklığında 1 saat 50 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl'yle 20 söndürüldü ve EtOAc ile iki defa ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, DCM/(DCM/(MeOH içinde 1 M NH₃) 9/1) 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak kahverengi renkte katı formunda başlıkta atıf yapılan 25 bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,48 dakika; ESI-MS 206,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 47A: (S)-6-amino-4-((tetrahydrofuran-3-il)oksi)nikotinonitril.

Ara ürün 21 ve (S)-tetrahydrofuran-3-ol'den, ara ürün 47 hazırlama
5 prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,48 dakika; ESI-MS 206,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 47B: (R)-6-amino-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oksi)nikotinonitril.

10

Ara ürün 21 ve (R)-1-metilpirrolidin-3-ol'den, ara ürün 47 hazırlama
prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,28 dakika; ESI-MS 219,2 $[M+H]^+$.

15 **Ara ürün 47C: (rasemik) 6-amino-4-((1-metilpiperidin-3-il)metoksi)nikotinonitril.**

Ara ürün 21 ve rasemik (1-metilpiperidin-3-il)metanolden, ara ürün 47
hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak
20 hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,33 dakika; ESI-MS 247,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 47D: (S)-6-amino-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoksi)nikotinonitril.

25 Ara ürün 21 ve (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanolden, ara ürün 47
hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak
hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,30 dakika; ESI-MS 233,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 47E: (rasemik) 6-amino-4-((1-metilpiperidin-2-il)metoksi)nikotinonitril.

Ara ürün 21 ve rasemik (1-metilpiperidin-2-il)metanolden, ara ürün 47
5 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak
hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,36 dakika; ESI-MS 247,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 48: tert-bütil 2-(8-((5-siyanopiridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)asetat.

10

Bir tüpe, 6-bromo-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2H, 41,7 mg, 0,096 mmol), Pd(dba)₂ (2,8 mg, 4,8 μ mol) ve 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-tert-bütilfosfino)ferrosen (3,4 mg, 4,8 μ mol) yüklendi; argon
15 püskürtülerek temizlendi ve daha sonra, THF (1 ml) ve ardından, 2-tert-bütoksi-2-oksoetilçinko klorür (Et₂O içinde 0,5 M, 0,386 ml, 0,193 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 70°C sıcaklıkta argon altında 1 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, su içine döküldü ve DCM ile ekstrakte edildi (2x). Organik faz, daha sonra,
20 Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 95:5 ilâ 50:50) ev ardından, bir ters faz kromatografisiyle (13 g C18 kartuş, 95:5 ilâ 5:95 oranında su/asetonitril içinde %0,1 TFA) saflaştırılarak kırmızı renkte bir reçine
25 formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,33 dakika; ESI-MS 468,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 49: 6-amino-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)nikotinonitril.

6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 50 mg, 0,365 mmol) ve
 5 (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamin (84 mg, 0,729 mmol), NMP (1 ml) içinde çözündürüldü ve oda sıcaklığında DIPEA (0,219 ml, 1,09 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, 50°C sıcaklıkta 4 saat süreyle ve 90°C sıcaklıkta 4 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; suyla
 10 söndürüldü ve EtOAc'yle seyreltildi. Tabakalar ayrıldı ve organik tabaka suyla ve tuzlu suyla yıkandı. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak kırık beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf
 15 yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,40 dakika; ESI-MS 233,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 49A: (rasemik) 6-amino-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)nikotinonitril.

20

Ara ürün 21 ve rasemik tetrahidrofuran-3-aminden, ara ürün 49 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,32 dakika; ESI-MS 205,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 49B: (rasemik) 6-amino-4-((2-metoksipropil)amino)nikotinonitril.

25

Ara ürün 21 ve rasemik 2-metoksipropan-1-aminden, ara ürün 49

hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,39 dakika; ESI-MS 207,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 49C: 6-amino-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nikotinonitril.

Ara ürün 21 ve rasemik tetrahidro-2H-piran-4-aminden, ara ürün 49 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,36 dakika; ESI-MS 219,1 $[M+H]^+$.

10

Ara ürün 50: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(triflorometil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

15 Bir flakona, N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-iyodo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 51, 83 mg, 0,150 mmol) ve (1,10-fenantrolin)(triflorometil)bakır(I) (70,4 mg, 0,225 mmol) yüklendi ve argon püskürtülerek temizlendi. DMF (0,6 ml) ilave edildi ve
20 flakonun ağzı kapatıldı. Elde edilen kahverengi renkte çözelti oda sıcaklığında 23 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, doymuş aköz $NaHCO_3$ ile işleme tâbi tutuldu ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, preparatif süperkritik
25 akışkan kromatografisiyle (SFC 1, DEAP kolonu) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 4) t_R 5,18 dakika; ESI-MS 496,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 51: fenil 7-(dimetoksimetil)-6-iyodo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

THF (2,5 ml) içinde 7-(dimetoksimetil)-6-iyodo-1,2,3,4-tetrahidro-
 5 1,8-naftiridin (ara ürün 52, 97 mg, 0,290 mmol) ve difenil karbonattan
 (74,6 mg, 0,348 mmol) oluşan bir çözelti -78°C sıcaklıkta
 LHMDs'yle (THF içinde 1 M, 0,334 ml, 0,334 mmol) işleme tâbi
 tutuldu ve 2 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, daha sonra, 20 dakika
 boyunca oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı; doymuş aköz
 10 NH₄Cl ilave edilerek söndürüldü ve DCM ile ekstrakte edildi (2x).
 Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre
 edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel
 kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak beyaz renkte
 bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS
 15 3) t_R 1,19 dakika; ESI-MS 455,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 51A: fenil 6-siklopropil-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

Ara ürün 53'den, ara ürün 51 hazırlama prosedürüne benzer şekilde
 20 reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,08 dakika; ESI-
 MS 369,5 [M+H]⁺.

Ara ürün 51B: fenil 7-(dimetoksimetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

25

Ara ürün 41'den, ara ürün 51 hazırlama prosedürüne benzer şekilde
 reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,08 dakika; ESI-
 MS 357,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 51C: fenil 7-(dimetoksimetil)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

Ara ürün 55'ten, ara ürün 51 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0,72 dakika; ESI-MS 386,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 51D: fenil 7-(dimetoksimetil)-6-(metoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

10

Ara ürün 58'den, ara ürün 51 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,05 dakika; ESI-MS 373,2 $[M+H]^+$.

15 **Ara ürün 51E: (rasemik) fenil 4-((tert-bütildifenilsilil)oksi)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.**

Ara ürün 71'den, ara ürün 51 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 1,61 dakika; ESI-MS 583,3 $[M+H]^+$.

20

Ara ürün 52: 7-(dimetoksimetil)-6-iyodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

25 MeCN (15 ml) içinde 7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 4, 1 g, 4,8 mmol) çözeltisi, NIS (1,13 g, 5,04 mmol) ile işleme tâbi tutuldu; alüminyum folyoyla üzeri kapatılan bir kap içinde 4 saat süreyle karıştırıldı. Daha sonra, bu reaksiyon

karışımı konsantre edildi. Elde edilen artık, Et₂O ve DCM'yle işleme tâbi tutuldu; suyla (2x) ve tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (80 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,73 dakika; ESI-MS 335,3 [M+H]⁺.

Ara ürün 53: 6-siklopropil-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

Bir tüpe, 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 12, 670 mg, 2,333 mmol), siklopropilboronik asit (401 mg, 4,67 mmol), trisikloheksilfosfin (6,54 mg, 0,023 mmol), K₃PO₄ (1733 mg, 8,17 mmol) ve dioksan (10 ml) yüklendi ve argon püskürtülerek temizlendi. Daha sonra, Pd(OAc)₂ (26,2 mg, 0,117 mmol) eklendi; tüp sızdırmaz kapatıldı ve bu reaksiyon karışımı 100°C sıcaklıkta 1 gün süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; EtOAc'yle seyreltildi ve suyla iki defa yıkandı. Daha sonra, organik faz, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme normal faz kromatografisiyle iki defa (40 g silika jel kartuş, DCM/(DCM/(MeOH içinde 7 M NH₃) 9/1) 100:0 ilâ 50:50) saflaştırılarak turuncu renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,64 dakika; ESI-MS 249,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 54: fenil 6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

DCM (2,5 ml) içinde fenil 7-(dimetoksimetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 51B, 100 mg, 0,281 mmol) çözeltisine, DAST (0,185 ml, 1,40 mmol) ilave edildi; çözelti oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra, DAST (0,037 ml, 0,281 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı 1 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM'yle iki defa ekstrakte edildi. Organik faz, daha sonra, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 95:5 ilâ 50:50) saflaştırılarak sarı renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 1,19 dakika; ESI-MS 379,5 [M+H]⁺.

Fenil 6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilatın bir alternatif sentezi aşağıda ana hatlarıyla açıklanmaktadır:

THF (1,6M, 6,64 ml, 10,63 mmol) içinde LHMDs çözeltisi, -78°C sıcaklıkta THF (20 ml) içinde 6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 101, 1,7 g, 6,25 mmol) ve difenilkarbonat (1,41 g, 6,57 mmol) çözeltisine damla damla ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta 30 dakika süreyle ve ardından, oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NH₄Cl ile DCM arasında bölüştürüldü; DCM (2x) ile ekstrakte edildi; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, İsolute ürününe ön-absorbe edildi ve bir 40 g RediSep® silika kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, heptandan heptan içinde %50 EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS

7) t_R 1,19 dakika; ESI-MS 379,4 $[M+H]^+$.

Ara ürün 54A: Fenil 7-(dimetoksimetil)-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

5 **karboksilat**

THF (5 mL) içinde N-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-metilasetamid (ara ürün 115) (470 mg, 1,282 mmol) ve difenil karbonattan (288 mg, 1,346 mmol) oluşan
 10 çözeltisine, -78°C sıcaklıkta THF (1,202 mL, 1,923 mmol) içinde 1,6M LHMDs yavaş yavaş ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, oda sıcaklığına kadar ılınmaya bırakıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş NH_4Cl çözeltisi içine döküldü. Aköz malzeme, DCM ile ekstrakte edildi (x2).
 15 Kombine edilmiş organik ekstraktlar indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürünün silika üzerinde kromatografiyle saflaştırılıp heptan içinde %0 - %100 EtOAc'yle elüe edilmesi sonucunda Fenil 7-(dimetoksimetil)-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat elde edildi. UPLC-MS 3 R_t =
 20 0,89 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 414,3.

Ara ürün 55: 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamin.

25 DCM (7 mL) içinde 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 300 mg, 1,15 mmol) ve dimetilamin (su içinde 7,9 M, 1,45 mL, 11,5 mmol) çözeltisine, sodyum triasetoksiborohidrit (486 mg, 2,29 mmol) ilave edildi. Bu

reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Daha sonra, dimetilamin (su içinde 7,9 M, 1,45 ml, 11,5 mmol) ve ardından, sodyum triasetoksiborohidrit (486 mg, 2,29 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 8 saat süreyle karıştırıldı ve
 5 ardından, dimetilamin (su içinde 7,9 M, 1,45 ml, 11,5 mmol) ilave edildi ve sonra, sodyum triasetoksiborohidrit (486 mg, 2,293 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Daha sonra, organik faz,
 10 Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (24 g silika jel kartuş, DCM/(DCM/(MeOH içinde 7 M NH₃) 9/1) 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,37 dakika; ESI-MS 266,2 [M+H]⁺.

15

Ara ürün 56: (rasemik) 6-amino-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(((trietilsilil)oksi)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)nikotinonitril.

20 Rasemik 6-amino-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)nikotinonitril (ara ürün 57, 420 mg, 1,63 mmol), THF (8 ml) içinde çözündürüldü; DIPEA (1,99 ml, 11,4 mmol) ve klorotrietilsilanla (1,36 ml, 8,13 mmol) işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, 70°C sıcaklıkta
 25 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı suyla söndürüldü ve EtOAc içinde seyreltildi. Organik tabaka ayrıldı; suyla ve tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g

silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-de) δ 7.92 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.43 (t, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 1.73 (d, 1H), 1.43 - 1.58 (m, 2H), 1.21 (t, 2H), 1.06 (d, 1H), 0.91 (t, 9H), 0.55 - 0.64 (m, 6H).

Ara ürün 57: (rasemik) 6-amino-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)nikotinonitril.

10

NMP (5 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 280 mg, 2,04 mmol) ve rasemik ((1R*,2S*,3R*,4S*)-3-aminobisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metanol hidroklorürden (435 mg, 2,45 mmol) oluşan bir çözelti, DIPEA (1,07 ml, 6,13 mmol) ile işleme tâbi tutuldu; 100°C sıcaklıkta 6 saat süreyle ve 180°C (MW) sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, EtOAc içinde seyreltildi ve suyla (2x) ve tuzlu suyla yıkandı. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (24 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,53 dakika; ESI-MS 259,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 58: 7-(dimetoksimetil)-6-(metoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

25

THF (2 ml) içinde (2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metanol (ara ürün 40, 94 mg, 0,394 mmol) çözeltisine,

NaH (madeni yağ içinde %60 dispersiyon, 16,6 mg, 0,414 mmol) ilave edildi. Elde edilen süspansiyon, oda sıcaklığında 15 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, Mel (0,026 ml, 0,414 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 28 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, su içine döküldü ve DCM ile ekstrakte edildi (2x). Organik faz, daha sonra, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, DCM/(DCM/MeOH 9/1) 100:0 ilâ 50:50) saflaştırılarak sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,51 dakika; ESI-MS 253,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 59: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

DCM (0,5 ml) içinde N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 60, 14,5 mg, 0,037 mmol) çözeltisine, Et₃N (10,2 µl, 0,073 mmol) ve asetik anhidrit (6,9 µl, 0,073 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM ile ekstrakte edildi (2x). Organik faz, daha sonra, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, DCM/(DCM/MeOH 9/1) 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak kırık beyaz renkte katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,98 dakika; ESI-MS 439,3 [M+H]⁺.

Ara ürün 60: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 Bir tüpe, metilamin hidroklorür (7,79 mg, 0,115 mmol) ve ardından, metilamin (MeOH içinde 2 M, 0,058 ml, 0,115 mmol) ve NaCNBH₃ (14,5 mg, 0,231 mmol) yüklendi. Daha sonra, MeOH (1 ml) içinde N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 36, 22 mg, 0,058
- 10 mmol) süspansiyonu ilave edildi; tüp sızdırmaz kapatıldı ve bu reaksiyon karışımı 70°C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı suyla söndürüldü ve organik çözücülerin çoğu çıkartılana kadar konsantre edildi. Su ilave edildi ve karışım, DCM ile ekstrakte edildi (3x). Organik faz, daha sonra, Na₂SO₄ üzerinde
- 15 kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, DCM/(DCM/(MeOH içinde 7 M NH₃) 9/1) 100:0 ilâ 50:50) saflaştırılarak sarı renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,72 dakika; ESI-MS 397,3 [M+H]⁺.

20

Ara ürün 61: (S)-5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-amin.

- Asetonitril (4 ml) içinde (S)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-amin (ara ürün 62, 100 mg, 0,552 mmol) çözeltisi, NCS'yle (100 mg, 0,749 mmol) işleme tâbi tutuldu ve 25°C sıcaklıkta 24 saat süreyle karıştırıldı. Daha sonra, karışım 80°C sıcaklıkta 3 saat süreyle ısıtıldı. Elde edilen çözelti oda sıcaklığına kadar soğutuldu; DCM'yle
- 25

seyreltildi ve NaOH (su içinde 1 M) ve tuzlu suyla yıkandı. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g altın silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 8:92) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,64 dakika; ESI-MS 216,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 61A: (S)-5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-amin.

10

Ara ürün 65'ten, ara ürün 61 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 4H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.03- 1.93 (m, 1H).

15

Ara ürün 62: (S)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-amin.

(S)-tetrahidrofuran-3-ol (612 mg, 6,95 mmol), oda sıcaklığında KHMDS'yle (THF içinde 1 M, 5,09 ml, 5,09 mmol) işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı 5 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra, karışım, THF (10 ml) içinde 4-kloropirimidin-2-amin (300 mg, 2,32 mmol) çözeltisine ilave edildi. Elde edilen kahverengi renkte çözelti oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl'yle söndürüldü ve EtOAc ile iki defa ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (24 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı

formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,31 dakika; ESI-MS 182,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 63: (S)-2-amino-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-5-karbonitril.

(S)-5-bromo-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-amin (ara ürün 64, 38 mg, 0,146 mmol), çinko siyanür (18,0 mg, 0,153 mmol), çinko (1,9 mg, 0,029 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,4 mg, 0,015 mmol) ve dppf (16,2 mg, 0,029 mmol), argon altında DMA'yla (2 ml) işleme tâbi tutuldu ve 100°C sıcaklıkta 16 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; doymuş aköz $NaHCO_3$ ile söndürüldü ve EtOAc'yle seyreltildi. Organik tabaka ayrıldı; suyla (2x) ve tuzlu suyla yıkandı (2x); Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak kahverengi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,54 dakika; ESI-MS 207,2 $[M+H]^+$.

20

Ara ürün 64: (S)-5-bromo-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-amin.

(S)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-amin (ara ürün 62, 33 mg, 0,182 mmol), DCM (4 ml) içinde çözündürüldü; NBS'yle (35,7 mg, 0,200 mmol) işleme tâbi tutuldu ve 25°C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon çözeltisi, DCM içinde seyreltildi ve NaOH (su içinde 1 M) ve tuzlu suyla yıkandı. Organik tabaka, Na_2SO_4 üzerinde

25

kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,67 dakika; ESI-MS 260,1, 262,0 $[M+H]^+$.

5 **Ara ürün 65: (S)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-amin**

(S)-tetrahidrofuran-3-ol (707 mg, 8,03 mmol), KHMDS'yle (THF içinde 1 M, 5,89 ml, 5,89 mmol) işleme tâbi tutuldu ve oda sıcaklığında 5 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra, karışım, THF
10 (15 ml) içinde 4-floropiridin-2-amin (300 mg, 2,68 mmol) çözeltisine ilave edildi. Elde edilen kahverengi renkte çözelti 16 saat süreyle karıştırıldı. KHMDS (THF içinde 1 M, 2,68 ml, 2,68 mmol), reaksiyona ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 50°C sıcaklıkta 16 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz
15 NH_4Cl 'yle söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak pembe renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde
20 edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,30 dakika; ESI-MS 181,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 66: 6-(dimetoksimeth- ^{13}C -il)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin.

25 THF (4 ml) içinde 6-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin (193 mg, 0,897 mmol) çözeltisi -78°C sıcaklıkta metillityumla (Et_2O içinde 1,6 M, 0,56 ml, 0,90 mmol) işleme tâbi tutuldu ve 10 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra, n-BuLi (heksan içinde 1,6 M, 0,67 ml,

1,1 mmol) damla damla ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 1 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı -50°C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve 30 dakika boyunca -20°C sıcaklığa kadar ısınmaya bırakıldı. Bu reaksiyon karışımı, -78°C sıcaklığa kadar soğutuldu ve daha sonra, 5 biraz daha n-BuLi (heksan içinde 1,6 M, 0,28 ml, 0,45 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı -50°C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve 30 dakika boyunca -20°C sıcaklığa kadar ısınmaya bırakıldı. Bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklığa kadar soğumaya bırakıldı ve N,N-dimetilform-¹³C-amidle (399 mg, 5,38 mmol) işleme tâbi tutuldu; - 10 78°C sıcaklıkta 45 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl ilave edilerek söndürüldü; oda sıcaklığına kadar ısıtıldı; DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz 15 kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak sarı rnekte bir reçine formunda 87 mg 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-6-¹³C-karbaldehid elde edildi.

Bu malzemenin MeOH (2 ml) içinde bir çözeltisi, p-tolüensülfonik 20 asit monohidrat (10 mg, 0,053 mmol) ve trimetil ortoformatla (1,0 ml, 9,05 mmol) işleme tâbi tutuldu; 50°C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve 5 saat süreyle karıştırıldı. Isıtma işlemi durduruldu ve reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile işleme tâbi tutuldu ve konsantre edildi. Elde 25 edilen artık, suyla işleme tâbi tutuldu ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ

0:100) saflaştırılarak açık sarı renkte bir yağ formunda ve 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazinle ~2:1 oranında bir karışım içinde başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,50 dakika; ESI-MS 212,1 $[M+H]^+$.

5

Ara ürün 67: 6-amino-4-(2-(dimetilamino)etoksi)nikotinonitril.

2-(dimetilamino)etanol (0,293 ml, 2,92 mmol), oda sıcaklığında KHMDS'yle (THF içinde 1 M, 2,19 ml, 2,19 mmol) işleme tâbi
10 tutuldu. Bu reaksiyon karışımı 2 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, THF (2 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 100 mg, 0,729 mmol) çözeltisine ilave edildi. Elde edilen koyu kahverengi renkte çözelti oda sıcaklığında 60 dakika süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NH_4Cl ile söndürüldü; İsolute malzemesine
15 doğrudan absorbe edildi ve vakum altında kurutuldu. Ham malzeme, ters faz kromatografisiyle (13 g C18 kartuş, 100:0 ilâ 0:100 oranında su/asetonitril içinde %0,1 TFA) saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonlar konsantre edildi. Elde edilen artık, küçük bir miktar doymuş aköz $NaHCO_3$ ve $NaCl$ 'yle (s) işleme tâbi tutuldu ve CH_2Cl_2 (5x) ile
20 ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,45 dakika; ESI-MS 207,2 $[M+H]^+$.

25 **Ara ürün 68: 6-amino-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoksi)nikotinonitril.**

(1-metilpiperidin-4-il)metanol (283 mg, 2,19 mmol), oda sıcaklığında

KHMDS'yle (THF içinde 1 M, 2,0 ml, 2,0 mmol) işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı 2 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, THF (1 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 100 mg, 0,729 mmol) çözeltisine ilave edildi. Elde edilen koyu kahverengi
 5 renkte çözelti oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NH₄Cl ile söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle iki defa saflaştırıldı (4 g silika jel kartuş,
 10 DCM/(DCM/(MeOH içinde 1 M NH₃) 9/1) 100:0 ilâ 0:100) ve böylece, açık kahverengi renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,31 dakika, 0,33 dakika; ESI-MS 247,2, 247,2 [M+H]⁺.

15 **Ara ürün 68A:** **6-amino-4-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropoksi)nikotinonitril.**

Ara ürün 21 ve 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol'den, ara ürün 68 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak
 20 hazırlandı. UPLC-MS 3: Rt = 0,40 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 249,2.

Ara ürün 68B: (R)-6-amino-4-((1,1,1-trifloro-3-metoksipropan-2-il)oksi)nikotinonitril.

25 Ara ürün 21 ve (R)-1,1,1-trifloro-3-metoksipropan-2-ol'den, ara ürün 68 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. UPLC-MS 3: Rt = 0,75 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 262,1.

Ara ürün 68C: 6-amino-4-metoksinikotinonitril.

Ara ürün 21'den, ara ürün 68 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. UPLC-MS 3: Rt = 0,41 dakika; MS
5 m/z [M+H]⁺ 150; .

Ara ürün 69: (rasemik) N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-4-hidroksi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

THF (0,3 ml) içinde (rasemik) 4-(((tert-bütildifenilsilil)oksi)-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 37Y, 30 mg, 0,049 mmol) çözeltisi, TBAF'yle (THF içinde 1 M, 0,054 ml, 0,054 mmol) işleme tâbi
15 tutuldu ve oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, DCM ile doymuş aköz NaHCO₃ arasında bölüştürüldü. Aköz tabaka, DCM ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g
20 silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 10:90) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.93 (s, 1H), 8.76 - 8.81 (m, 1H), 8.19 - 8.27 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.67 - 4.75 (m, 1H), 3.96 - 4.01 (m, 2H), 3.38 (d, 6H), 2.01 - 2.10 (m,
25 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H).

Ara ürün 70: (rasemik) 4-(((tert-bütildifenilsilil)oksi)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

MeOH (10 ml) içinde 5-((tert-bütildifenilsilil)oksi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-karbaldehid (ara ürün 71, 300 mg, 0,720 mmol) çözeltisi, piridinyum p-tolüensülfonatla (271 mg, 1,08 mmol) işleme tâbi tutuldu ve 16 saat süreyle ısıtılarak geriye akıtıldı. Bu reaksiyon

5 karışımı oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı; doymuş aköz NaHCO₃ ile işleme tâbi tutuldu ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel

10 kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 40:60) saflaştırılarak renksiz bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,42; ESI-MS 463,5 [M+H]⁺.

Ara ürün 71: (rasemik) 5-((tert-bütildifenilsilil)oksi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-karbaldehid.

15

THF (6 ml) içinde 7-bromo-4-((tert-bütildifenilsilil)oksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 72, 400 mg, 0,856 mmol) çözeltisi -78°C sıcaklıkta n-BuLi (heksan içinde 1,6 M, 1,34 ml, 2,14 mmol) ile

20 işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta 15 dakika süreyle işleme tâbi tutuldu ve ardından, çözelti -20°C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve bu sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı. Karışım, daha sonra, -78°C sıcaklığa kadar soğutuldu; DMF'yle (0,66 mL, 8,6 mmol) işleme tâbi tutuldu; -78°C sıcaklıkta 15 dakika süreyle

25 karıştırıldı ve ardından, -20°C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve -20°C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyon suyla söndürüldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham

malzeme, normal faz kromatografisiyle (heptanlar/EtOAc) saflaştırılarak sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 - 9.71 (m, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 2H), 7.43 - 7.56 (m, 6H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.21 (br. s., 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.80 - 4.85 (m, 1H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.23 - 3.31 (m, 1H), 1.77 - 1.87 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

Ara ürün 72: (rasemik) 7-bromo-4-((tert-bütildifenilsilil)oksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

DMF (5 ml) içinde 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-ol (ara ürün 73, 420 mg, 1,83 mmol) çözeltisi, imidazolle (374 mg, 5,50 mmol) ve tert-bütilllorodifenilsilanla (0,565 ml, 2,20 mmol) işleme tâbi tutuldu ve 25°C sıcaklıkta 16 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı suyla söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 30:70) ve ters faz kromatografisiyle (43 g C18 kartuş, 90:10 ilâ 0:100 oranında su/asetonitril içinde %0,1 TFA) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,61; ESI-MS 467,2, 469,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 73: (rasemik) 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-ol.

THF (15 ml) içinde 7-bromo-2,3-dihidro-1,8-naftiridin-4(1H)-on (500

mg, 2,20 mmol) çözeltisi, NaBH₄ (167 mg, 4,40 mmol) ile işleme tâbi tutuldu ve 25°C sıcaklıkta 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl'yle söndürüldü ve DCM'yle iki defa ekstrakte edildi. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; 5 filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 50:50) saflaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,59; ESI-MS 229,0, 231,0 [M+H]⁺.

10

Ara ürün 74: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

15 THF (45 ml) içinde fenil 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 38, 2,98 g, 6,29 mmol) ve 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitrilden (ara ürün 75, 1,10 g, 5,72 mmol) oluşan bir çözelti -70°C sıcaklıkta (kuru buz/2-PrOH banyosu, dahili 20 sıcaklık) argon altında LHMDs'yle (THF içinde 1 M, 12,6 ml, 12,6 mmol) işleme tâbi tutuldu. Elde edilen çözelti, 35 dakika süreyle soğutularak karıştırıldı. Daha sonra, soğutma banyosu çıkartıldı ve bu reaksiyon karışımı -25°C sıcaklığa kadar ısınmaya bırakıldı ve ardından, tekrar -70°C sıcaklığa kadar soğutuldu. Elde edilen çözelti 25 doymuş aköz NH₄Cl'yle söndürüldü; oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve 1:1 oranında EtOAc/heptanlar ile iki defa ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar, tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre

edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (80 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100). Ürün içeren fraksiyonlar konsantre edildi ve vakum altında kurutuldu ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

5 (UPLC-MS 3) t_R 1,60; ESI-MS 571,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ 13.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 11H), 2.86 (t, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

10

Ara ürün 75: 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril.

DMA (20 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 1,10 g, 8,02 mmol) çözeltisi, 2-metoksietilamin (2,07 ml, 24,1 mmol) ve
15 DIPEA'yla (4,20 mL, 24,1 mmol) işleme tâbi tutuldu; 50°C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve 15 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (24 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılarak. Ürün içeren fraksiyonlar konsantre
20 edildi ve vakum altında kurutuldu ve böylece, kırık beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitrilin bir alternatif sentezi aşağıda ana hatlarıyla açıklanmaktadır:

tert-bütül N-{5-siyano-4-[(2-metoksietil)amino]piridin-2-il}karbamata
25 (ara ürün 287, 7g), %30 - %36 oranında aköz HCl (40 ml) ilave edildi; karışım oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldı ve tam dönüşüm sağlanana kadar kromatografiyle izlendi. Çözelti, daha sonra, %20 - %30 NaOH çözeltisiyle pH=9-10 seviyesine kadar

bazlaştırıldı ve filtrelenerek beyaz renkte bir katı elde edildi. Bu katı madde, etil asetata (15 ml) ilave edildi ve 50 - 55°C sıcaklığa kadar ısıtılarak berrak bir çözelti oluşturuldu. Çözelti, daha sonra, 3 - 6°C sıcaklığa kadar soğutuldu; 2 - 3 saat süreyle karıştırıldı ve filtrelendi.

- 5 Daha sonra, ıslak kek kurutularak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-de) δ 7.92 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.15 (t, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.24 (q, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.62; ESI-MS 193.1 [M+H]⁺.

10

Ara ürün 76: (rasemik) 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 15 Kuru THF (5 ml), bir fenil 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 38, 120 mg, 0,254 mmol) ve rasemik 6-amino-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)nikotinonitril (ara ürün 77, 66 mg, 0,254 mmol) karışımı ilave edildi. Elde edilen çözelti buharlaştırıldı;
- 20 kap, argon püskürtülerek temizlendi; THF (1,3 ml) ilave edildi ve ardından, -78 °C sıcaklığa kadar soğutuldu. Metilsikloheksan içinde LHMDs çözeltisi (0,9 M, 0,62 ml, 0,559 mmol) 5 dakika boyunca damla damla eklendi; bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta ilave 15 dakika daha karıştırıldı ve ardından, 0 °C sıcaklığa kadar ısınmaya
- 25 bırakıldı ve aköz NH₄Cl (1 M) ilave edildi. Karışım, DCM ile ekstrakte edildi (3x); MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir DCM çözeltisi olarak bir 4 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp,

DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, şeffaf kahverengi renkte bir cam formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,21; ESI-MS 640,5 [M+H]⁺.

Ara ürün 77: (rasemik) 6-amino-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)nikotinonitril.

10 Bir rasemik 2-dimetilaminometilmorfolin (670 mg, 4,65 mmol), 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 637 mg, 4,65 mmol) ve trietilamin (2,59 ml, 18,6 mmol) karışımı, septumla sızdırmaz kapatılmış bir reaksiyon küveti içinde 60°C sıcaklıkta argon altında 10 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı buharlaştırıldı; aköz 15 hidroklorik asit (2 M) ile DCM (2x) arasında bölüştürüldü; aköz tabaka, aköz NaHCO₃ ile bazlaştırıldı; DCM içeren %10 MeOH ile ilave 10 defa daha ekstrakte edildi; bazik ekstraksiyondan elde edilen DCM tabakaları kombine edildi; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir DCM çözeltisi olarak bir 24 g 20 RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den DCM içinde %20 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırılarak bej renkte bir köpük formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,28; ESI-MS 262,2 [M+H]⁺.

25

Ara ürün 78: (rasemik) 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(kinüklidin-3-iloksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Metilsikloheksan içinde LHMDs çözeltisi (0,9 M, 0,70 ml, 0,630 mmol), -78°C sıcaklıkta soğutulmuş THF (2,9 ml) içinde bir fenil 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 38, 135 mg, 0,287 mmol) ve
 5 rasemik 6-amino-4-(kinüklidin-3-iloksi)nikotinonitril (ara ürün 79, 70,0 mg, 287 mmol) karışımına 5 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta ilave 10 dakika daha karıştırıldı ve ardından, 0°C sıcaklığa kadar ısınmaya bırakıldı ve aköz NH₄Cl (1 M) ilave edildi. Karışım, DCM ile ekstrakte edildi (3x);
 10 Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir DCM çözeltisi olarak bir 4 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, kırık beyaz renkte bir
 15 katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,27; ESI-MS 623,3 [M+H]⁺.

Ara ürün 78A: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-N-(4-((2-metoksietil)amino)-5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 38 ve 84'ten, ara ürün 78 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ 60,41, (UPLC-MS 6) t_R 1,65, ESI-MS 614,4, [M+H]⁺.

Ara ürün 78B: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(4-((dimetilamino)metil)-4-hidroksipiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 38 ve 87'den, ara ürün 78 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,27 ESI-MS 654,5 $[M+H]^+$.

- 5 **Ara ürün 78C: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.**

10 Ara ürünler 38 ve 88'den, ara ürün 78 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,55 ESI-MS 585,7 $[M+H]^+$.

- 15 **Ara ürün 78D: (rasemik) 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

20 Ara ürünler 38 ve 88A'dan, ara ürün 78 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,27 ESI-MS 628,4 $[M+H]^+$.

- 25 **Ara ürün 78E: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((2-floroetil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

Ara ürünler 38 ve 88B'den, ara ürün 78 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,56 ESI-MS 559,4 $[M+H]^+$.

Ara ürün 78F: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(2,2,2-trifloroetoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 Ara ürünler 38 ve 89'dan, ara ürün 78 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,61 ESI-MS 596,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 78G: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-izobütoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

- Ara ürünler 38 ve 89A'dan, ara ürün 78 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 7) t_R 1,72 ESI-MS 570,4 $[M+H]^+$.
- 15

Ara ürün 78H: (rasemik) tert-bütil 2-(((2-(6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-karboksamido)-5-siyanopiridin-4-il)oksi)metil)morfolin-4-karboksilat.

20

- Ara ürünler 38 ve 94'ten, ara ürün 78 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,68 ESI-MS 713,5 $[M+H]^+$.
- 25

Ara ürün 78I: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-etilpiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 38 ve 98'den, ara ürün 78 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,68 ESI-MS 526,4 $[M+H]^+$.

- 5 **Ara ürün 78J: (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)etil)amino)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

10 Ara ürünler 54 ve 100'den, ara ürün 78 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,29 ESI-MS 547,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 79: (rasemik) 6-amino-4-(kinüklidin-3-iloksi)nikotinonitril.

15

THF (1 M, 6,6 ml, 6,60 mmol) içinde KHMDS çözeltisi, oda sıcaklığında THF (2 ml) içinde rasemik kinüklidin-3-ol (928 mg, 7,29 mmol) çözeltisine damla damla ilave edildi. 55 dakika sonra, THF (2 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 500 mg, 3,65 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 gün süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH_4Cl ile DCM arasında bölüştürüldü; DCM ile ekstrakte edildi (8x); DCM tabakaları kombine edildi; Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, silika jel üzerine ön-absorbe edildi ve bir 12 g RediSep® silika kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı ve DCM'den DCM içinde %20 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, bej renkte bir katı

20

25

formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,32; ESI-MS 245,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 80: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Anhidr DMF (1,5 ml) içinde 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 481 mg, 2,50 mmol) çözeltisi, 0 °C sıcaklıkta soğutulmuş bir di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (410 mg, 2,50 mmol) ve DMF (1,5 ml) karışımına 10 dakika boyunca damla damla ilave edildi. 0 °C sıcaklıkta 45 dakika süreyle karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve ilave 90 dakika süreyle, oda sıcaklığında DMF (2 ml) içinde 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on (ara ürün 81, 418 mg, 1,00 mmol) çözeltisi ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 17,5 saat süreyle karıştırıldı; MeOH ilave edilerek söndürüldü ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir DCM çözeltisi olarak bir 80 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den DCM içinde %2 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, turuncu renkte bir köpük formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.93 (t, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.38 (s, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.20 - 3.16 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.22

(s, 3H), 1.94 - 1.88 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,72; ESI-MS 553,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 80A: N-(5-siyano-4-(izopropilamino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 81 ve 102'den, ara ürün 80 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 0,82; ESI-MS 537,4 $[M+H]^+$.

Ara ürün 80B: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((3-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

15

Ara ürünler 75 ve 103'ten, ara ürün 80 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.39 (s, 6H), 3.33 - 3.24 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 2H).

Ara ürün 80C: (S)-6-((3-((tert-bütildimetilsilil)oksi)-2-okso-pirrolidin-1-il)metil)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

25

Ara ürünler 75 ve 104'den, ara ürün 80 hazırlama prosedürüne benzer

şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,42; ESI-MS 654,0 $[M+H]^+$.

Ara ürün 80F: (R)-6-((3-((tert-bütildimetilsilil)oksi)-2-oksopirrolidin-1-il)metil)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 75 ve 104A'dan, ara ürün 80 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,47; ESI-MS 654,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 80G; (R)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((3-metil-5-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 75 ve 103C'ten, ara ürün 80 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 7) t_R 0,98; ESI-MS 554,3 $[M+H]^+$.

20

Ara ürün 80H; (S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((3-metil-5-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 75 ve 103D'den, ara ürün 80 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 0,96; ESI-MS 554,4 $[M+H]^+$.

25

Ara ürün 81: 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on.

Sodyum triasetoksiborohidrit (3,10 g, 14,61 mmol), oda sıcaklığında
 5 1,2-dikloroetan (20 ml) içinde bir 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 2,30 g, 9,74 mmol), etil 2-((2-aminoetil)(metil)amino)asetat dihidroklorür (ara ürün 82, 2,6 g, 14,61 mmol) ve trietilamin (6,75 ml, 48,7 mmol) karışımına ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 21 saat
 10 süreyle karıştırıldı ve ilave sodyum triasetoksiborohidrit (2,6 g, 9,74 mmol) eklendi. Oda sıcaklığında 4 saat daha karıştırıldıktan sonra, yeniden ilave sodyum triasetoksiborohidrit (1,3 g, 4,87 mmol) eklendi ve reaksiyon 2,5 gün süreyle 4°C sıcaklıkta tutuldu. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, oda sıcaklığına kadar ısıtıldı; doymuş aköz
 15 NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi; karışım DCM ile ekstrakte edildi (3x); kombine edilen organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir DCM çözeltisi olarak bir 120 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir
 20 gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, turuncu renkte bir köpük formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H), 5.30 (s, br, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 2H),
 25 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.98 - 1.82 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,33; ESI-MS 335,3 [M+H]⁺.

Ara ürün 82: etil 2-((2-aminoetil)(metil)amino)asetat dihidroklorür.

Konsantre hidroklorik asit (10 ml), oda sıcaklığında THF (20 ml) ve
 5 EtOH (100 ml) içinde etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)(metil)amino)asetat (ara ürün 83, 3,05 g, 11,13 mmol) çözeltisine ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, bu reaksiyon karışımı buharlaştırıldı; etanol (20 ml) ilave edildi; buharlaştırıldı; ilave etanol (50 ml) eklendi ve
 10 ardından, 60°C sıcaklıkta 70 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra, soğutulan reaksiyon karışımı buharlaştırılarak soluk sarı renkte bir cam formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, br, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 3.44 (s, br, 2H), 3.21 (s, br, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

15

Ara ürün 83: etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)(metil)amino)asetat.

Etil bromoasetat (1,27 ml, 11,48 mmol), 0 °C sıcaklıkta tert-bütül (2-
 20 (metilamino)etil)karbamat (2,0 g, 11,48 mmol), trietilamin (4,81 ml) ve THF (24 ml) karışımına ilave edildi. Oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile DCM arasında bölüştürüldü; DCM ile iki defa ekstrakte edildi; organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı
 25 ve böylece, berrak soluk sarı renkte yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (s, br, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 2.65 - 2.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (t, 3H).

Ara ürün 84: N⁴-(2-metoksietil)-5-(triflorometil)piridin-2,4-diamin.

Konsantre hidroklorik asit (1,5 ml),) oda sıcaklığında N²-(4-
 5 metoksibenzil)-N⁴-(2-metoksietil)-5-(triflorometil)piridin-2,4-diamin
 (ara ürün 85, 280 mg, 0,788 mmol) bileşiğine ilave edildi. 4,5 saat
 süreyle karıştırıldıktan sonra, bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz
 NaHCO₃ çözeltisiyle nötralize edildi; DCM ile ekstrakte edildi (4x);
 Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir
 10 DCM çözeltisi olarak bir 12 g RediSep® silika kolona uygulandı ve
 normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den DCM içinde %10
 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar
 kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı
 formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz,
 15 CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.95 (s, br, 1H), 4.50 (s, br, 2H),
 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 2H). (UPLC-MS 6)
 t_R 0,44; ESI-MS 236,1 [M+H]⁺.

**Ara ürün 85: N²-(4-metoksibenzil)-N⁴-(2-metoksietil)-5-
 20 (triflorometil)piridin-2,4-diamin.**

4-Metoksibenzilamin (485 mg, 3,53 mmol), 2-kloro-N-(2-
 metoksietil)-5-(triflorometil)piridin-4-amine (ara ürün 86, 300 mg,
 1,18 mmol) ilave edildi ve bir MW'de septumla sızdırmaz kapatılmış
 25 bir flakon içinde 60°C sıcaklıkta 3 saat süreyle ısıtıldı. Daha sonra,
 geleneksel ısıtma işlemine 80 °C sıcaklıkta 18 saat süreyle devam
 edildi; bu reaksiyon karışımı soğutuldu; ilave 4-metoksibenzilamin
 (162 mg, 1,18 mmol) eklendi ve ısıtma işlemine 100 °C sıcaklıkta 22

saat süreyle devam edildi. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, 120°C sıcaklıkta 9 saat süreyle ısıtıldı; soğutuldu; doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi ile DCM arasında bölüştürüldü; DCM'yle 3 defa ekstrakte edildi; organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir DCM çözeltisi olarak bir 24 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den DCM içinde %20 EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,77; ESI-MS 356,3 [M+H]⁺.

Ara ürün 86: 2-kloro-N-(2-metoksietil)-5-(triflorometil)piridin-4-amin.

2-Metoksietilamin (1,0 ml, 11,57 mmol), 0 °C sıcaklıkta 2,4-dikloro-5-(triflorometil)piridine (500 mg, 2,32 mmol) damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 2,5 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi ile DCM arasında bölüştürüldü; organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir DCM çözeltisi olarak bir 120 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den DCM içinde %50 EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Başlıkta atıf yapılan bileşik, majör regioizomer olarak elde edildi ve 4-kloro-N-(2-metoksietil)-5-(triflorometil)piridin-2-aminden (oran 2:1) önce elüe oldu. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, sarımsı beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,96; ESI-MS 255,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 87: 6-amino-4-(4-((dimetilamino)metil)-4-hidroksipiperidin-1-il)nikotinonitril.

Bir 4-[(dimetilamino)metil]-4-piperidinol (1,0 g, 4,33 mmol), 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 593 mg, 4,33 mmol) ve trietilamin (3,62 ml, 26,00 mmol) karışımı, septumla sızdırmaz kapatılmış bir reaksiyon küveti içinde 80°C sıcaklıkta argon altında 28 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı soğutuldu; EtOH (5 ml) ilave edildi ve 80 °C sıcaklıkta 18 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, buharlaştırıldı; aköz NaHCO₃ çözeltisi ile DCM arasında bölüştürüldü; %10 MeOH içeren DCM'yle 5 defa ekstrakte edildi; kombine edilmiş DCM tabakaları MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, Et₂O (20 ml) ve DCM'yle (1 ml) tritüre edilerek bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.70 (s, br, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.26 (s, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 4H). (UPLC-MS 6) t_R 0,25; ESI-MS 276,3 [M+H]⁺.

Ara ürün 88: 6-amino-4-((2-hidroksi-2-metilpropil) amino) nikotinonitril.

Bir 1-amino-2-metiletanol (1,0 g, 11,22 mmol), 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 1,54 g, 11,22 mmol) ve trietilamin (6,26 ml, 44,9 mmol) karışımı, septumla sızdırmaz kapatılmış bir reaksiyon küveti içinde 60°C sıcaklıkta argon altında 18 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, soğutuldu; buharlaştırıldı; aköz NaHCO₃ çözeltisi ile n-BuOH arasında bölüştürüldü; n-

BuOH'yle 3 defa ekstrakte edildi; kombine edilen organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, Et₂O (100 ml) ve DCM (5 ml) ile tritüre edilerek bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6)
 5 t_R 0,35; ESI-MS 207,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 88A: (rasemik) 6-amino-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroksi-2-metilpropil)amino)nikotinonitril.

10 Ara ürün 21 ve N¹,N¹,2,2-tetrametilpropan-1,3-diaminden, ara ürün 88 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.02 (t, br, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.75 (s, br, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.11 (s, 3H).

15

Ara ürün 88B: 6-amino-4-((2-floroetil)amino)nikotinonitril

Ara ürün 21 ve 2-floroetanaminden, ara ürün 88 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-
 20 MS 6) t_R 0,49; ESI-MS 181,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 89: 6-amino-4-(2,2,2-trifloroetoksi)nikotinonitril.

THF (1 M, 16,1 ml, 16,04 mmol) içinde KHMDS çözeltisi, oda
 25 sıcaklığında THF (40 ml) içinde 2,2,2-trifloroetanol (0,53 ml, 7,29 mmol) çözeltisine damla damla ilave edildi. 2 dakika sonra, THF (10 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 1,0 g, 7,29 mmol) çözeltisi eklendi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2

saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH_4Cl ile EtOAc arasında bölüştürüldü; EtOAc ile ekstrakte edildi (2x); kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, Et_2O ve heptanla tritüre edildi ve böylece, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 0,70; ESI-MS 218,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 89A: 6-amino-4-izobütoksinikotinonitril.

Ara ürün 21 ve 2-metilpropan-1-ol'den, ara ürün 89 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, br, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.79 (d, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 0.96 (d, 6H).

Ara ürün 89C: 6-amino-4-(2-floroetoksi)nikotinonitril.

Ara ürün 21 ve 2-floroetanolden, ara ürün 89 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 0,50; ESI-MS 182,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 90: (S)-5-kloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin-2-amin.

DMF (7 ml) içinde bir (S)-2,5-dikloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin (ara ürün 91, 1,26g, 4,15 mmol) ve 4-metoksibenzilamin (0,65 ml, 4,97 mmol) karışımı 50°C sıcaklıkta 18 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, aköz 1M HCl ile DCM arasında bölüştürüldü; DCM ile ekstrakte edildi (2x); kombine edilmiş

DCM tabakaları suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artığa, trifloroasetik asit (3,93 ml, 51,0 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat süreyle bekletildi; 70 °C sıcaklıkta 5 saat süreyle ısıtıldı; oda sıcaklığında 3 gün süreyle bekletildi; 80 °C sıcaklıkta 2 gün süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı buharlaştırıldı ve normal ve ters faz kromatografisinin (RP 3) bir kombinasyonu kullanılarak saflaştırıldı ve böylece, renksiz bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 0,74; ESI-MS 218,1 ve 220,1 [M+H]⁺.

10

Ara ürün 91: (S)-2,5-dikloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin

(S)-1-Metoksipropan-2-ol (0,58 ml, 5,88 mmol), oda sıcaklığında THF (10 ml) içinde bir 2,4,5-trikloropirimidin (0,63 ml, 5,34 mmol) ve NaH (madeni yağ içinde %60 dispersiyon, 0,24 g, 5,88 mmol) karışımına damla damla ilave edildi. 30 dakika sonra, bu reaksiyon karışımı, su ile DCM arasında bölüştürüldü; organik tabaka suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, sarımsı kahverengi renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 1,01; ESI-MS 237,0 ve 238,9 [M+H]⁺.

20

Ara ürün 92: (R)-5-kloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin-2-amin.

25

Ara ürün 93'ten, ara ürün 90 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

8.00 (s, 1H), 6.71 (s, br, 2H), 5.44 - 5.32 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.23 (d, 3H). (UPLC-MS 7) t_R 0,74; ESI-MS 218,1 ve 220,1 $[M+H]^+$.

5 **Ara ürün 93:** (R)-2,5-dikloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin

(R)-1-metoksipropan-2-ol'den, ara ürün 91 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 7) t_R 1,02;
10 ESI-MS 237,1 ve 239,0 $[M+H]^+$.

Ara ürün 95: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

15

Asetonitril (2,6 ml) içinde 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on (ara ürün 81, 268 mg, 0,641 mmol), fenil (5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)karbammat (ara ürün 96, 834 mg, 1,122 mmol) ve DMAP (7,83 mg, 0,064 mmol)
20 karışımı, geri akış koşulları altında 3,5 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı buharlaştırıldı ve bir DCM çözeltisi olarak bir 24 g RediSep silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve
25 buharlaştırıldı ve böylece, kırık beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,92; ESI-MS 538,7 $[M+H]^+$.

Ara ürün 96: fenil (5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)karbamat.

Fenil kloroformat (3,89 ml, 31,0 mmol), oda sıcaklığında THF (100 ml) içinde bir 6-amino-4-izopropoksiniotinonitril (ara ürün 97, 2,5 g, 14,11 mmol) ve piridin (2,51 ml, 31,0 mmol) karışımı damla damla ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldı; ilave piridin (2,51 ml, 31,0 mmol) eklendi ve ardından, ilave 12 saat daha karıştırıldı ve sonra, EtOAc ile doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi arasında bölüştürüldü. Organik tabaka, doymuş tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, Et₂O ile tritüre edildi ve filtrasyonla bej renkte bir katı formunda ürün elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 1,09; ESI-MS 298,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 96G: (rasemik) fenil (5-siyano-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)etoksi)piridin-2-il)karbamat.

Ara ürün 162'den, ara ürün 96 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) Rt = 1,11 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 384,1.

Ara ürün 97: 6-amino-4-izopropoksiniotinonitril.

Bir KHMDS çözeltisi (87 g, 438 mmol), oda sıcaklığında THF (250 ml) içinde propan-2-ol (26,3 g, 438 mmol) çözeltisine alikotlar halinde ilave edildi. 15 dakika sonra, THF (200 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 30 g, 219 mmol) çözeltisi eklendi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırıldı. Bu

reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH_4Cl ile EtOAc arasında bölüştürüldü; EtOAc ile ekstrakte edildi (2x); kombine edilmiş EtOAc tabakaları, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen
 5 artık, Et_2O ile tritüre edildi ve filtrasyonla sarı renkte bir katı formunda ürün elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.64 (septet, 1H), 1.31 (d, 6H). (UPLC-MS 7) t_R 0,61; ESI-MS 178,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 98: 6-amino-4-etilnikotinonitril.

10

DMF (1 ml) içinde bir 5-bromo-4-etilpiridin-2-amin (ara ürün 99, 110 mg, 0,55 mmol), çinko siyanür (71 mg, 0,60 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (63 mg, 0,06 mmol) karışımı, argon püskürtülerek temizlendi ve septumla sızdırmaz kapatılmış bir flakon içinde 85°C sıcaklıkta 18 saat süreyle
 15 ısıtıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı buharlaştırıldı; İsolute üzerine ön-absorbe edildi ve bir 12 g RediSep® kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı: DCM'den DCM içinde %20 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, başlıkta atıf yapılan bileşik elde
 20 edildi. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 6.92 (s, br, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.57 (q, 2H), 1.17 (t, 3H).

Ara ürün 99: 5-bromo-4-etilpiridin-2-amin.

25 NBS (231 mg, 1,30 mmol), oda sıcaklığında DCM (5 ml) içinde 4-etilpiridin-2-amin (144 mg, 1,18 mmol) çözeltisine ilave edildi. Oda sıcaklığında 5 dakika süreyle karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı, aköz $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ile DCM arasında bölüştürüldü;

DCM ile ekstrakte edildi (2x); kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,61; ESI-MS 200,9 ve 202,9 [M+H]⁺.

5

Ara ürün 101: 6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

DAST (4,86 ml, 23,70 mmol), 0 °C sıcaklıkta DCM (30 ml) içinde 2-
10 (dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 2,5 g, 8,46 mmol) çözeltisine damla damla ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, 0 °C sıcaklıkta 45 dakika süreyle ve ardından, oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırıldı ve doymuş aköz NaHCO₃ ile
15 edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, İsolute ürününe ön-absorbe edildi ve bir 40 g RediSep® silika kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı ve heptandan EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve
20 buharlaştırıldı ve böylece, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 0,78; ESI-MS 259,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 102: 6-amino-4-(izopropilamino)nikotinonitril.

25

DMA (17 ml) içinde bir izopropilamin (1,83 ml, 21,3 mmol), 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 972 mg, 7,09 mmol) ve diizopropiletilamin (3,71 ml, 21,3 mmol) karışımı, septumla sızdırmaz

kapatılmış bir reaksiyon küveti içinde 50 °C sıcaklıkta 48 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, soğutuldu; buharlaştırıldı ve bir 40 g RediSep® kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir
 5 gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, DCM ile %10 aköz sitrik asit çözeltisi arasında bölüştürüldü; aköz tabaka DCM'yle iki defa yıkandı; NaHCO₃ ile bazlaştırıldı; DCM ile ekstrakte edildi (4x); bazik ekstraksiyondan kombine edilmiş organik ekstraktlar, Na₂SO₄
 10 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 6.31 (s, br, 2H), 5.71 (d, br, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 1.14 (d, 6H).

15 **Ara ürün 102E: 6-amino-4-((2-(triflorometoksi)etil)amino)nikotinonitril.**

Ara ürün 21 ve 2-(triflorometoksi)etanaminden, ara ürün 102 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak
 20 hazırlandı. (UPLC-MS 3) Rt = 0,54 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 247.

Ara ürün 102F: 6-amino-4-((2-(tert-bütoksi)etil)amino)nikotinonitril.

25 Ara ürün 21 ve 2-(tert-bütoksi)etanaminden, ara ürün 102 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) Rt = 0,58 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 235 .

Ara ürün 103: 4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)morfolin-3-on.

Oda sıcaklığında 1,2-dikloroetan (25 ml) içinde bir 2-
 5 (dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara
 ürün 41, 1,50 g, 5,40 mmol), etil 2-(2-aminoetoksi)asetat hidroklorür
 (ara ürün 105, 1,24 g, 6,75 mmol) ve trietilamin (0,97 ml, 7,02 mmol)
 karışımı 1 saat süreyle karıştırıldı ve ardından, sodyum
 triasetoksiborohidrit (1,83 g, 8,63 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon
 10 karışımı oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırıldı ve ilave sodyum
 triasetoksiborohidrit (0,92 g, 4,32 mmol) eklendi. Oda sıcaklığında
 ilave 5 saat daha karıştırma işlemi gerçekleştirildikten sonra, bu
 reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi ile DCM arasında
 bölüştürüldü; karışım DCM ile ekstrakte edildi (3x); kombine edilen
 15 organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde
 edilen artık, bir 80 g RediSep® silikaya uygulandı ve normal faz
 kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye
 kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine
 edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, sarı renkte bir katı formunda
 20 başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,42; ESI-MS
 322,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 103A: (S)-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-hidroksipirrolidin-2-on.

25

Ara ürünler 41 ve 106'dan, ara ürün 103 hazırlama prosedürüne
 benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 0,35;
 ESI-MS 322,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 103B: (R)-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-hidroksipirrolidin-2-on.

Ara ürünler 41 ve 106A'dan, ara ürün 103 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 0,38; ESI-MS 322,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 103C: (R)-4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-5-metilmorfolin-3-on.

10

Ara ürünler 41 ve 152'den, ara ürün 103 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 0,49; ESI-MS 336,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 103D: (S)-4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-5-metilmorfolin-3-on.

Ara ürünler 41 ve 152A'dan, ara ürün 103 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 7) t_R 0,48; ESI-MS 336,2 $[M+H]^+$.

20

Ara ürün 104: (S)-3-((tert-bütildimetilsilil)oksi)-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-on.

25

tert-Bütildimetilsilil klorür (3,77 g, 25,02 mmol), DIPEA (4,84 ml, 27,7 mmol) ve DMAP (51 mg, 0,42 mmol), 0 °C sıcaklıkta DMF (15 ml) ve DCM (60 ml) içinde (S)-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-

tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-hidroksipirrolidin-2-on (ara ürün 103A, 6,7 g, 20,85 mmol) çözeltisine ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 gün süreyle karıştırıldı; su ile DCM arasında bölüştürüldü; organik tabakalar, doymuş aköz NaHCO₃ ile yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, kahverengi renkte bir cam formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,94; ESI-MS 436,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 104A: (R)-3-((tert-bütildimetilsilil)oksi)-1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-on.

Ara ürün 103B'den, ara ürün 104 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 0,98; ESI-MS 436,4 [M+H]⁺.

Ara ürün 105: etil 2-(2-aminoetoksi)asetat hidroklorür.

Bir 1,4-dioksan içinde hidrojen klorür çözeltisi (4M, 32,7 ml, 131 mmol), etanol (38,2 ml, 655 mmol) içinde 2-(2-aminoetoksi)asetik asit (1,56 g, 13,10 mmol) çözeltisine ilave edildi ve hafif geri akış altında 2 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı buharlaştırıldı ve böylece, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, br, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ara ürün 106: (S)-etil-4-amino-2hidroksibütanon hidroklorür.

Bir 1,4-dioksan içinde hidrojen klorür çözeltisi (4M, 98 ml, 391

mmol), etanol (114 ml, 1,96 mol) içinde (S)-4-amino-2-hidroksibütanoik asit (4,66 g, 39,10 mmol) karışımına ilave edildi ve hafif geri akış altında 2 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı buharlaştırıldı ve böylece, soluk sarı renkte bir yağ formunda başlıkta
 5 atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, br, 3H), 5.23 (s, br, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 3H), 2.93 - 2.79 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.21 (t, 3H).

Ara ürün 106A: (R)-etil-4-amino-2hidroksibütanon hidroklorür.

10

(R)-4-amino-2-hidroksibütanoik asitten, ara ürün 106 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, br, 3H), 4.41 - 4.04 (m, 3H), 2.94 - 2.56 (m, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 1H), 1.87 - 1.66 (m, 1H), 1.21 (t, 3H).

15

Ara ürün 107: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

20 DMA (15 ml) içinde bir 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on (ara ürün 81, 1,03 g, 3,08 mmol), fenil (5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)karbamit (ara ürün 108, 2,19 g, 6,16 mmol) ve DMAP (753 mg, 6,16 mmol) karışımı 90°C sıcaklıkta 3,5 saat süreyle ısıtıldı. Soğutulan reaksiyon
 25 karışımı, EtOAc ile bölüştürüldü ve organik tabaka MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, ters faz kromatografisiyle (RP 4) saflaştırıldı ve ürün içeren fraksiyonlar, doymuş aköz NaHCO₃ ile EtOAc arasında bölüştürüldü; organik

tabaka MgSO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, daha sonra, bir DCM, Et_2O ve heptan karışımıyla tritüre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 0,80; ESI-MS 554,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ara ürün 108: fenil (5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)karbamat.

Fenil kloroformat (4,93 ml, 39,3 mmol), oda sıcaklığında THF (100
10 ml) içinde bir 6-amino-4-(2-metoksietoksi)nikotinonitril (ara ürün 20, 3,45 g, 17,86 mmol) ve piridin (6,35 ml, 79 mmol) karışımına damla damla ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı ve sonra, EtOAc ile doymuş aköz NaHCO_3 çözeltisi arasında bölüştürüldü; organik tabaka, doymuş
15 tuzlu suyla yıkandı; MgSO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, EtOAc'yle tritüre edildi ve filtrasyon yoluyla beyaz renkte bir katı formunda ürün elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 0,97; ESI-MS 314,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ara ürün 110: N-(5-siyano-4-etilpiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

DMF (3 ml) içinde bir 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 400 mg, 1,69 mmol), fenil (5-siyano-4-etilpiridin-2-il)karbamat (ara ürün 111, 773 mg, 2,89 mmol)
25 ve DMAP (293 mg, 2,40 mmol) karışımı 90°C sıcaklıkta 1 saat süreyle ısıtıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı, EtOAc ile doymuş aköz NaHCO_3 çözeltisi arasında bölüştürüldü; EtOAc ile iki defa ekstrakte

edildi; organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir 40 g RediSep® kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, heptanla ve ardından, heptandan EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Urün içeren fraksiyonlar
5 kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,23; ESI-MS 410,3 [M+H]⁺.

Ara ürün 111: fenil (5-siyano-4-etilpiridin-2-il)karbamat.

10 Ara ürün 98'den, ara ürün 108 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 1,06; ESI-MS 268,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 112: (S)-6-amino-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)nikotinonitril.
15

DMA (50 ml) içinde bir (S)-1-metoksi-2-propilamin (5,91 g, 65,6 mmol), 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 3,0 g, 21,88 mmol) ve diidopropiletilamin (11,52 ml, 65,6 mmol) karışımı, septumla
20 sızdırmaz kapatılmış bir reaksiyon küveti içinde 60°C sıcaklıkta 48 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, DCM ile aköz NH₄Cl arasında bölüştürüldü; DCM ile ekstrakte edildi (3x); kombine edilmiş organik ekstraktlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, soluk sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan
25 bileşik elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 0,40; ESI-MS 207,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 113: (R)-6-amino-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)nikotinonitril.

Ara ürün 21 ve (R)-1-metoksi-2-propilaminden, ara ürün 112 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 7) t_R 0,42; ESI-MS 207,1 $[M+H]^+$.

5 **Ara ürün 115: N-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-metilasetamid.**

Asetik anhidrit (0,38 ml, 3,98 mmol), 0 °C sıcaklıkta DCM (20 ml) içinde 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-
10 metilmetanamin (ara ürün 118, 1,0 g, 3,98 mmol) ve 2,6-lutidin (0,69 ml, 5,97 mmol) çözeltisine ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı; doymuş $NaHCO_3$ ile EtOAc arasında bölüştürüldü; EtOAc'yle iki defa ekstrakte edildi; Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir 40 g
15 RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM'den %1 NH_3 içeren DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 0,45; ESI-MS 294,2 $[M+H]^+$.

20 Alternatif olarak, ara ürün 115 aşağıda tarif edilen prosedürle hazırlandı:

0°C sıcaklıkta DCM içinde 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-metilmetanamin (ara ürün 118, 3,49 g, 13,89 mmol) ve trietilaminin (3,0 ml, 21,64 mmol) bir soğutulmuş
25 çözeltisine, asetil klorür (1,1 ml, 15,47 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, 0°C sıcaklıkta 1,5 saat süreyle karıştırılmaya devam edildi ve daha sonra, oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve ilave 1,5 saat daha karıştırıldı. Diklorometan ve 1M aköz HCl ilave

edildi; tabakalar ayrıldı ve organik tabaka, ek olarak 1M aköz HCl ile ekstrakte edildi. Kombine edilmiş aköz tabakalar, DCM'yle yıkandı; 4M aköz NaOH kullanılarak bazlaştırıldı ve DCM ile birden çok defa ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, DCM içinde MeOH (%3 - %5) gradiyenti kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve bunun sonucunda, sarı renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,45 dakika; ESI-MS 294.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (başlıkta atıf yapılan bileşiğin rotamerlerinin yaklaşık 1:1 karışım oranında üst üste binen bir karışımına işaret eder) δ 7.02 (s, 0.5H), 6.86 (s, 0.5H), 5.16 (s, 0.5H), 5.01 (s, 0.5H), 4.82 (br s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 8H), 2.84 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.08 (s, 1.5H), 2.05 (s, 1.5H), 1.88 - 1.79 (m, 2H).

Ara ürün 118: 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-metilmetanamin.

Bir MeOH içinde metilamin çözeltisi (8M, 1,06 ml, 8,46 mmol), oda sıcaklığında MeOH (20 ml) içinde bir 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 1,0 g, 4,23 mmol) ve metilamin hidroklorür (0,57 g, 8,46 mmol) karışımına ilave edildi. Daha sonra, sodyum siyanoborohidrit (1,06 g, 16,93 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 70°C sıcaklıkta 2 saat süreyle ısıtıldı. Soğutulan reaksiyon karışımına su ilave edildi ve vakum altında hacmi indirgendi. Geriye kalan esas olarak aköz faz, daha sonra, DCM ile ekstrakte edildi (3x); Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı

ve böylece, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 0,33; ESI-MS 252,2 $[M+H]^+$.

Alternatif olarak, ara ürün 118 aşağıda tarif edilen prosedürle
5 hazırlandı:

Metilamin (7,5 ml, 15,00 mmol), MeOH (60 ml) içinde bir 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 3 g, 12,70 mmol) çözeltisine ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında yaklaşık 3 saat süreyle karıştırıldı.
10 $NaBH_4$ (690 mg, 18,24 mmol) alikotlar halinde eklendi ve oda sıcaklığında 40 dakika süreyle karıştırma işlemine devam edildi. Çözücüler konsantre edildi ve elde edilen artık, DCM ile su arasında bölüştürüldü. Aköz tabaka, DCM ile ekstrakte edildi ve organik tabakalar, suyla yıkandı. Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4
15 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırılarak turuncu renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,35 dakika; ESI-MS 252,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 8H), 2.73 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 1.95 - 1.87
20 (m, 2H).

Ara ürün 120B: 6-(2-oksa-5-azaspiro[3.4]oktan-5-ilmetil)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid

25

DMF (7 ml) içinde bir di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (320 mg, 1,95 mmol) çözeltisi, 0 °C sıcaklıkta anhidr DMF (1.5 ml) içinde 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 375 mg, 1,95

mmol) karışımına ilave edildi. Oda sıcaklığında 2,5 saat süreyle karıştırma işleminden sonra, DMF (3 ml) içinde 5-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-2-oksa-5-azaspiro[3.4]oktan (ara ürün 230C, 260 mg, 0,78 mmol) çözeltisi ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 17,5 saat süreyle karıştırıldı ve ardından, doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi ile EtOAc arasında bölüştürüldü; EtOAc fazı tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, EtOAc'yle ve ardından DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, soluk sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) Rt = 0,92 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 552.

15

Ara ürün 120C: N-(4-((2-(tert-bütoksi)etil)amino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

20 Ara ürünler 81 ve 102F'den, ara ürün 119 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. LC-MS: Rt = 0,95 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 595; Yöntem: UPLC-MS 3.

Ara ürün 121: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

25

AcCN (50 ml) içinde bir 2-(trimetilsilil)etil 4-((8-((5-siyano-4-((2-

metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksietil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-okso piperazin-1-karboksilat (ara ürün 122, 4,20 g, 5,29 mmol) ve tetraetilamonyum florür dihidrat (2,53 g, 13,22 mmol) karışımı 70 °C sıcaklıkta 30 dakika süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi ile DCM arasında bölüştürüldü; DCM fazı tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, EtOAc'yle ve ardından DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, sarımsı beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 0,68; ESI-MS 539,5 [M+H]⁺.

Ara ürün 122: 2-(trimetilsilil)etil 4-((8-((5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksietil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-okso piperazin-1-karboksilat.

DMF (15 ml) içinde bir di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (2,78 g, 15,23 mmol) çözeltisi, 0 °C sıcaklıkta anhidr DMF (15 ml) içinde 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitrile (ara ürün 75, 2,96 g, 15,23 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 2,5 saat süreyle karıştırma işleminden sonra, DMF (20 ml) içinde bir 2-(trimetilsilil)etil 4-((2-(dimetoksietil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-okso piperazin-1-karboksilat (ara ürün 123, 2,83 g, 6,09 mmol) çözeltisi ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 17,5 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra, doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi ile

EtOAc arasında bölüştürüldü; EtOAc fazı, tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, EtOAc'yle ve ardından, heksandan heksan içinde %50 EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Urün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, berrak soluk sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 7) t_R 1,28; ESI-MS 683,5 [M+H]⁺.

10 **Ara ürün 123: 2-(trimetilsilil)etil 4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-oksopiperazin-1-karboksilat.**

Oda sıcaklığında 1,2-dikloroetan (10 ml) içinde bir 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 2,50 g, 10,58 mmol), etil 2-((2-aminoetil)((2-(trimetilsilil)etoksi)karbonil)amino)asetat para-tolüen sülfonat (ara ürün 124, 8,37 g, 18,09 mmol) ve trietilamin (3,23 ml, 23,28 mmol) karışımı 12 saat süreyle karıştırıldı ve sodyum triasetoksiborohidrit (4,72 g, 21,16 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi ile EtOAc arasında bölüştürüldü; EtOAc fazı tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, heptandan EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Urün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R0,42; ESI-MS 322,2

$[M+H]^+$.

Ara ürün 124: etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)((2-(trimetilsilil)etoksi)karbonil)amino)asetat para-tolüen sülfonat.

5

Et₂O (50 ml) içinde etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)((2-(trimetilsilil)etoksi)karbonil)amino)asetat (ara ürün 125, 7,70 g, 19,72 mmol) çözeltisi, oda sıcaklığında EtOH (50 ml) içinde para-tolüen sülfonik asit (3,94 g, 20,70 mmol) çözeltisine ilave edildi. Döndürülen
10 çözelti, daha sonra, 270 mbar indirgenmiş basınç altında oda sıcaklığında 40 dakika süreyle ve ardından, 55 °C sıcaklıkta 1 saat süreyle buharlaştırıldı. Elde edilen artığa, EtOH (50 ml) ilave edildi ve buharlaştırılarak yeniden çıkartıldı ve böylece, sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (MS) ESI-MS 291,3
15 $[M+H]^+$

Ara ürün 125: etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)((2-(trimetilsilil)etoksi)karbonil)amino)asetat.

20 2,5-Dioksopirrolidin-1-il (2-(trimetilsilil)etil) karbonat (5,44 g, 20,99 mmol), oda sıcaklığında DCM (60 ml) ve su (30 ml) içinde bir etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)amino)asetat (ara ürün 126, 4,70 g, 19,08 mmol) ve K₂CO₃ (5,80 g, 42,0 mmol) karışımına ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı was 20 saat süreyle oda sıcaklığında kuvvetlice
25 karıştırıldı; doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi ile DCM arasında bölüştürüldü; karışım DCM ile ekstrakte edildi (2x); kombine edilen organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde

edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.71 (d, br, 1H), 4.16-3.93 (m, 6H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.19 (t, 3H), 0.99 - 0.94 (m, 1H), 0.90 - 0.85 (m, 1H), 0.05 (s, 9H).

5 **Ara ürün 126:** etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)amino)asetat.

Etil bromoasetat (10,35 ml, 94,0 mmol), 0 °C sıcaklıkta bir tert-bütül (2-aminoetil)karbamat (15,0 g, 94,0 mmol), trietilamin (16,87 ml, 122
10 mmol) ve THF (200 ml) karışımına damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı filtrelendi; filtrat, DCM'yle seyreltildi; suyla yıkandı; organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H
15 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.62 (s, br, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.11 (t, 3H).

20 **Ara ürün 145:** (R)-fenil (5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)karbamat.

Fenil kloroformat (1,53 ml, 12,2 mmol), 0 °C sıcaklıkta THF (60 ml) içinde bir (R)-6-amino-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)nikotinonitril (ara ürün 146, 1,37 g, 5,55 mmol) ve piridin (0,99 ml, 12,2 mmol)
25 karışımına damla damla ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldı ve ilave piridin (0,98 ml, 12,2 mmol) ve fenil kloroformat (1,53 ml, 12,2 mmol) eklendi. Oda sıcaklığında ilave 36 saat karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon

karışımı, EtOAc ile doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi arasında bölüştürüldü; organik tabaka, doymuş tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, Et₂O ile tritüre edildi ve filtrasyon yoluyla beyaz renkte bir katı formunda ürün elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,04; ESI-MS 328,4 [M+H]⁺.

Ara ürün 146: (R)-6-amino-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)nikotinonitril.

Oda sıcaklığında bir pozitif argon basıncı altında THF (50 ml) içinde (R)-1-metoksipropanol (4,3 ml, 43,8 mmol) çözeltisine, THF içinde bir KHMDS çözeltisi (1M, 43,8 ml, 43,8 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 15 dakika süreyle karıştırma işleminden sonra, THF (30 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 3,0 g, 21,88 mmol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 65 saat süreyle karıştırıldı; aköz NH₄Cl ile EtOAc arasında bölüştürüldü; EtOAc ile iki defa ekstrakte edildi; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, Et₂O ile tritüre edilerek bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 6.82 (s, br, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 1.24 (d, 3H).

Ara ürün 147: N-(5-siyano-4-(((R)-1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(((S)-4-metil-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

DCM (10 ml) içinde bir karbonil diimidazol (49 mg, 0,301 mmol) ve N-(5-siyano-4-(((R)-1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 148, 118 mg, 0,223 mmol) karışımı, septumla sızdırmaz kapatılmış bir flakon içinde 45°C sıcaklıkta 2,5 saat süreyle ısıtıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı, DCM ile aköz sitrik asit çözeltisi (%5 a/a) arasına bölüştürüldü; DCM'yle iki defa ekstrakte edildi; DCM tabakaları, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, sarımsı beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,14; ESI-MS 555,3 [M+H]⁺.

Ara ürün 148: N-(5-siyano-4-(((R)-1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

Sodyum siyanoborohidrit (68 mg, 1,09 mmol), oda sıcaklığında EtOH (5 ml) içinde bir (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 149, 255 mg, 0,543 mmol) ve D-alaninol (61 mg, 0,815 mmol) karışımına ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, 18 saat süreyle karıştırıldı ve D-alaninol (61 mg, 0,815 mmol) ve sodyum siyanoborohidrit (68 mg, 1,09 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında ilave 24 saat daha karıştırma işleminden sonra, D-alaninol (204 mg, 2,72 mmol) ve sodyum siyanoborohidrit (68 mg, 1,09 mmol) yeniden ilave edildi. Oda sıcaklığında ilave 48 saat daha karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı, DCM ile doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi arasında bölüştürüldü; DCM'yle üç defa

ekstrakte edildi; MgSO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir 40 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, EtOAc'yle ve ardından, DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün
5 içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_{R} 0,87; ESI-MS 529,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 149: (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

DMF (3 ml) içinde bir 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 156 mg, 0,660 mmol), (R)-fenil
15 (5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)karbamit (ara ürün 145, 281 mg, 0,858 mmol) ve DMAP (121 mg, 0,990 mmol) karışımı 90 °C sıcaklıkta 1 saat süreyle ısıtıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı, EtOAc ile doymuş aköz NaHCO_3 çözeltisi arasında bölüştürüldü; EtOAc'yle iki defa ekstrakte edildi; organik tabakalar
20 Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, bir 40 g RediSep® kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, heptanla ve ardından DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, başlıkta atıf yapılan
25 bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_{R} 1,20; ESI-MS 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ara ürün 152: (R)-2-(2-((tert-bütoksikarbonil)amino)propoksi)asetik asit.

Sodyum hidrit (madeni yağ içinde %60 a/a dispersiyon, 4,58 g, 114 mmol), 0 °C sıcaklıkta THF (100 ml) içinde bir 2-bromoasetik asit (5,3 g, 38,1 mmol) ve N-Boc-D-alaninol (10,0 g, 57,2 mmol) çözeltisine alikotlar halinde ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırıldı; suyla seyreltildi; EtOAc'yle iki defa yıkandı; aköz tabakaya (pH 2 - 3), hidroklorik asit (1M, 84 ml, 84 mmol) ilave edildi ve bu aköz tabaka, DCM'yle iki defa ekstrakte edildi. DCM tabakaları, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, bekletildiğinde kristalize olan sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (MS) ESI-MS 256,2 [M-H]⁻.

Ara ürün 152A: (S)-2-(2-((tert-bütoksikarbonil)amino)propoksi)asetik asit.

15

N-Boc-L-alaninolden, ara ürün 152 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (s, br, 1H), 6.67 (d, br, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.22 - 1.12 (m, 3H).

20

Ara ürün 154: 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-on.

Oda sıcaklığında 1,2-dikloroetan (85 ml) içinde bir 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 5,0 g, 17,99 mmol), metil 4-aminobütanoat hidroklorür (4,14 g, 27,0 mmol) ve trietilamin (4,24 ml, 30,6 mmol) karışımı 1,5 saat süreyle karıştırıldı ve sodyum triasetoksiborohidrit (5,72 g, 27,0

mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi ile DCM arasında bölüştürüldü; DCM'yle iki defa ekstrakte edildi; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, Et₂O'yla (20 ml) tritüre edildi ve filtrelendi; Et₂O ile yıkandı ve böylece, soluk kahverengi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.96 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R0.46; ESI-MS 306.2 [M+H]⁺.

Ara ürün 162: (rasemik) 6-amino-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)etoksi)nikotinonitril.

Ara ürün 21 ve (rasemik) 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)etanol bileşiğinden, ara ürün 146 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 7) t_R 0,70; ESI-MS 264,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 164: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

HF-Piridin (300 µL, 3,33 mmol), oda sıcaklığında THF (8 ml) içinde bir 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 165, 861 mg, 1,549 mmol) çözeltisine ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı 5 saat 20 dakika süreyle

karıştırıldı; doymuş aköz NaHCO_3 ile söndürüldü ve etil asetatla bölüştürüldü. Aköz tabaka, etil asetatla ekstrakte edildi ve kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi ve bunların sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,11 dakika; ESI-MS 442,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.92 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.90-4.79 (m, 1H), 4.72 (d, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.86 (t, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.44 (d, 6H).

Ara ürün 165: 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

-78°C sıcaklıkta THF (8 ml) içinde fenil 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 38, 1 g, 2,116 mmol) ve 6-amino-4-izopropoksinikotinonitril (ara ürün 97, 380 mg, 2,144 mmol) çözeltisine, THF içinde LHMDs 1M (4,3 ml, 4,30 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı, -78°C sıcaklıkta 2 saat 10 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaH_4Cl ilave edilerek söndürüldü ve etil asetat/heptan (1:1) ile su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka, suyla yıkandı; su tabakası, etil asetat/heptanla (1:1) geri ekstrakte edildi ve kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, heksan içinde etil asetat (%0 - %20) gradiyentiyle elüe edildi ve bunun

sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,69 dakika; ESI-MS 556,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.00 (s, 1 H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.44 (d, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 3H), 4.08 - 4.00 (m, 2H),
 5 3.45 (s, 6H), 2.87 (t, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.44 (d, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (d, 6H).

Ara ürün 167: (8-((5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)karbamoyl)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metansülfonat.

Trietilamin (80 μ L, 0,577 mmol) ve metansülfonil klorür (38 μ L, 0,488 mmol), 0°C sıcaklıkta THF (7 ml) içinde N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 164, 194 mg, 0,439 mmol) çözeltisine ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı 0 °C sıcaklıkta yaklaşık 2,5 saat süreyle karıştırıldı ve filtrelenerek katı safsızlıklar çıkartıldı. Katı artık, THF'yle yıkandı ve filtrat konsantre edildi ve böylece, bir sonraki basamakta doğrudan doğruya kullanılan hafif sarı renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

Alternatif olarak, ara ürün 167 aşağıda tarif edilen prosedürle de hazırlanabilir:

DCM (80 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 164, 7,59 g, 17,19 mmol) çözeltisi 0 °C sıcaklığa kadar soğutuldu ve metansülfonik anhidrit (6 g, 34,4 mmol) bir alikot halinde ilave edildi. Soğutma banyosu çıkartıldı ve bu

reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve 2 saat süreyle karıştırıldı. Elde edilen çözelti, doğrudan doğruya bir sonraki basamakta kullanıldı. (UPLC-MS 3) t_R 1,30 dakika; ESI-MS 455,0 [M; MeOH söndürmesinden kaynaklanan Me-eter]⁺.

5

Ara ürün 169: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-3-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 10 Oda sıcaklığında DCM (2,7 ml) içinde (8-((5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoyl)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metansülfonat (ara ürün 170, 368 mg, 0,657 mmol) çözeltisine, NEt₃ (0,319 ml, 2,301 mmol) ve ardından, 1-metilpiperazin-2-on (120 mg, 1,052 mmol) ilave edildi.
- 15 Bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı ve DCM ile su arasında bölüştürüldü. Su tabakası, DCM'yle birden çok defa ekstrakte edildi; kombine edilen organik tabakalar Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, DCM içinde bir MeOH (%0 - %3) gradiyenti kullanılarak silika jel kolon
- 20 kromatografisiyle saflaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,87 dakika; ESI-MS 553,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.50 -
- 25 3.42 (m, 8H), 3.40 (s, 3H), 3.31 (br s, 2H), 3.14 (br s, 2H), 2.96 (br s, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.71 (br s, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H).

Ara ürün 170: (8-((5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoyl)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metansülfonat.

5 Trietilamin (120 µL, 0,866 mmol) ve metansülfonil klorür (57 µL, 0,731 mmol), 0 °C sıcaklıkta THF (11 ml) içinde N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 171, 300 mg, 0,657 mmol) çözeltisine ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı 0 °C
10 sıcaklıkta yaklaşık 2,5 saat süreyle karıştırıldı ve filtrelenerek katı safsızlıklar çıkartıldı. Katı artık, THF'yle yıkandı ve filtrat konsantre edilerek bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi ve bu bileşik doğrudan doğruya bir sonraki basamakta kullanıldı. (UPLC-MS) ESI-MS 535,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.67 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (s, 1H),
15 5.47 (s, 3H), 5.33 (br s, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 8H), 3.41 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 2H).

20 **Ara ürün 171:** N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

HF-Piridin (426 µl, 3,31 mmol), oda sıcaklığında THF (7 ml) içinde
25 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 74, 900 mg, 1,577 mmol) çözeltisine ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı yaklaşık 2 saat süreyle

karıştırıldı; doymuş aköz NaHCO_3 ile söndürüldü ve etil asetatla bölüştürüldü. Aköz tabaka, etil asetatla ekstrakte edildi ve kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,85 dakika; ESI-MS 457,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.71 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.55 (s, 6H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H).

Ara ürün 179: 6-((4-asetilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

DCM (1 ml) içinde bir (8-((5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metansülfonat (ara ürün 167, 188 mg, 0,362 mmol) çözeltisine, trietilamin (0,176 mL, 1,267 mmol) ve ardından, 1-asetilpiperazin (71,0 mg, 0,543 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında yaklaşık 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, DCM'yle ve suyla seyreltildi ve ekstrakte edildi. Su fazı, DCM ile ekstrakte edildi (2x); kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%1 - %5) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün fraksiyonları kombine edildi ve konsantre edildi ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3)

t_R 0,97 dakika, ESI-MS 552,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 14.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 8H), 2.86 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.44 (d, 6H).

Ara ürün 180: (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(1-(N-metilasetamido)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
10 **karboksamid.**

DCM (1,5 ml) içinde (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(1-(metilamino)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara
15 ürün 181, 60 mg, 0,124 mmol) ve NEt_3 (100 μ l, 0,717 mmol) çözeltisine, asetil klorür (20 μ l, 0,281 mmol) damla damla ilave edildi ve çözelti oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz $NaHCO_3$ ile söndürüldü ve DCM'yle seyreltildi. Fazlar ayrıldı ve su fazı, DCM ile ekstrakte edildi (3x);
20 organik fazlar kombine edildi; Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%3 NH_3 dahil, %2 - %4) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, renksiz bir cam formunda başlıkta
25 atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,88 dakika, ESI-MS 526,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 181: (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(1-(metilamino)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 0 °C sıcaklıkta DCM (8 ml) ve DMF (0,5 ml) içinde (rasemik) 1-(8-((5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)etil metansülfonat (ara ürün 182, 231 mg, 0,421 mmol) süspansiyonuna, metilamin (THF içinde 2M, 3mL, 6,00 mmol) ilave edildi. Bu
- 10 reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve gece boyunca karıştırma işlemine devam edildi. Bu reaksiyon karışımı suyla ve DCM'yle seyreltildi; fazlar ayrıldı ve su fazı, DCM ile ekstrakte edildi (3x); organik fazlar kombine edildi; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün,
- 15 silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılıp, DCM içinde MeOH'yle (%3 NH₃ dahil, %4 - %5) elüe edildi ve böylece, renksiz bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,76 dakika, ESI-MS 484,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.42
- 20 (s, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.11 - 3.93 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 8H), 3.39 (s, 3H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (s, 1H).

Ara ürün 182: (rasemik) 1-(8-((5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)etil metansülfonat.

25

0°C sıcaklıkta DCM (8 ml) ve DMF (0,5 ml) içinde bir (rasemik) N-

(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksietil)-6-(1-hidroksietil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 183, 198 mg, 0,421 mmol) ve NEt₃ (80 µl, 0,574 mmol) süspansiyonuna, bir metansülfonil klorür (40 µl, 0,513 mmol) çözeltisi ilave edildi ve bulamaç, 0 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle karıştırılmaya devam edildi ve bunun ardından, doğrudan doğruya bir sonraki basamakta kullanıldı. (UPLC-MS 3) t_R 1,15 dakika; ESI-MS 484,8 [M; MeOH söndürmesinden kaynaklanan Me-eter]⁺.

10 **Ara ürün 183:** (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksietil)-6-(1-hidroksietil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Piridin hidroflorür (0,130 ml, 1,012 mmol), THF (2,5 ml) içinde bir (rasemik) 6-(1-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksietil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 184, 296 mg, 0,506 mmol) süspansiyonuna ilave edildi ve 18 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM ilave edildi. Fazlar ayrıldı ve su fazı, DCM ile geri ekstrakte edildi (3x). Organik fazlar kombine edildi; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı ve DCM içinde MeOH'yle (%0 - %4) elüe edildi ve böylece, renksiz bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,90 dakika, ESI-MS 471,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 8H),

3.30 (s, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.30 (d, 3H).

Ara ürün 184: (rasemik) 6-(1-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksietil)-
5 **3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

0 °C sıcaklıkta DMF (1,5 mL) içinde di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (448 mg, 2,73 mmol) bileşiğinin bir soğutulmuş süspansiyonuna, DMF (1,5 mL) içinde bir 6-amino-4-((2-
10 metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 524 mg, 2,73 mmol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı 0 °C sıcaklıkta 3 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra, oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı. DMF (2,0 mL) içinde (rasemik) 6-(1-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)-7-(dimetoksietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-
15 naftiridin (ara ürün 185, 500 mg, 1,364 mmol) çözeltisi ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, MeOH (100 mL) ile söndürüldü ve katı çökeltiler filtrelenerek ayrıldı. Çözücüler konsantre edildi ve ham malzeme silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve DCM içinde MeOH
20 (%0 - %4) gradiyentiyle elüe edildi ve ardından, heptan içinde EtOAc (%0 - %40) gradiyentiyle yeniden saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edilerek mumsuz bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,66 dakika, ESI-MS 585,3 $[M+H]^+$.

25

Ara ürün 185: (rasemik) 6-(1-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)-7-(dimetoksietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

0 °C sıcaklıkta DCM (120 ml) ve DMF (30 ml) içinde (rasemik) 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)etanol (ara ürün 186, 8,33 g, 33,00 mmol) çözeltisine, DIPEA (8,65 ml, 49,50 mmol), DMAP (81 mg, 0,66 mmol) ve TBSCI (6,29 g, 39.6 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırılmaya devam edildi. Bu reaksiyon karışımı, DCM ve doymuş aköz NaHCO₃ ile seyreltildi. Fazlar ayrıldı ve su fazı, DCM ile geri ekstrakte edildi (2x). Organik fazlar kombine edildi; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi ve böylece, kahverengimsi renkte katı formunda ham ürün elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,13 dakika, ESI-MS 367,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 186: (rasemik) 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)etanol.

0°C sıcaklıkta THF (250 ml) içinde bir 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 13,5 g, 49,7 mmol) çözeltisine, THF (250 ml) içinde MeMgBr (dietileter içinde 3M, 66,3 ml, 199 mmol) çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve 3 saat süreyle karıştırıldı. Oda sıcaklığında ilave MeMgBr (16,6 ml, 49,7 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı yaklaşık 30 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl çözeltisiyle (150 ml) ve suyla (100 ml) söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilmiş organik fazlar, Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi ve bunların sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3)

t_R 0,44 dakika, ESI-MS 253,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 6H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.20 (d, 3H).

5

Ara ürün 188: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 10 THF (8 ml) içinde (8-((5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoyl)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metansülfonat (ara ürün 170, 363 mg, 0,679 mmol) süspansiyonuna, oda sıcaklığında THF içinde metilamin 2M (5 ml, 10,00 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18
- 15 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz $NaHCO_3$ ve DCM ile seyreltildi. Fazlar ayrıldı ve su fazı, DCM ile ekstrakte edildi (3x); organik fazlar kombine edildi ve Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı ve DCM içinde bir MeOH
- 20 (%3 NH_3 dahil, %10 - %20) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, renksiz bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,70 dakika, ESI-MS 470,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 8H), 3.30 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 2H).

Ara ürün 191: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 THF (83 ml) içinde bir (8-((5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metansülfonat (ara ürün 167, 2,59 g, 4,98 mmol) süspansiyona, ortam sıcaklığında THF içinde metilamin 2 M (37,4 ml, 74,70 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında
- 10 yaklaşık 4 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ve DCM'yle seyreltildi. Fazlar ayrıldı ve su fazı, DCM ile ekstrakte edildi (2x); organik fazlar kombine edildi ve Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi ve böylece, açık sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
- 15 (UPLC-MS 3) t_R 0,88 dakika, ESI-MS 455,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 14.00 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.50 (s, 6H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.43 (d, 6H).

20

Ara ürün 195: 2-(((8-((5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)(metil)amino)-2-oksoetil asetat.

- 25 Ara ürün 191 ve asetoksiasetil klorürden, ara ürün 187 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı ve DCM içinde MeOH (%1 - %4) gradiyentiyle elüe edildi ve böylece, başlıkta

atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,15 dakika, ESI-MS 555,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) (başlıkta atıf yapılan bileşiğin rotamerlerinin yaklaşık 0,7:0,3 karışım oranında üst üste binen bir karışımına işaret eder) δ 13.92 (s, 0.7H), 13.79 (s, 0.3H),
 5 8.29 (s, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (s, 0.3H), 7.38 (s, 0.7H), 5.36 (s, 0.7H), 5.30 (s, 0.3H), 4.82 - 4.59 (m, 5H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.45 (s, 1.8H), 3.43 (s, 4.2H), 2.91 (s, 0.9H), 2.86 (s, 2.1H), 2.81 (t, 0.6H), 2.77 (t, 1.4H), 2.16 (s, 2.1H), 2.10 (s, 0.9H), 1.98- 1.88 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 5H).

10

Ara ürün 196: N-(4-(tert-bütilamino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

15 Anhidr DMF (3 ml) içinde bir 6-amino-4-(tert-bütilamino)nikotinonitril (ara ürün 197, 402 mg, 1,794 mmol) çözeltisi, 0 °C sıcaklıkta soğutulmuş bir di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (327 mg, 1,794 mmol) ve DMF (3 ml) karışımına damla damla ilave edildi. 0 °C sıcaklıkta 45 dakika süreyle karıştırma
 20 işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve DMF (3 ml) içinde bir 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on (ara ürün 81, 300 mg, 0,897 mmol) çözeltisi eklendi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında yaklaşık 7 saat süreyle karıştırıldı; MeOH
 25 ilave edilerek söndürüldü ve konsantre edildi. Elde edilen artık, EtOAc'yle ve suyla seyreltildi; filtrelenerek çözünmeyen yan ürünler çıkartıldı. Fazlar ayrıldı ve aköz tabaka, EtOAc'yle yıkandı. Organik tabakalar kombine edildi; tuzlu suyla yıkandı; Na_2SO_4 kullanılarak

kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%0 - %3) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,93 dakika, ESI-MS 551,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.30 (br s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.66 (br s, 2H), 2.39 (br s, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Ara ürün 197: 6-amino-4-(tert-bütilamino)nikotinonitril.

DMA (18 ml) içinde bir 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 1,00 g, 7,29 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında tert-bütilamin (2,4 ml, 22,03 mmol) ve DIPEA (4,0 ml, 22,90 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı 50°C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve bir gün süreyle karıştırıldı. Sıcaklık 70°C seviyesine yükseltildi ve bu reaksiyon karışımı iki gün süreyle karıştırıldı. Sıcaklık ek olarak 120°C seviyesine yükseltildi ve bu reaksiyon karışımı 8 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, bir sızdırmaz kapatılmış flakon içine aktarıldı; ilave tert-bütilamin (1 mL, 9,18 mmol) eklendi ve karışım 120 °C sıcaklıkta 4 gün daha karıştırılmaya devam edildi. Ham karışım konsantre edildi ve DCM içinde MeOH (%0 - %3) gradiyenti kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve böylece, kahverengi renkte sıvıyla karıştırılmış beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. Bu malzeme, DCM ve aköz sitrik asit (< %10)

içinde çözündürüldü. Tabakalar ayrıldı; aköz tabaka DCM'yle yıkandı. Kombine edilen organik tabakalar, %10 aköz sitrik asitle geri ekstrakte edildi. Aköz tabakalar kombine edildi ve doymuş aköz NaHCO₃ ile bazlaştırıldı ve DCM'yle (3x) birden çok defa ekstrakte edildi. Elde edilen organik tabakalar kombine edildi; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,52 dakika; ESI-MS 191,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.73 (br s, 2H), 1.42 (s, 9H).

10

Ara ürün 197A: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)asetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

15 Anhidr DMF (4 ml) içinde bir 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 631 mg, 3,28 mmol) çözeltisi, 0°C sıcaklıkta soğutulmuş bir di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (539 mg, 3,28 mmol) ve DMF (4 ml) karışımına damla damla ilave edildi. 0 °C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve yaklaşık 2 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra, DMF (4 ml) içinde N-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)asetamid (ara ürün 198, 460 mg, 1,313 mmol) çözeltisi ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırılmaya devam edildi ve aköz NaHCO₃ içine dökülerek söndürüldü. Bu reaksiyon karışımı, EtOAc'yle seyreltildi; fazlar ayrıldı ve su fazı, EtOAc ve DCM ile ekstrakte edildi. Kombine edilmiş organik fazlar, Na₂SO₄ kullanılarak

25

- kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, ters faz preparatif HPLC yöntemiyle saflaştırılıp, bir MeCN ve su gradiyentiyle (RP 5, 25 dakikada H₂O/MeCN 70:30 ilâ 40:60) elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar toplandı; suyla seyreltildi ve NaHCO₃ ile bazlaştırıldı.
- 5 Karışım konsantre edildi ve DCM ile ekstrakte edildi; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi; konsantre edildi ve kurutuldu ve böylece, renksiz köpüksü bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,73 dakika, ESI-MS 569,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (başlıkta atıf yapılan
- 10 bileşiğin rotamerlerinin yaklaşık 0,6:0,4 karışım oranında üst üste binen bir karışımına işaret eder) δ 13.55 (s, 0.6H), 13.52 (s, 0.4H), 8.28 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 0.4H), 7.40 (s, 0.6H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 5.41 (s, 0.6H), 5.40 (s, 0.4H), 4.70 (s, 0.8H), 4.65 (s, 1.2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.42 - 3.24 (m, 13H), 2.86 (t, 0.8H),
- 15 2.81 (t, 1.2H), 2.36 (t, 1.2H), 2.30 (t, 0.8H), 2.17 - 2.08 (m, 7.8H), 1.96 (s, 1.2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H).

Ara ürün 198: N-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)asetamid.

20

- DCM (10 ml) içinde N¹-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N²,N²-dimetiletan-1,2-diamin (ara ürün 199, 300 mg, 0,973 mmol) ve NEt₃ (0,270 mL, 1,937 mmol) çözeltisine, oda sıcaklığında asetil klorür (0,075 mL, 1,055 mmol) ilave edildi ve bu
- 25 reaksiyon karışımı yaklaşık 10 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile söndürüldü ve DCM'yle seyreltildi. Fazlar ayrıldı ve su fazı, DCM ile ekstrakte edildi (2x); organik fazlar kombine edildi; Na₂SO₄ kullanılarak

kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi ve böylece, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi ve bu bileşik, ilave saflaştırma basamağına tâbi tutulmadan doğrudan doğruya bir sonraki basamakta kullanıldı. (UPLC-MS 3) t_R 0,30 dakika, ESI-MS 351,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600
 5 MHz, DMSO-d6) (başlıkta atıf yapılan bileşiğin rotamerlerinin yaklaşık 0,5:0,5 karışım oranında üst üste binen bir karışımına işaret eder) δ 6.94 (s, 0.5H), 6.92 (s, 0.5H), 6.52 - 6.48 (m, 0.5H), 6.48 - 6.43 (m, 0.5H), 4.98 (s, 0.5H), 4.96 (s, 0.5H), 4.53 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 3H), 3.19 (t, 1H), 2.65 (t, 1H), 2.61
 10 (t, 1H), 2.31 (t, 1H), 2.26 (t, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 7.5H), 1.97 (s, 1.5H), 1.79 - 1.71 (m, 2H).

Ara ürün 199: N¹-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N²,N²-dimetiletan-1,2-diamin.

15

Oda sıcaklığında DCM (40 ml) içinde 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 1,5 g, 6,35 mmol) çözeltisine, 2-dimetilaminoetilamin (1,387 ml, 12,70 mmol) ve AcOH (0,472 mL, 8,25 mmol) ve ardından, Na(AcO)₃BH (2,69 g, 12,70
 20 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karışmaya bırakıldı. Bu reaksiyon karışımı, DCM'yle seyreltildi; doymuş aköz NaHCO₃ ile söndürüldü ve 20 dakika süreyle karıştırıldı. Fazlar ayrıldı ve su fazı DCM ile ekstrakte edildi. Organik fazlar kombine edildi; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve
 25 konsantre edildi. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH gadiyentiyle (%0 - %15) elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve konsantre edildi ve böylece, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,29

dakika, ESI-MS 309,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.42 (s, 6H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.92 - 1.85 (m, 2H).

5

Ara ürün 200: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksietil)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)metilsülfonamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

Anhidr DMF (6 ml) içinde 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 720 mg, 3,75 mmol) çözeltisi, 0 °C sıcaklıkta soğutulmuş di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (660 mg, 3.62 mmol) ve DMF (6 ml) karışımına damla damla ilave edildi. 0 °C sıcaklıkta 50 dakika süreyle karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve DMF (6 ml) içinde N-((2-(dimetoksietil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)metansülfonamid (ara ürün 201, 697 mg, 1,803 mmol) çözeltisi ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 14 saat süreyle karıştırıldı; MeOH ilave edilerek söndürüldü ve konsantre edildi. Elde edilen artık, EtOAc'yle ve suyla seyreltildi; filtrelenerek çözünmeyen yan ürünler çıkartıldı. Fazlar ayrıldı ve aköz tabaka, EtOAc'yle yıkandı. Organik tabakalar kombine edildi; suyla yıkandı; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılıp, DCM içinde MeOH gradiyentiyle (%0 - %5) elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, turuncu renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan

25

bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,81 dakika, ESI-MS 605,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 201: N-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)metansülfonamid.

0°C sıcaklıkta DCM (20 ml) içinde of N¹-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N²,N²-dimetiletan-1,2-diamin (ara ürün 199, 780 mg, 2,53 mmol) ve NEt₃ (0,705 mL, 5,06 mmol) 10 çözeltilisine, metansülfonil klorür (0,215 ml, 2,78 mmol) damla damla ilave edildi ve çözelti oda sıcaklığında 2 saat süreyle karışmaya bırakıldı. Bu reaksiyon karışımı, NaHCO₃ ilave edilerek söndürüldü ve seyreltilti. Fazlar ayrıldı ve su fazı, DCM ile ekstrakte edildi (2x); organik fazlar kombine edildi; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; 15 filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, ters faz preparatif HPLC yöntemiyle saflaştırılıp, MeCN ve su gradiyentiyle (RP 6, 25 dakikada H₂O/MeCN 95:05 ilâ 40:60) elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar toplandı; suyla seyreltilti ve NaHCO₃ ile bazlaştırıldı. Karışım konsantre edildi ve DCM ile ekstrakte edildi; Na₂SO₄ kullanılarak 20 kurutuldu; filtrelendi ve kurutulularak renksiz mumsu bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,34 dakika, ESI-MS 387,2 $[M+H]^+$. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (s, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 2.24 (t, 2H), 25 2.08 (s, 6H), 1.80 - 1.73 (m, 2H).

Ara ürün 202: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

0°C sıcaklıkta DCM (4 ml) içinde N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 191, 212 mg, 0,466 mmol) çözeltisine, NEt₃ (0,103 ml, 0,746 mmol) ve 2-(dimetilamino)asetil klorür (91 mg, 0,49 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 75 dakika süreyle karıştırıldı. İlave NEt₃ (0,103 ml, 0,746 mmol) eklendi ve reaksiyon 0°C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırılmaya devam edildi. Bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve sonraki 22 saat boyunca, NEt₃ (0,206 ml, 1,486 mmol) ve 2-(dimetilamino)asetil klorür (273 mg, 1,469 mmol) toplamı ve DCM (2 ml) kademeli olarak ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ve DCM'yle seyreltildi. Fazlar ayrıldı ve su fazı, DCM ile ekstrakte edildi (2x); organik fazlar kombine edildi ve Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılıp, DCM içinde MeOH gradiyentiyle (%3 - %10) elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, kahverengi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,90 dakika, ESI-MS 540,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (başlıkta atıf yapılan bileşiğin rotamerlerinin yaklaşık 0,6:0,4 karışım oranında üst üste binen bir karışımına işaret eder) δ 13.92 (s, 0.6H), 13.83 (s, 0.4H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.38 (s, 0.6H), 7.23 (s, 0.4H), 5.38 (s, 0.6H), 5.33 (s, 0.4H), 4.83 - 4.72 (m, 3H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.44 (s, 2.4H), 3.42 (s, 3.6H), 3.18 (s, 1.2H), 3.08 (s, 0.8H), 2.92 (s, 1.8H), 2.87 (s, 1.2H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.34 (s, 3.6H), 2.26 (s, 2.4H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 6H).

Ara ürün 206: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((2-metoksi-N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

5 0°C sıcaklıkta DCM (4 ml) içinde N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 188, 230 mg, 0,490 mmol) çözeltisine, NEt₃ (0,100 ml, 0,721 mmol) ve 2-metoksiasetil klorür (50 µl, 0,548 mmol) ilave
10 edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve yaklaşık 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı doymuş aköz NaHCO₃ ve DCM ile seyreltildi. Fazlar ayrıldı ve su fazı DCM ile ekstrakte edildi (2x); organik fazlar kombine edildi ve Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham
15 ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılıp, DCM içinde MeOH gradiyentiyle (%2 - %5) elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, renksiz reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,91 dakika, ESI-MS 542,4 [M+H]⁺.

20

Ara ürün 207: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((3-okso-2-morfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

25 Anhidr DMF (4 ml) içinde 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 478 mg, 2,46 mmol) çözeltisi, 0 °C sıcaklıkta soğutulmuş di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (449 mg, 2,46 mmol) ve DMF (4 ml) karışımına damla damla ilave

edildi. 0°C sıcaklıkta 60 dakika süreyle karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve DMF (4 ml) içinde bir 4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)tiyomorfolin-3-on (ara ürün 208, 415 mg, 1,230 mmol) çözeltisi ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat süreyle karıştırıldı; MeOH ilave edilerek söndürüldü. Elde edilen artık, EtOAc'yle ve suyla seyreltildi; filtrelenerek çözünmeyen yan ürünler çıkartıldı. Fazlar ayrıldı ve aköz tabaka, EtOAc'yle yıkandı (2x). Organik tabakalar kombine edildi; suyla yıkandı; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılıp, DCM içinde MeOH gradiyentiyle (%0 - %3) elüe edildi ve ardından, DCM içinde MeOH gradiyentiyle (%0 - %2) ilave saflaştırma basamağına tâbi tutuldu. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve bunun sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,98 dakika, ESI-MS 556,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.52 - 5.37 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 8H), 3.36 - 3.30 (m, 5H), 2.77 (t, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H).

Ara ürün 208: 4-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)tiyomorfolin-3-on.

25

Tolüen (5 ml) içinde etil 2-((2-(((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)amino)etil)tiyo)asetat (ara ürün 209, 929 mg, 1,696 mmol) çözeltisi geri akış altında 20 saat süreyle

karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı konsantre edildi ve ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılıp, DCM içinde MeOH gradiyentiyle (%0 - %5) elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve bunun sonucunda, kahverengi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,51 dakika, ESI-MS 338,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 8H), 3.37 (s, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H).

10

Ara ürün 209: etil 2-((2-(((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)amino)etil)tiyo)asetat.

DMA (7,5 ml) ve MeOH (7,5 ml) içinde etil 2-((2-aminoetil)tiyo)asetat (ara ürün 210, 675 mg, 2,87 mmol) çözeltisi, MeOH (7,5 ml) içinde 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (ara ürün 41, 710 mg, 3,01 mmol) ve Et_3N (0,417 mL, 3,01 mmol) çözeltisine ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 gün süreyle karıştırıldı. $NaBH_4$ (142 mg, 3,75 mmol) alikotlar halinde ilave edildi ve oda sıcaklığında 40 dakika süreyle karıştırma işlemine devam edildi. İlave Et_3N (500 μL , 3,61 mmol) eklendi ve karışım 4 saat süreyle karıştırıldı. Çözücüler konsantre edildi ve elde edilen artık, DCM ile aköz sitrik asit (%5) arasında bölüştürüldü. Aköz tabaka, DCM ile ekstrakte edildi (3x) ve kombine edilen organik tabakalar, aköz sitrik asitle (%5) (3x) yıkandı. Kombine edilmiş su tabakalarının pH değeri, aköz Na_2CO_3 kullanılarak 9 seviyesine ayarlandı ve su fazı, DCM ile geri ekstrakte edildi (3x). Organik tabakalar kombine edildi; Na_2SO_4 kullanılarak

25

kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı ve bunun sonucunda, turuncu renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,61 dakika; ESI-MS 384,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7.16 (s, 1H), 6.40 - 6.36 (m, 1H), 5.08 (s, 1H),
 5 4.12 - 4.05 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.36 - 3.21 (m, 10H), 2.71 - 2.61 (m, 6H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.19 (t, 3H)

Ara ürün 210: etil 2-((2-aminoetil)tiyo)asetat.

10 HCl (dioksan içinde 4M, 6 mL, 24,00 mmol), oda sıcaklığında 19 saat süreyle dioksan (4 ml) içinde etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)tiyo)asetat (ara ürün 211, 765 mg, 2,805 mmol) çözeltisine ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı konsantre edildi ve bunun sonucunda, kırmızımsı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf
 15 yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) ESI-MS 165.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.22 (t, 3H).

Ara ürün 211: etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)tiyo)asetat.

20

THF (10 ml) içinde etil 2-merkaptasetat (0,593 mL, 5,25 mmol) çözeltisi, oda sıcaklığında THF (20 ml) içinde NaH (madeni yağ içinde %60 dispersiyon, 204 mg, 5,10 mmol) süspansiyonuna ilave
 25 edildi ve ardından, THF (20 ml) içinde 2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil 4-metilbenzensülfonat (ara ürün 212, 1,71 g, 4,61 mmol) çözeltisi eklendi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında yaklaşık 20 saat süreyle karıştırıldı ve etil asetat ve suyla

seyreltildi. Tabakaları ayrıldı ve aköz tabaka, etil asetatla ekstrakte edildi. Organik tabakalar kombine edildi; tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, heksan içinde EtOAc
 5 gradiyentiyle (%0 - %40) elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve bunun sonucunda, renksiz yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) ESI-MS 264.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.93 (br s, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.77 (t, 2H),
 10 1.44 (s, 9H), 1.35 - 1.21 (t, 3H).

Ara ürün 212: 2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil 4-metilbenzensülfonat.

15 Piridin (25 ml) içinde tert-bütil (2-hidroksietil)karbammat (0,960 mL, 6,08 mmol) çözeltisine, -10°C sıcaklıkta 4-metilbenzen-1-sülfonil klorür (2,341 g, 12,16 mmol) ilave edildi. Çözelti -10°C sıcaklıkta 40 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, bir buzdolabında 4°C sıcaklıkta 4 gün süreyle saklandı. Buzlu su içinde döküldü ve etil
 20 asetatla ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar, aköz sitrik asitle (%10) yıkandı; MgSO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı ve böylece, sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) ESI-MS 316.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 4.84 (s, 1H),
 25 4.06 (t, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Ara ürün 213: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((1,1-dioksido-3-okso-2,3,4-tetrahidromorfolin-2-yl)methyl)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

DCM (4 ml) içinde N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((3-okso-2-morfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 207, 304 mg, 0,547 mmol) çözeltisine, oda sıcaklığında m-kloroperbenzoik asit (194 mg, 0,866 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 100 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, aköz NaHCO₃ ilave edilerek söndürüldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılıp, DCM içinde MeOH gradiyentiyle (%0 - %5) elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve bunun sonucunda, renksiz bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,89 dakika, ESI-MS 588.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.73 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H).

Ara ürün 230C: 5-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-2-oksa-5-azaspiro[3.4]oktan.

DCM (10 mL) içinde 2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-karbaldehid (Ara ürün 41) (0,19 g, 0,78 mmol) çözeltisine, 2-oksa-5-azaspiro[3.4]oktan (0,248 g, 1,57 mmol), DIPEA (0,410 mL, 2,35 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0,332 g, 1,57 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı yavaş yavaş suya (10 ml) eklendi. Aköz tabaka, DCM ile ekstrakte edildi (x3) ve kombine

edilmiş organik ekstraktlar indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) Rt = 0,55 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 334.

- 5 **Ara ürün 232B:** (rasemik) N-(5-siyano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

Ara ürünler 54 ve 77'den, ara ürün 232 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) Rt = 0,87 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 532,4.

- 15 **Ara ürün 232N:** (R)-N-(5-siyano-4-((1,1,1-trifloro-3-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

Ara ürünler 54 ve 68B'den, ara ürün 232 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) Rt = 1,33 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 546.

20

Ara ürün 233I: N-(5-siyano-4-((2-(triflorometoksi)etil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 25 THF (6 ml) içinde fenil 7-(dimetoksimetil)-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 54A, 145 mg, 0,349 mmol) ve 6-amino-4-((2-(triflorometoksi)etil)amino)nikotinonitril (ara ürün 102E, 103 mg,

0,419 mmol) çözeltisine -78°C sıcaklıkta THF içinde 1M LHMDs (0,699 ml, 0,699 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı -78°C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, gece boyunca oda sıcaklığına kadar ılınmaya bırakıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş NH₄Cl çözeltisi içine döküldü. Aköz tabaka, DCM ile ekstrakte edildi (x2). Kombine edilmiş organik ekstraktlar indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürün silika üzerinde kromatografiyle saflaştırıldı; heptan içinde %0 - %100 EtOAc ile elüe edildi ve ardından, DCM içinde %0 - %100 (DCM : MeOH + %0,1 NH₃ 9:1) ile elüe edildi ve bunun sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) Rt = 1,07 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 566.

Ara ürün 235G: (rasemik)_N-(5-siyano-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)etoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Asetonitril (15 mL) içinde 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on (ara ürün 81, 317 mg, 0,948 mmol) ve (rasemik) fenil (5-siyano-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)etoksi)piridin-2-il)karbammat (ara ürün 96G, 545 mg, 1,42 mol) bulamacına, DMAP (127 mg, 1,04 mol) ilave edildi. Flakon sızdırmaz kapatıldı ve 90°C sıcaklıkta önceden ısıtılmış bir plaka içine yerleştirildi ve 1,5 saat süreyle karışmaya bırakıldı. Daha sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Bu reaksiyon karışımı, ağırlık itibariyle %5 aköz sitrik asit içine döküldü. Aköz tabaka, DCM ile ekstrakte edildi (x3) ve kombine edilmiş organik

ekstraktlar indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürün silika üzerinde kromatografiyle saflaştırıldı; heptan içinde %0 - %100 EtOAc ile elüe edildi ve ardından, DCM ilâ %0,1 NH₃ içeren DCM içinde %20 MeOH ile elüe edildi ve bunun sonucunda, başlıkta atıf
5 yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3): Rt = 0,94 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 624.

Ara ürün 236: N-(5-siyanopiridin-2-il)-2-(dimetoksimetil)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksamid.

10

THF (1,7 ml) içinde 2-(dimetoksimetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin (ara ürün 237, 35 mg, 0,154 mmol), fenil (5-siyanopiridin-2-il)karbammat (ara ürün 240, 122 mg, 0,509 mmol) ve DMAP (28,3 mg, 0,231 mmol) karışımı geri akış altında 23 saat
15 süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile seyreltildi ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, bir 40 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, 99:1 DCM/MeOH ile elüe edildi. Ürün
20 içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, Et₂O ile tritüre edildi ve katı madde filtrasyonla ayrıldı. Filtrat konsantre edildi ve elde edilen artık, MeOH'yle tritüre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,06; ESI-MS 368,1 [M+H]⁺.

25

Ara ürün 237: 2-(dimetoksimetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin.

Bir mikrodalga flakonuna, MeOH (64 ml) içinde tert-bütül 2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksilat (ara ürün 238, 415 mg, 1,277 mmol) ve p-tolüensülfonik asit monohidrat (110 mg, 0,573 mmol) karışımı yüklendi; flakon sızdırmaz kapatıldı ve
 5 ardından, 135°C sıcaklıkta 3,5 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı konsantre edildi ve elde edilen artık, doymuş aköz NaHCO₃ ile EtOAc arasında bölüştürüldü. Akzö faz, EtOAc ile ekstrakte edildi (2x); kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, bir 120 g
 10 RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, EtOAc'yle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, açık sarı renkte yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,60; ESI-MS 223,1 [M+H]⁺.

15

Ara ürün 238: tert-bütül 2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksilat.

-78°C sıcaklıkta DCM (6,5 ml) içinde tert-bütül 2-vinil-7,8-dihidro-
 20 5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksilat (ara ürün 239, 470 mg, 1,66 mmol) karışımı yoluyla ozon kabarcıklandırıldı. 15 dakika sonra, ara ürün ozonit, dimetil sülfürle (0,86 ml, 11,62 mmol) işleme tâbi tutuldu ve daha sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş ısıtıldı. 1,5 saat sonra, karışım, H₂O'yla seyreltildi ve DCM ile
 25 ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, doymuş aköz NaHCO₃ ve tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, açık kahverengi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan ham bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,04;

ESI-MS 277,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 239: tert-bütil 2-vinil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksilat.

5

THF (50 ml) ve H₂O (10 ml) içinde tert-bütil 2-kloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksilat (690 mg, 2,44 mmol), potasyum trifloro(vinil)borat (344 mg, 2,44 mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (199 mg, 0,244 mmol) ve Cs₂CO₃'ün (2,00 g, 6,1 mmol) gazdan arındırılmış karışımı 80°C sıcaklıkta 3,5 saat süreyle 10 ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, H₂O'yla seyreltildi ve DCM ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, bir 120 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle 15 saflaştırılıp, 1:3 EtOAc/heptanlarla elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, kırık beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,18; ESI-MS 275,2 [M+H]⁺.

20 **Ara ürün 240: fenil (5-siyanopiridin-2-il)karbamat.**

2-amino-5-siyanopiridinden, ara ürün 108 hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 0,92; ESI-MS 240,1 [M+H]⁺.

25

Ara ürün 253: fenil 7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

Ara ürün 38'e benzer prosedürle sentezlenen ara ürün 81'den, açık sarı renkte yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,73; ESI-MS 455,3 $[M+H]^+$.

5 **Ara ürün 254: 1-izopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-amin.**

Trifloroasetik asit (2,42 ml, 31,4 mmol), DCM (12 ml) içinde 1-izopropil-N-(4-metoksibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-amin (ara ürün 25, 596 mg, 2,01 mmol) çözeltisine ilave edildi ve ardından, 10 karışım 40°C sıcaklıkta 24 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, DCM'yle seyreltildi ve doymuş aköz $NaHCO_3$ (kuvvetli gaz yayılması) ve H_2O 'yla yıkandı. Aköz faz, DCM ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, bir 24 g RediSep® silika 15 kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, 9:1 $CH_2Cl_2/MeOH$ 'yle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,33; ESI-MS 177,1 $[M+H]^+$.

20

Ara ürün 255: 1-izopropil-N-(4-metoksibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-amin.

Tolüen (90 ml) içinde 6-bromo-1-izopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin 25 (ara ürün 256, 2,134 g, 8,80 mmol), 4-metoksibenzilamin (1,389 ml, 10,38 mmol), $NaOt-Bu$ (1,308 g, 13,20 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,14 g, 0,616 mmol) ve Xantphos (0,367 g, 0,616 mmol) karışımı tahliye edildi ve argon püskürtüldü (3x) ve ardından, 100°C sıcaklığa kadar

ısıtıldı. 17 saat sonra, bu reaksiyon karışımı, H₂O'yle söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, DCM içinde çözündürüldü ve ardından, PL-BnSH reçinesiyle (Agilent Technologies) işleme tâbi tutuldu. Karışım 5 filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, bir 120 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, 95:5 DCM/MeOH'yle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, bej renkte bir katı formunda 10 başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,64; ESI-MS 297,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 256: 6-bromo-1-izopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin.

15 Bir 6-bromo-N⁴-izopropilpiridin-3,4-diamin (ara ürün 257, 1,2 g, 5,22 mmol), trietilorthoformat (26,6 ml, 156 mmol) ve TFA (0,24 ml, 3,12 mmol) karışımı 125°C sıcaklıkta 3,5 saat süreyle ısıtıldı ve ardından, konsantre edildi. Elde edilen artık, doymuş aköz NaHCO₃ ile seyreltildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik 20 tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, heksanlarla tritüre edildi. Elde edilen süspansiyon filtrelenerek kahverengi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,71; ESI-MS 240,0 / 242,0 [M+H]⁺.

25

Ara ürün 257: 6-bromo-N⁴-izopropilpiridin-3,4-diamin.

HOAc (59 ml) içinde 2-bromo-N-izopropil-5-nitropiridin-4-amin (ara

- ürün 258, 4,5 g, 16,61 mmol) çözeltisi 70°C sıcaklıkta HOAc (59 ml) içinde demir tozu (3,75 g, 66,4 mmol) karışımına damla damla ilave edildi. 6 saat süreyle kuvvetlice karıştırıldıktan sonra, bu reaksiyon karışımı, H₂O'yla seyreltildi ve DCM ile ekstrakte edildi (3x).
- 5 Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, bir 80 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, %5'ten %100'e kadar EtOAc/heptanlar gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, kahverengi
- 10 renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,56; ESI-MS 230,0 / 232,0 [M+H]⁺.

Ara ürün 258: 2-bromo-N-izopropil-5-nitropiridin-4-amin.

- 15 THF (14 ml) içinde bir izopropilamin (17 ml, 34,0 mmol) çözeltisi, oda sıcaklığında THF (85 ml) içinde 2,4-dibromo-5-nitropiridin (4,94 g, 17,0 mmol) karışımına 1 saat boyunca damla damla ilave edildi. 5,5 saat sonra, bu reaksiyon karışımı H₂O'yle seyreltildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, Na₂SO₄
- 20 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan ham bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,03; ESI-MS 260,0/262,0 [M+H]⁺.

- Ara ürün 260: (rasemik) 7-(dimetoksimetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.**
- 25

Ara ürün 4'e benzer prosedürle sentezlenen ara ürün 261'den, soluk sarı renkte yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,52; ESI-MS 223,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 261: 2-(dimetoksimetil)-7-metil-1,8-naftiridin.

Ara ürün 5'e benzer prosedürle sentezlenen 2-amino-6-metilnikotinaldehitten, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,62; ESI-MS 219,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 262: fenil 7-(dimetoksimetil)-6-((2-okspirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

10

Ara ürün 38'e benzer prosedürle sentezlenen ara ürün 154'ten, sarı renkte macun formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,79; ESI-MS 508,3 $[M+H]^+$.

15 **Ara ürün 264: (S)-6-bromo-7-(dimetoksimetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (enantiomer 1) ve (R)-6-bromo-7-(dimetoksimetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (enantiomer 2).**

20 (rasemik) 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 265), süperkritik akışkan kromatografisiyle saflaştırıldı (30x250 mm ChiralCel OD-H kolon, 60 ml/dakika, 100 bar, 38°C) ve %0'dan %25'e kadar izopropil alkol (%0,1 konsantre NH_4OH 'li) / CO_2 gradiyentiyle elüe edildi ve böylece, başlıkta atıf yapılan bileşikler elde edildi.

Daha hızlı elüe olan izomer ((S)-enantiomer): renksiz yağ, (UPLC-MS 6) t_R 0,89; ESI-MS 301,1 / 303,1 $[M+H]^+$.

Daha yavaş elüe olan izomer ((R)-enantiomer): beyaz renkte katı,

(UPLC-MS 6) t_R 0,90; ESI-MS 301,1 / 303,0 $[M+H]^+$.

Ara ürün 265: (rasemik) 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

5

Ara ürün 12'ye benzer prosedürle sentezlenen (rasemik) 7-(dimetoksimetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinden (ara ürün 260), açık kahverengi renkte yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,90; ESI-MS 301,1/303,1 $[M+H]^+$.

10

Ara ürün 266: (rasemik) fenil (5-siyano-4-((2-okso-4-piperidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)karbamat.

Ara ürün 108'e benzer prosedürle sentezlenen ara ürün 267'den, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,80; ESI-MS 367,2 $[M+H]^+$.

15

Ara ürün 267: (rasemik) 6-amino-4-((2-okso-4-piperidin-2-il)metoksi)nikotinonitril.

20

Ara ürün 20'ye benzer prosedürle sentezlenen (rasemik) 4-(hidroksimetil)piperidin-2-on bileşiğinden, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,42; ESI-MS 247,2 $[M+H]^+$.

25

Ara ürün 268: (S)-1-((2-(dimetoksimetil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on.

Ara ürün 81'e benzer prosedürle sentezlenen (S)-6-bromo-7-(dimetoksimetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 264 (enantiomer 1)) bileşiğinden, kahverengi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,39; ESI-MS
5 349,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 276: N-(4-(bisiklo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

Anhidr DMF (1,5 ml) içinde 6-amino-4-(bisiklo[1.1.1]pentan-1-ilamino)nikotinonitril (ara ürün 277, 61 mg, 0,305 mmol) çözeltisi, 0°C sıcaklıkta DMF (1.5 ml) içinde di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (50 mg, 0,305 mmol) çözeltisine ilave edildi. Oda sıcaklığında 1,5 saat
15 karıştırma işleminden sonra, DMF (1,5 ml) içinde 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-on (ara ürün 81, 60 mg, 0,179 mmol) çözeltisi ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra, doğrudan doğruya İsolute üzerine
20 buharlaştırıldı ve 12 g RediSep® silica kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı; EtOAc'yle ve ardından DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
25 (UPLC-MS 6) t_R 1,00; ESI-MS 561,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 277: 6-amino-4-(bisiklo[1.1.1]pentan-1-ilamino)nikotinonitril.

DMA (3 ml) içinde bir bisiklo[1.1.1]pentan-1-ilamin (201 mg, 1,68 mmol), 6-amino-4-floronikotinonitril (ara ürün 21, 230 mg, 1,68 mmol) ve diizopropiletilamin (1,47 ml, 8,39 mmol) karışımı, septumla sızdırmaz kapatılmış bir reaksiyon küveti içinde 80°C sıcaklıkta 48 saat süreyle ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı 120°C sıcaklıkta 5 saat süreyle ve 80°C sıcaklıkta 18 saat süreyle ısıtıldı ve daha sonra, soğutuldu; buharlaştırıldı ve 24 g RediSep® kolonlar kullanılarak normal faz kromatografisiyle iki defa saflaştırıldı ve heptandan EtOAc'ye kadar gradiyentlerle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 6.88 (s, br, 2H), 6.42 (d, br, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.11 (s, 6H).

15 Ara ürün 283: fenil (5-siyano-4-(tiyofen-2-ilmetoksi)piridin-2-il)karbamat.

Oda sıcaklığında THF (100 ml) içinde bir 6-amino-4-(tiyofen-2-ilmetoksi)nikotinonitril (ara ürün 284, 2,90 g, 12,54 mmol) ve piridin (4,46 ml, 55,2 mmol) karışımına, fenil kloroformat (3,46 ml, 27,6 mmol) damla damla ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı ve sonra, EtOAc ile doymuş aköz NaHCO₃ çözeltisi arasında bölüştürüldü; organik tabaka, doymuş tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, 80 g RediSep® kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı ve heptandan EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf

yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,14; ESI-MS 352,0 $[M+H]^+$.

Ara ürün 284: 6-amino-4-(tiyofen-2-ilmetoksi)nikotinonitril.

5

Ara ürün 97'ye benzer prosedürle sentezlenen ara ürün 21 ve tiyofen-2-ilmetanolden, soluk sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,75; ESI-MS 232,1 $[M+H]^+$.

10

Ara ürün 285: fenil (5-siyano-4-(izopropiltiyo)piridin-2-il)karbamat.

Ara ürün 96'ya benzer prosedürle sentezlenen ara ürün 286'dan, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,19; ESI-MS 314,1 $[M+H]^+$.

15

Ara ürün 286: 6-amino-4-(izopropiltiyo)nikotinonitril.

20 Sodyum propan-2-tiyolat (1,59 g, 15,68 mmol), THF (75 ml) içinde 6-amino-4-floronikotinonitrile (ara ürün 21, 2,15 g, 15,68 mmol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. İlave sodyum propan-2-tiyolat (1,59 g, 15,68 mmol) eklendi ve reaksiyon oda sıcaklığında ilave 4 gün daha karıştırıldı ve ardından, doymuş
25 aköz $NaHCO_3$ çözeltisi ile EtOAc arasında bölüştürüldü; kombine edilen organik tabakalar, tuzlu suyla yıkandı; $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, 80 g RediSep® kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı; heptandan

EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi; buharlaştırıldı ve EtOAc'den yeniden kristalize edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,78; ESI-MS 194,0 $[M+H]^+$.

5

Ara ürün 287: tert-bütil (5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamat.

DMSO (80 ml) içinde bir tert-bütil (4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)karbamat (ara ürün 288, 9,8 g, 38,6 mmol), 2-metoksietilamin (5,8 g, 77,3 mmol) ve DIPEA (6 g, 46,4 mmol) karışımı 65 - 70°C sıcaklıkta 24 saat süreyle ısıtıldı ve tam dönüşüm sağlanana kadar kromatografiyle izlendi. Daha sonra, çözelti oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve kademeli olarak beyaz renkte bir katı çöktü. Ardından, 1 saat içerisinde yavaş yavaş su (20 ml) eklendi. Süspansiyon 1 saat daha karıştırıldı; filtrelendi ve kurutuldu ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (s, 9H), 3.51 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

20

Ara ürün 288: tert-bütil (4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)karbamat.

THF (150 ml) içinde 2,4-dikloro-5-siyanopiridin (10g, 57,8 mmol), tert-bütil karbamat (8,2 g, 70,5 mmol), Pd(OAc) $_2$ (0,26 g, 1,1 mmol), Xantphos (1,34 g, 2,3mmol) ve K $_2$ CO $_3$ (12 g, 87 mmol) karışımı, nitrojenle üç defa gazdan arındırıldı. Karışım, daha sonra, 70°C sıcaklıkta 4-5 saat süreyle ısıtıldı ve tam dönüşüm sağlanana kadar kromatografiyle izlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, ilave

THF (100 ml) eklendi ve karışım 70°C sıcaklıkta ek 1 saat daha ısıtıldı ve ardından, oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Daha sonra, süspansiyon, bir Celite filtre pediyle filtrelenerek katı madde çıkartıldı. Ardından, filtrat konsantre edildi ve etil asetatla azotropik olarak distile edildi ve sonra, filtrelenerek başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.82 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 1.49 (s, 9H).

Ara ürün 289: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

cis-2,6-Dimetilpiperazin (19 mg, 0,163 mmol), oda sıcaklığında DCM (0,5 ml) içinde Et₃N (47 µl, 0.339 mmol) ve ara ürün 169 hazırlama prosesinde bir yan ürün olarak izole edilen 6-(klorometil)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (65 mg, 0,137 mmol) bileşiğine ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat süreyle karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı, su ile DCM arasında bölüştürüldü; DCM'yle iki defa ekstrakte edildi; kombine edilen organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı ve böylece, soluk sarı renkte cam formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.76 (t, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.46 - 3.26 (m, 5H), 3.26 - 3.17 (m, 16H), 2.74 (t, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.46 (t, 2H), 0.81 (d, 6H).

Ara ürün 290: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-6-(1,3-dioksolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-karboksamid.

- 5 Ara ürün 236 hazırlama prosedürüne benzer bir prosedürle, fakat 90°C sıcaklıkta THF yerine DMF kullanılması suretiyle ara ürünler 96 ve 291'den hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, kırık beyaz renkte bir katı formunda elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,13; ESI-MS 396,2 $[M+H]^+$.

10

Ara ürün 291: 6-(1,3-dioksolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin.

- EtOH (30 ml) içinde 6-(1,3-dioksolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin (ara ürün 292, 0,283 g, 1,443 mmol) ve Raney nikeli (0.140 g) karışımı, bir otoklav reaktöründe 95 °C sıcaklıkta bir hidrojen atmosferi (5 bar) altında karıştırıldı. 22 saat sonra ilave Raney nikeli (0,140 g) eklendi. 27 saat sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; bir cam fiber filtre içine döküldü; ilave EtOH'yle yıkandı ve konsantre edilerek kahverengi renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan ham bileşik elde edildi. Bu bileşik, ilave saflaştırma basamağına tâbi tutulmadan bir sonraki basamakta kullanıldı. (UPLC-MS 6) t_R 0,38; ESI-MS 193,1 $[M+H]^+$.

- 25 **Ara ürün 292: 6-(1,3-dioksolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin.**

EtOAc (15 ml) içinde 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-karbaldehid (840 mg, 5,60 mmol), etilen glikol (3,13 ml, 56,0 mmol) ve propilfosfonik

anhidrit (EtOAc içinde %50, 3,34 ml, 5,60 mmol) karışımı 80°C sıcaklıkta karıştırıldı. 18 saat sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; doymuş aköz NaHCO₃ ile seyreltildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, bir 120 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, EtOAc'yle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, Et₂O'yla tritüre edilerek beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 0,66; ESI-MS 191,1 [M+H]⁺.

Ara ürün 298: etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)amino)-2-metilpropanoat.

Etil 2-bromo-2-metilpropanoat (2,0 g, 13,47 mmol), oda sıcaklığında DMF (35 ml) içinde tert-bütil (2-aminoetil)karbamat (2,0 g, 12,48 mmol) ve K₂CO₃'e (4,31 g, 31,2 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 18 saat sonra, bu reaksiyon karışımı, aköz doymuş NaHCO₃ ile EtOAc arasında bölüştürüldü; EtOAc'yle iki defa ekstrakte edildi; kombine edilen organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, İsolute ürününe ön-absorbe edildi ve 120 g RediSep® kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı ve DCM'den %0,3 NH₃ içeren 9:1 DCM'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, renksiz bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.74 (t, 1H), 4.07 (q, 2H), 2.95 (q, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m,

1H), 1.38 (s, 9H), 1.19 (d, 9H).

Ara ürün 302: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((3,3,4-trimetil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Ara ürünler 75 ve 303'den, ara ürün 80'e benzer bir prosedürle kuplajlanarak hazırlandı. Ham ürün, İsolute ürününe ön-adsorbe edildi ve bir 12 g RediSep® kolon kullanılarak normal kromatografiyle saflaştırıldı ve %1 NH₃ içeren DCM 95:5 MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırılarak beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 3H), 3.48 (s, 8H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.91 - 2.71 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.61 (s, 6H).

Ara ürün 303: 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3,3,4-trimetilpiperazin-2-on.

MeOH (2 ml) içinde bir 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-2-on (ara ürün 304, 100 mg, 0,287 mmol), formaldehid (su içinde %36,5, 22 µl, 0,290 mmol) ve trietilamin (100 µl, 0,721 mmol) karışım oda sıcaklığında 22 gün süreyle karıştırıldı ve daha sonra, aköz doymuş NaHCO₃ ile DCM arasında bölüştürüldü; DCM'yle iki defa ekstrakte edildi; kombine edilen organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, İsolute ürününe ön-absorbe edildi ve 4 g RediSep

kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı ve DCM'den %1 NH₃ içeren 95:5 DCM : MeOH'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, renksiz bir cam formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 8H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.36 (s, 6H).

Ara ürün 304: 1-((2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-2-on.

Ara ürünler 41 ve 305'ten, ara ürün 123'e benzer prosedürle sentezlenerek hazırlandı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (s, 6H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.17 - 3.28 (m, 9H), 4.47 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.86 (s, 1H).

Ara ürün 305: etil 2-((2-aminoetil)amino)-2-metilpropanoat hidroklorür.

Bir 1,4-dioksan içinde hidrojen klorür çözeltisi (1,6 ml, 52,7 mmol), oda sıcaklığında 1,4-dioksan (9 ml) içinde etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)amino)-2-metilpropanoat (ara ürün 298, 1,45 g, 5,29 mmol) çözeltisine ilave edildi. 1 gün süreyle karıştırma işleminden sonra, 1,4-dioksan içinde ilave hidrojen klorür ilave edildi (5 ml). İlave 1 gün süre sonra, bu reaksiyon karışımı buharlaştırıldı ve böylece, kırık beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

Ara ürün 307: 6-bromo-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

-10°C sıcaklıkta THF (10 ml) içinde fenil 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 11, 640 mg, 1,57 mmol) ve 6-aminonikotinonitril (206 mg, 1,73 mmol) çözeltisi, LHMDs'yle (THF içinde 1M, 1,89 ml, 1,89 mmol) işleme tâbi tutuldu ve 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl'yle söndürüldü. Organik tabaka suyla (2x) ve tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, küçük miktarda DCM içinde çözündürüldü ve daha sonra, MeOH ilave edilerek ürün çökeltildi. Beyaz renkte katı filtrasyonla toplandı ve MeOH'yle yıkandı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 1,18 dakika; ESI-MS 432,0, 434,0 [M+H]⁺.

Ara ürün 308: fenil 7-(dimetoksimetil)-6-metoksi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.

-15°C sıcaklıkta THF (2 ml) içinde 7-(dimetoksimetil)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 309, 76 mg, 0,319 mmol) ve difenilkarbonat (137 mg, 0,638 mmol) çözeltisi, damla damla LHMDs'yle (THF içinde 1M, 0,35 ml, 0,35 mmol) işleme tâbi tutuldu ve 25 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, doymuş aköz NH₄Cl ile söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre

edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) ve böylece, sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 0,93 dakika; ESI-MS 360,1 $[M+H]^+$.

5

Ara ürün 309: 7-(dimetoksimetil)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

MeOH (0,85 ml) içinde 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 2, 253 mg, 0,881 mmol) çözeltisi argon altında NaOMe'yle (MeOH içinde 5,4 M, 0,816 ml, 4,41 mmol) işleme tâbi tutuldu; argon püskürtüldü; CuBr'yle (253 mg, 1,76 mmol) işleme tâbi tutuldu. Flakon sızdırmaz kapatıldı ve bu reaksiyon karışımı 120°C sıcaklıkta 15 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; doymuş aköz NH₄Cl'yle işleme tâbi tutuldu ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar yeniden tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) ve böylece, soluk sarı renkte bir yağ formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 1) t_R 0,73 dakika; ESI-MS 239,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 310: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

25

THF içinde LHMDs çözeltisi (0,9 M, 2,32 ml, 2,09 mmol), bir kuru

buz / aseton banyosuyla -78°C sıcaklıkta soğutulmuş THF (10 ml) içinde fenil 7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 311, 700 mg, 0,95 mmol) ve 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitrile (ara ürün 5 75, 183 mg, 0,95 mmol) ilave edildi. -78°C sıcaklıkta 2 saat süreyle karıştırma işleminden sonra, aköz NH₄Cl ilave edildi; karışım oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik tabaka tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, daha sonra, bir 24 g RediSep® kolon kullanılarak 10 normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı ve heksandan heksan içinde %50 EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,07 dakika; ESI-MS 511,4 [M+H]⁺.

15

Ara ürün 311: 7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

THF içinde LHMDs çözeltisi (0,9 M, 4,82 ml, 4,33 mmol), bir kuru 20 buz / aseton banyosuyla -78°C sıcaklıkta soğutulmuş THF (20 ml) içinde 7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 312, 871 mg, 2,89 mmol) ve difenil karbonata (750 mg, 3,47 mmol) ilave edildi. -78°C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırma işleminden sonra, aköz NH₄Cl ilave edildi; 25 karışım oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik tabaka tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Elde edilen artık, daha sonra, bir 40 g RediSep® kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı ve heksandan

heksan içinde %50 EtOAc'ye kadar bir gradiyentle elüe edildi. Daha sonra, ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,98 dakika; ESI-MS 413,3 $[M+H]^+$.

5

Ara ürün 312: 7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

THF (60 ml) ve MeOH (20 ml) içinde 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 313, 0.94 g, 3.24 mmol) çözeltisinde karbon üzerinde %10 Pd (0,34 g) süspansiyonu, bir hidrojen atmosferi altında oda sıcaklığında 56 saat süreyle karıştırıldı ve bu noktada, hidrojenin 1 eşdeğeri tüketilmişti. Bu reaksiyon karışımına, argon püskürtüldü; filtrelendi ve buharlaştırıldı ve böylece, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,54 dakika; ESI-MS 293,3 $[M+H]^+$.

15

Ara ürün 313: 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

20

Aköz Na_2CO_3 çözeltisi (2 M, 5,2 ml) ve 1,2-dimetoksietan (40 ml) içinde 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 12, 1,0 g, 3,48 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan (1,49 g, 6,96 mmol) ve $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,24 g, 0,35 mmol) karışımı bir argon atmosferi altında 100 °C sıcaklıkta 1,5 saat süreyle ısıtıldı. Daha sonra, soğutulan reaksiyon karışımı, aköz $NaHCO_3$ çözeltisi ile EtOAc arasında

25

bölüştürüldü; organik tabaka, tuzlu suyla yıkandı; MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ardından, elde edilen artık, bir 40 g RediSep® kolon kullanılarak normal faz kromatografisiyle saflaştırıldı; DCM'den DCM içinde %10 MeOH'ye kadar bir
 5 gradiyentle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar, daha sonra, kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, kahverengi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.96 (s, 1H), 6.52 (s, br, 1H), 5.54 (s, br, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.17 - 4.14 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.25 (s,
 10 6H), 2.65 (t, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0,55 dakika; ESI-MS 291,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 314: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1 ,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.
 15

DME (300 µl) içinde bir 6-bromo-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 315, 41 mg, 0,081 mmol),
 20 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-boronik asit pinakolester (19 mg, 0,083 mmol), PdCl₂(dppf) (6 mg, 8,20 µmol) ve doymuş aköz Na₂CO₃ (100 µl) süspansiyonu, bir flakon içinde sızdırmaz kapatıldı ve argon püskürtülerek temizlendi. Daha sonra, reaksiyon karışımı, bir mikrodalgada 120°C sıcaklıkta 15 dakika süreyle karıştırıldı. İlave
 25 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-boronik asit pinakolester (5 mg, 0,022 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı, bir mikrodalgada 120°C sıcaklıkta 5 dakika süreyle karıştırıldı. Süspansiyon, DCM'yle ve suyla seyreltildi; fazlar ayrıldı ve aköz tabaka, DCM ile ekstrakte

edildi. Kombine edilen organik tabakalar suyla yıkandı; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%1 - %5) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün fraksiyonları kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, turuncu renkte bir film formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,94 dakika; ESI-MS 521,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (s, 9H), 2.85 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 2H).

Ara ürün 315: 6-bromo-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

15

LHMDS (THF içinde 1M, 0,36 mL, 0,360 mmol), -70 °C sıcaklıkta THF (3 ml) içinde fenil 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 11, 148 mg, 0,345 mmol) ve 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 70 mg, 0,346 mmol) çözeltisine ilave edildi ve 35 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı -25°C sıcaklığa kadar ısınmaya bırakıldı; 5 dakika süreyle karıştırıldı ve bir yandan 30 dakika süreyle karıştırılarak -70°C sıcaklığa kadar soğutuldu. Bu reaksiyon karışımı -15°C sıcaklığa kadar ısınmaya bırakıldı; 10 dakika süreyle karıştırıldı; -70°C sıcaklığa kadar soğutuldu ve doymuş aköz NH₄Cl ile söndürüldü. Bu reaksiyon karışımı suyla ve etil asetatla seyreltildi; tabakalar ayrıldı ve aköz tabaka, etil asetatla ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar suyla yıkandı; Na₂SO₄ kullanılarak

25

kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, heptan içinde etil asetat (%90 - %100) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün fraksiyonları kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, sarı renkte bir katı
 5 formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,16 dakika, ESI-MS 505,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 8H), 3.40 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H).

10

Ara ürün 316: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

15 DME (2,1 ml) içinde bir 6-bromo-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 315, 290 mg, 0,574 mmol), 1-metilpirazolboronikasit pinakol ester (190 mg, 0,886 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (43 mg, 59 μ mol) ve doymuş aköz Na_2CO_3 (0,7 ml)
 20 süspansiyonu, bir flakon içinde sızdırmaz kapatıldı ve argon püskürtüldü. Bu reaksiyon karışımı, bir mikrodalgada $120^\circ C$ sıcaklıkta 20 dakika süreyle karıştırıldı. Süspansiyon DCM'yle ve suyla seyreltildi; fazlar ayrıldı ve aköz tabaka, DCM ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 kullanılarak
 25 kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde bir MeOH (%1 - %10) gradiyentiyle elüe edildi ve ardından, DCM içinde bir MeOH (%1 - %5) gradiyentiyle elüe edilerek başka bir saflaştırma basamağı

gerçekleştirildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, turuncu renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.(UPLC-MS 3) t_R 0,95 dakika; ESI-MS 507,2 $[M+H]^+$.

5

Ara ürün 317: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(2-metiltiyazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 10 DME (2,5 ml) içinde bir 6-bromo-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 315, 300 mg, 0,594 mmol), 2-metiltiyazol-5-boronik asit pinakol ester (250 mg, 1,066 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (43,4 mg, 59 μ mol) ve doymuş aköz Na_2CO_3 (0,7 ml)
- 15 süspansiyonu, bir flakon içinde sızdırmaz kapatıldı ve argon püskürtüldü. Bu reaksiyon karışımı, bir mikrodalgada 120°C sıcaklıkta 20 dakika süreyle karıştırıldı. İlave metiltiyazol-5-boronik asit pinakol ester (20 mg, x mmol) eklendi; bu reaksiyon karışımına bir argon püskürtüldü ve bir mikrodalgada 120°C sıcaklıkta 10 dakika
- 20 süreyle karıştırıldı. Süspansiyon DCM'yle ve doymuş aköz Na_2CO_3 ile seyreltildi; fazlar ayrıldı ve aköz tabaka DCM ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%1 - %10)
- 25 gradiyentiyle elüe edildi ve ardından, heksanlar içinde bir EtOAc (%70 - %100) gradiyentiyle elüe edilerek başka bir saflaştırma basamağı gerçekleştirildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, renksiz bir katı

formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,09 dakika; ESI-MS 524,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 318: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tiyofen-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

DME (420 μ l) bir 6-bromo-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 315, 50 mg, 0,099 mmol), tiyofene-2-boronik asit pinakol ester (25 mg, 0,119 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (8 mg, 10,9 μ mol) ve doymuş aköz Na_2CO_3 (140 μ l) süspansiyonu, bir flakon içinde sızdırmaz kapatıldı ve argon püskürtüldü. Bu reaksiyon karışımı, bir mikrodalgada 120°C sıcaklıkta 15 dakika süreyle karıştırıldı. Süspansiyon DCM'yle ve suyla seyreltildi; fazlar ayrıldı ve aköz tabaka, DCM ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik tabakalar, Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%2 - %4) gradiyentiyle elüe edildi ve ardından, heksanlar içinde bir EtOAc (%70 - %100) gradiyentiyle elüe edilerek başka bir saflaştırma basamağı gerçekleştirildi. Ürün fraksiyonları kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,23 dakika; ESI-MS 509,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.48 (s, 11H), 2.91 (t, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H).

Ara ürün 319: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 Bir LHMDs çözeltisi (THF içinde 1M, 260 µL, 0,260 mmol), -70 °C sıcaklıkta THF (1 ml) içinde fenil 7-(dimetoksimetil)-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 320, 49,7 mg, 0,126 mmol) ve 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 25 mg, 0,130 mmol) süspansiyonuna ilave edildi ve bu
- 10 reaksiyon karışımı -65°C sıcaklıkta 90 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl ile söndürüldü ve etil asetat ve suyla seyreltildi. Tabakalar ayrıldı ve aköz tabaka, etil asetatla ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı.
- 15 Ham ürün, silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%2 - %3) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,79 dakika; ESI-MS 493,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400
- 20 MHz, CDCl₃) δ 13.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.43 (s, 6H), 3.41 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H).

- 25 **Ara ürün 320: Fenil 7-(dimetoksimetil)-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat.**

THF içinde bir LHMDs çözeltisi (1M, 500 µL, 0,500 mmol), -25 °C

sıcaklıkta THF (2,2 ml) içinde 7-(dimetoksimetil)-6-(1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 321, 130 mg, 0,474 mmol) ve difenilkarbonat (105 mg, 0,490 mmol) çözeltisine damla damla ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, -25 °C sıcaklıkta 85 dakika
5 süreyle karıştırıldı; daha sonra, oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve 45 dakika süreyle karıştırıldı; bir buzdolabı içine konuldu ve haftasonu boyunca 4°C sıcaklıkta saklandı. Bu reaksiyon karışımı, daha sonra, -65 °C sıcaklığa kadar soğutuldu ve ilave LHMDs (500 µl, 0,500 mmol) eklendi ve -45 °C ilâ -35°C sıcaklığa kadar ısınmaya bırakıldı
10 ve 80 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl ile söndürüldü ve etil asetat ve suyla seyreltildi. Fazlar ayrıldı ve su fazı etil asetatla ekstrakte edildi. Kombine edilen organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon
15 kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%1 - %5) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün fraksiyonları kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,78 dakika; ESI-MS 395,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
20 7.75 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 5H), 5.11 (s, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 2.90 (t, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H).

Ara ürün 321: 7-(dimetoksimetil)-6-(1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

25

DMF (1,4 ml) içinde bir 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 12, 200 mg, 0,696 mmol), imidazol (66 mg, 0,969 mmol), Cs₂CO₃ (454 mg, 1,393 mmol) ve CuI (27 mg,

0,142 mmol) süspansiyonu 19 saat süreyle 120°C sıcaklığa kadar ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, etil asetat ve suyla seyreltildi; tabakaları ayrıldı ve aköz tabaka etil asetatla ekstrakte edildi (7x). Organik tabakalar kombine edildi; suyla ve tuzlu suyla yıkandı; 5 Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,45 dakika, ESI-MS 275,1 [M+H]⁺.

10 **Ara ürün 323: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

DME (480 µl) içinde bir 6-bromo-N-(5-siyano-4-((2-
15 metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 315, 49,9 mg, 0,099 mmol), 3-piridinboronik asit (14 mg, 0,108 mmol), PdCl₂(dppf) (7 mg, 9,57 µmol) ve doymuş aköz Na₂CO₃ (160 µl) süspansiyonu, bir flakon içinde sızdırmaz kapatıldı ve argon püskürtüldü. Daha sonra,
20 reaksiyon karışımı, bir mikrodalgada 120°C sıcaklıkta 15 dakika süreyle karıştırıldı. Süspansiyon DCM'yle ve suyla seyreltildi; fazlar ayrıldı ve aköz tabaka DCM ile ekstrakte edildi. Organik tabakalar kombine edildi; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle
25 saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%1 - %5) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün fraksiyonları kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, renksiz bir film formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,97 dakika; ESI-MS 504,2

$[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 - 8.62 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (dt, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.24 (t, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 9H), 2.90 (t, 2H), 2.04 (q, 2H).

5

Ara ürün 324: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 10 DME (480 μ l) içinde bir 6-bromo-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 315, 50,9 mg, 0,101 mmol), 1-metilpirazol-5-boronik asit pinakolester (23,9 mg, 0,111 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (8 mg, 10,93 μ mol) ve doymuş aköz Na_2CO_3 (160 μ l)
- 15 süspansiyonu, bir flakon içinde sızdırmaz kapatıldı ve argon püskürtüldü. Daha sonra, reaksiyon karışımı, bir mikrodalgada $120^\circ C$ sıcaklıkta 15 dakika süreyle karıştırıldı. İlave 1-metilpirazol-5-boronik asit pinakolester (10 mg, 0,047 mmol) ve $PdCl_2(dppf)$ (8 mg, 10,93 μ mol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı, bir mikrodalgada $120^\circ C$
- 20 sıcaklıkta 15 dakika süreyle karıştırıldı. Süspansiyon DCM'yle ve suyla seyreltildi; fazlar ayrıldı ve aköz tabaka DCM ile ekstrakte edildi. Organik tabakalar kombine edildi; Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%1 - %5)
- 25 gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, sarı renkte bir film formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,98 dakika; ESI-MS 507,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 328: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 5 Ara ürünler 75 ve 329'dan, ara ürünler 319 ve 320'ye benzer bir prosedürle kuplajlanarak hazırlandı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%1 - %5) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, beyaz renkte bir katı
- 10 formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,92 dakika; ESI-MS 508,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.44 - 3.28 (m, 11H), 2.84 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 2H).

15

Ara ürün 329: 7-(dimetoksimetil)-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

- DMF (2 ml) içinde 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 12) (300 mg, 1,045 mmol), 3-metil-1H-1,2,4-triazole (104 mg, 1,254 mmol), Cs_2CO_3 (720 mg, 2,210 mmol) ve CuI (40 mg, 0,210 mmol) süspansiyonu, yaklaşık 6 saat süreyle 120°C sıcaklığa kadar ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı, etil asetat ve suyla seyreltildi; tabakaları ayrıldı ve aköz tabaka etil asetatla ekstrakte
- 25 edildi (3x). Organik tabakalar kombine edildi; suyla ve tuzlu suyla yıkandı; Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%1 - %10) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün fraksiyonları

kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, turuncu renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,57 dakika; ESI-MS 290,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.35 (s, 1H),
 5 4.95 (s, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.36 (s, 6H), 2.75 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H).

Ara ürün 330: (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(3-metil-2-oksopirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

Anhidr DMF (0,5 ml) içinde 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 81 mg, 0,422 mmol) çözeltisi, 0 °C sıcaklıkta soğutulmuş bir di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (77 mg, 0,422 mmol) ve DMF (0,5 ml) karışımına damla damla ilave edildi. 0°C sıcaklıkta 2 saat süreyle karıştırma işleminden sonra, DMF (0,5 ml) içinde (rasemik) 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-on (ara ürün 331, 68 mg, 0,212 mmol) çözeltisi eklendi. Süspansiyon oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı; 21 saat süreyle karıştırma işlemine devam edildi ve MeOH ilave edilerek reaksiyon söndürüldü. Bu reaksiyon karışımı EtOAc'yle seyreltildi; fazlar ayrıldı ve su fazı EtOAc ile ekstrakte edildi. Kombine edilmiş organik fazlar suyla ve tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün
 25 silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%0 - %5) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi; konsantre edildi ve kurutuldu ve bunun sonucunda, renksiz bir artık formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3)

t_R 0,96 dakika, ESI-MS 524,4 $[M+H]^+$.

Ara ürün 331: (rasemik) 1-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-on.

5

Dioksan (1 ml) içinde bir 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 12, 150 mg, 0,522 mmol), (rasemik) 3-metilpirrolidin-2-on (75 mg, 0,719 mmol), K_3PO_4 (235 mg, 1,107 mmol) ve CuI (10 mg, 0,053 mmol) süspansiyonu, 135 dakika süreyle 10 $120^\circ C$ sıcaklığa kadar ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; (1R,2R)-(-)-1,2-diaminosikloheksan (7 μL , 0,058 mmol) ilave edildi ve karışım, $120^\circ C$ sıcaklığa kadar ısıtıldı ve 10 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, etil asetat ve suyla seyreltildi; tabakalar ayrıldı ve aköz tabaka etil asetatla ekstrakte edildi. Organik tabakalar kombine edildi; suyla ve tuzlu suyla yıkandı; 15 Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%1 - %10) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün fraksiyonları kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, 20 kahverengi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,55 dakika; ESI-MS 306,1 $[M+H]^+$.

Ara ürün 332: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(3-oksomorfolino)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

25

Anhidr DMF (6 ml) içinde bir 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 683 mg, 3,56 mmol)

5 çözeltisi, 0 °C sıcaklıkta soğutulmuş bir di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (648 mg, 3,56 mmol) ve DMF (6 ml) karışımına damla damla ilave edildi. 0°C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve DMF (6 ml) içinde 4-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-
 10 naftiridin-3-il)morfolin-3-on (ara ürün 333, 683 mg, 1,78 mmol) çözeltisi eklendi. Süspansiyon oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı; karıştırma işlemine 17 saat süreyle devam edildi ve MeOH ilave edilerek reaksiyon söndürüldü. Bu reaksiyon karışımı suyla
 15 seyreltildi; filtrelenerek katı safsızlıklar ayrıldı ve filtre keki, EtOAc'yle yıkandı. Filtrat, tuzlu suyla ve EtOAc'yle seyreltildi; fazlar ayrıldı ve su fazı EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilmiş organik fazlar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon
 20 kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%0,3 aköz NH₃ içerir; %1 - %6) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve konsantre edildi. Katı madde, DCM ve n-heksandan çökteltildi; ultrasona tâbi tutuldu; filtrelendi ve kurutuldu ve bunun sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik
 elde edildi.(UPLC-MS 3) t_R 0,83 dakika, ESI-MS 526,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.31 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 4.10 - 3.84 (m, 4H), 3.71 - 3.24 (m, 15H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H).

25 **Ara ürün 333: 4-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)morfolin-3-on.**

Dioksan (7 ml) içinde bir 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-

- tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 12, 1 g, 3,48 mmol), morfolin-3-on (0,423 g, 4,18 mmol), K₃PO₄ (1,552 g, 7,31 mmol), CuI (0,066 g, 0,348 mmol) ve (1S,2S)-sikloheksan-1,2-diamin (0,063 mL, 0,522 mmol) süspansiyonu, 4 gün süreyle 120°C sıcaklığa kadar ısıtıldı.
- 5 Çözücüler konsantre edildi ve ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%1 - %3) gradiyentiyle elüe edildi. Ürün fraksiyonları kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda, turuncu renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3)
- 10 t_R 0,43 dakika; ESI-MS 308,2 [M+H]⁺.

Ara ürün 334: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(2-oksooksazolidin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

- 15 Anhidr DMF (5 ml) içinde bir 6-amino-4-((2-metoksietil)amino)nikotinonitril (ara ürün 75, 629 mg, 3,271 mmol) çözeltisi, 0 °C sıcaklıkta soğutulmuş bir di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanon (596 mg, 2.86 mmol) ve DMF (5 ml) karışımına damla
- 20 damla ilave edildi. 0 °C sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırma işleminden sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı ve DMF (5 ml) içinde 3-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oksazolidin-2-on (ara ürün 335, 685 mg, 1,635 mmol) çözeltisi ilave edildi. Süspansiyon oda sıcaklığına kadar ısınmaya
- 25 bırakıldı; karıştırma işlemine 18 saat süreyle devam edildi ve MeOH ilave edilerek reaksiyon söndürüldü. Bu reaksiyon karışımı suyla seyreltildi; filtrelenerek katı safsızlıklar ayrıldı ve filtre keki, EtOAc'yle yıkandı. Filtrat, tuzlu suyla ve EtOAc'yle seyreltildi; fazlar

ayrıldı ve su fazı EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilmiş organik fazlar Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%0,3 aköz NH_3 içerir; %0 - %4) gradyentiyle elüe edildi ve ardından, bir MeOH (%0,3 aköz NH_3 içerir) / DCM (98/2) karışımıyla elüe edilerek silika jel üzerinde başka bir saflaştırma basamağı gerçekleştirildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve konsantre edildi. Katı madde EtOAc içinde süspanse edildi; ultrasona tâbi tutuldu; filtrelendi ve kurutuldu ve bunun sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,86 dakika, ESI-MS 512,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.47 (t, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 4H), 3.53 (t, 2H), 3.43 - 3.28 (m, 11H), 2.85 (t, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H).

Ara ürün 335: 3-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oksazolidin-2-on.

Dioksan (7 ml) içinde bir 6-bromo-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (ara ürün 2) (1 g, 3,48 mmol), oksazolidin-2-on (0,364 g, 4,18 mmol), K_3PO_4 (1,552 g, 7,31 mmol), CuI (0,066 g, 0,348 mmol) ve (1S, 2S)-sikloheksan-1,2-diamin (0,063 mL, 0,522 mmol) süspansiyonu 4 gün süreyle 120°C sıcaklığa kadar ısıtıldı. Çözücüler konsantre edildi ve ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırılıp, DCM içinde MeOH (%0,3 aköz NH_3 içerir; %0 - %10) gradyentiyle elüe edildi. Ürün fraksiyonları kombine edildi; buharlaştırıldı ve kurutuldu ve bunun sonucunda,

turuncu renkte bir reçine formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,44 dakika; ESI-MS 294,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.14 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.39 (dd, 2H), 3.79 (dd, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 8H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H).

Ara ürün 336: (rasemik) N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

DMF (2,7 ml) içinde bir (rasemik) 7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidrofuran-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin (Ara ürün 337, 230 mg, 0,45 mmol), fenil (5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)karbamat (Ara ürün 96, 405 mg, 1,36 mmol) ve DMAP (170 mg, 1,36 mmol) karışımı 90°C sıcaklıkta karıştırıldı. 1 saat sonra, bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; H_2O 'yle seyreltildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik tabakalar, H_2O ve tuzlu suyla yıkandı; Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, bir 12 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, %1'den %100'e kadar EtOAc/heptanlar gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı. Elde edilen malzeme, bir 12 g RediSep® silika kolona uygulandı ve normal faz kromatografisiyle saflaştırılıp, %1'den %50'ye kadar MeOH/DCM gradiyentiyle elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve buharlaştırıldı ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R 1,28; ESI-MS 482,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 337: (rasemik) 7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidrofuran-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

Başlıkta atıf yapılan bileşik, 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolanı, 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolanla ikame etmek suretiyle ara ürün 312'ye benzer bir yöntemle sentezlendi. Başlıkta atıf yapılan bileşik, bir viskoz, bulanık açık sarı renkte yağ formunda elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,50 dakika; ESI-MS 279,2 $[M+H]^+$.

10

Ara ürün 338: tert-bütil 4-(8-((5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)karbamoyl)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)piperidin-1-karboksilat.

15 Başlıkta atıf yapılan bileşik, (rasemik) 7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidrofuran-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridini, tert-bütil 4-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)piperidin-1-karboksilat (Ara ürün 339) ile değiştirmek suretiyle ara ürün 336'ya benzer bir yöntemle sentezlendi. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz
20 renkte bir katı formunda elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,51 dakika, ESI-MS 595,3 $[M+H]^+$.

Ara ürün 339: tert-bütil 4-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)piperidin-1-karboksilat.

25

Başlıkta atıf yapılan bileşik, 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolanı, tert-bütil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilatla ikame etmek suretiyle ara ürün 312'ye benzer bir yöntemle sentezlendi. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz renkte bir köpük formunda elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,80 dakika; ESI-MS 392,3 $[M+H]^+$.

5

Ara ürün 340: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(1-(oksetan-3-il)piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10 Ara ürün 332 hazırlama prosedürüne benzer bir prosedürle kuplajlanan 75 ve 341 ara ürünlerinden başlıkta atıf yapılan bileşik sarı renkte bir katı formunda elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,71; ESI-MS 566,6 $[M+H]^+$.

15 **Ara ürün 341: 7-(dimetoksimetil)-6-(1-(oksetan-3-il)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.**

1,2-dikloroetan (50 ml) içinde 7-(dimetoksimetil)-6-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin hidroklorür (Ara ürün 342, 0,94 g, 2,294 mmol), 3-oksetanon (0,777 g, 10,78 mmol) ve Et_3N 'den (0,96 ml, 6,88 mmol) oluşan bir karışım $0^\circ C$ sıcaklığa kadar soğutuldu, sodyum triasetoksiborohidürle (1,54 g, 6,88 mmol) işleme tâbi tutuldu ve ardından, oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş ısıtıldı. 1,5 saat sonra, reaksiyon karışımı, H_2O içine döküldü ve kuruyana kadar buharlaştırıldı. Ham malzeme, ters faz kromatografisiyle (Reprosil C18/250x30 mm/5 μm , 70:30 ilâ 5:95 oranında H_2O /asetonitril içinde %0,1 TFA) saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonlar, $NaHCO_3$ 'le işleme tâbi tutuldu ve ardından, kuruyana kadar konsantre edildi. Bu artık

MeOH içinde süspanse edildi, 1 saat süreyle karıştırıldı ve filtrelendi ve ilave MeOH'la yıkandı. Filtratın buharlaştırılması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,34 dakika; ESI-MS 348,2 $[M+H]^+$.

5

Ara ürün 342: 7-(dimetoksimetil)-6-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin hidroklorür.

MeOH (7 ml) içinde tert-bütil 4-(2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)piperidin-1-karboksilat (Ara ürün 339, 1,0 g, 2,20 mmol) ve 3M HCl'den oluşan bir karışım, 60 °C sıcaklıkta karıştırıldı. 13 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artık, MeOH'la seyreltildi ve tekrar buharlaştırıldı (4x). Başlıkta atıf yapılan bileşik, kahverengi renkte bir katı formunda elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,31 dakika; ESI-MS 292,2 $[M+H]^+$.

Ara ürün 343: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(1-(2,2-difloroetil)piperidin-4-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid

Ara ürün 332 hazırlama prosedürüne benzer bir prosedürle kuplajlanan 75 ve 344 ara ürünlerinden başlıkta atıf yapılan bileşik soluk bej renkte bir katı formunda elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,95; ESI-MS 574,4 $[M+H]^+$.

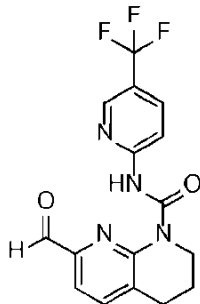
25

Ara ürün 344: 6-(1-(2,2-difloroetil)piperidin-4-il)-7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin.

DMF (20 ml) içinde 7-(dimetoksimetil)-6-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin hidroklorür (Ara ürün 342, 0,78 g, 2,14 mmol), 1,1-difloro-2-iyodoetan (0,63 g, 3,22 mmol) ve K₂CO₃'ten (0,89 g, 6,43 mmol) oluşan bir karışım, 70 °C sıcaklıkta karıştırıldı. 16 saat sonra, reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, H₂O ile seyreltildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik fazlar tuzlu suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham malzeme ters faz kromatografisiyle (Reprosil C18/250x30 mm/5 um, 35 ml/dakika, 25 dakikada 95:5 ilâ 40:60 oranında, ardından 1 dakikada 5:95 oranına kadar H₂O/asetonitril içinde %0,1 TFA) saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonlar NaHCO₃'le işleme tâbi tutuldu ve ardından, asetonitrili uzaklaştırmak için konsantre edildi. Sulu artık, H₂O ile seyreltildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x). Kombine edilen organik fazların Na₂SO₄ üzerinde kurutulması ve buharlaştırılması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,41; ESI-MS 356,2 [M+H]⁺.

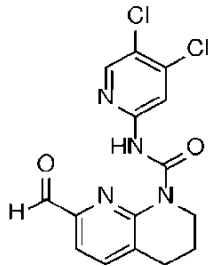
20 Ornekler

Ornek 1: 7-formil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



- THF (0,4 ml) içinde bir 7-(dimetoksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 1, 64,5 mg, 0,163 mmol) çözeltisi, su (0,6 ml) ve konsantre HCl (0,20 ml) ile oda sıcaklığında işleme tâbi tutuldu. İlave işleminden sonra, ilave
- 5 THF (0,2 ml) eklendi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2,5 saat süreyle karıştırıldı. Ardından, önce NMP (0,1 ml) ve sonrasında TFA (0,10 ml, 1,3 mmol) ilave edildi ve elde edilen çözelti 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edilerek söndürüldü (gaz oluşumu) ve EtOAc ile ekstrakte edildi (2x).
- 10 Kombine organik tabakalar, tuzlu suyla yıkandı; anhidr Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzemenin normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.78 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 1.19 dakika; ESI-MS 351.0 [M+H]⁺

20 **Örnek 2: N-(4,5-dikloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

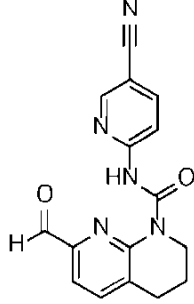


THF (2 ml) içinde bir fosgen çözeltisine (tolüen içinde %20 çözelti, 0,186 ml, 0,353 mmol), trietilamin (0,141 ml, 1,01 mmol) ilave edildi. Elde edilen beyaz renkte süspansiyona, THF (2 ml) içinde bir 7-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin çözeltisi (ara ürün 4, 5 70 mg, 0,336 mmol) damlatılarak ilave edildi. Elde edilen sarı renkte süspansiyon, oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı. Bu karışıma, THF (1 ml) içinde 4,5-dikloropiridin-2-amin (65,7 mg, 0,403 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı bir silika jel tıpadan geçirilerek filtrelendi ve 10 heptanlar/EtOAc 1:1 (35 ml) ile yıkandı; bu filtrat konsantre edildi. Artık, dioksan (1 ml) içinde çözündürüldü ve HCl (dioksan içinde 4 M, 1 ml, 4,0 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu karışım, oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı; DCM ile seyreltildi ve doymuş aköz NaHCO₃ ile söndürüldü. Organik tabaka toplandı ve su tabakası 15 DCM ile ekstrakte edildi. Kombine organik tabakalar anhidr Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürün, asetonitril/NMP/TFA içinde çözündürüldü; bir şırınga filtreden (0,2 µm) geçirilerek filtrelendi ve preparatif ters faz LC-MS (RP 1) ile saflaştırıldı. Temiz fraksiyonların birleştirilmesi ve 20 liyofize edilmesi sonucunda, kırık beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.73 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) MeOH içinde hazırlanmış numune; t_R 1,15, 1,28 dakika; ESI-MS 383,1 [M+MeOH+H]⁺, 351,0 [M+H]⁺.

Örnek 3: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

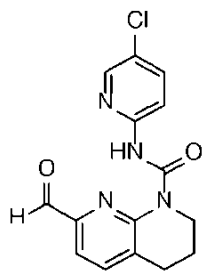


5

THF (3 ml) içinde bir N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisi (ara ürün 2, 150 mg, 0,424 mmol), su (2,25 ml) ve HCl konsantrasyonuyla (0,75 ml) işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 15 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edilerek söndürüldü (gaz oluşumu) ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı; Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzemenin normal faz kromatografisiyle (12 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.86 (s, 1H), 9.96 (d, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.30 - 3.96 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 0,98 dakika; ESI-MS 308,1 [M+H]⁺.

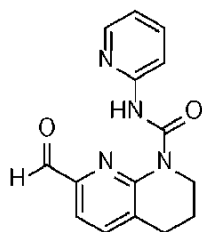
Örnek 4: N-(5-kloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Ara ürün 4 ve 5-kloropiridin-2-aminden, Örnek 2’de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak
5 hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.54 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.92 (dd, 2H), 7.66 (d, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 2H).

10 **Örnek 5: 7-formil-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

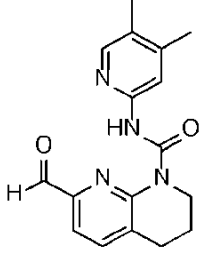


15 Ara ürün 4 ve piridin-2-aminden, Örnek 2’de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.49 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H).

20 (UPLC-MS 1) MeOH içinde hazırlanan numune; t_R 0,68, 0,83 dakika; ESI-MS 315,1 $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$, 283,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Örnek 6: N-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

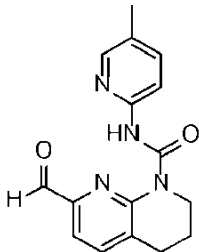


5

Ara ürün 4 ve 4,5-dimetilpiridin-2-aminden, Örnek 2’de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) yeniden saflaştırıldı.

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.39 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 0.79; ESI-MS 311.6 [M+H]⁺.

- 15 **Örnek 7: 7-formil-N-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

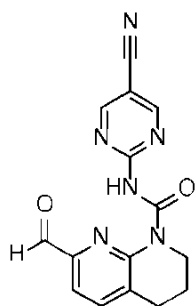


- 20 Ara ürün 4 ve 5-metilpiridin-2-aminden, Örnek 2’de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak

hazırlandı. Normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) yeniden saflaştırıldı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.26 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 0.86; ESI-MS 297.5 [M+H]⁺.

Örnek 8: N-(5-siyanopirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

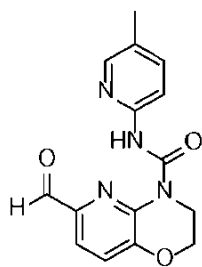
10



Ara ürün 6'dan, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

15 Ters faz kromatografisiyle (4,3 g C18 kartuş, 95:5 ilâ 5:95 oranda su/asetonitril içinde %0,1 TFA) yeniden saflaştırıldı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.00 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 0.76; ESI-MS 309.1 [M+H]⁺.

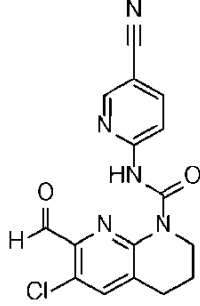
Örnek 9: 6-formil-N-(5-metilpiridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid.



6-Bromo-N-(5-metilpiridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-
 karboksamid (ara ürün 1A, 110 mg, 0,284 mmol), THF (3 ml) içinde
 5 çözündürüldü. Bu çözelti, argon püskürtülerek temizlendi ve -78 °C
 sıcaklığa kadar soğutuldu. Ardından, DMF (200 µl, 2,58 mmol) ilave
 edilmeden önce, n-BuLi (heksanlar içinde 1,4 M, 0,506 ml, 0,709
 mmol) damlatılarak ilave edildi ve bu karışım, -78 °C sıcaklıkta 1 saat
 süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, -78 °C sıcaklıkta 1 saat
 10 süreyle karıştırıldı ve ardından, oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş
 ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl ile söndürüldü ve
 EtOAc ile seyreltildi. Organik tabaka ayrıldı; suyla yıkandı; Na₂SO₄
 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzemenin
 önce normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş,
 15 heptanlar/EtOAc 80:20 ilâ 0:100) ve ardından, preparatif süperkritik
 akışkan kromatografisiyle (SFC 1, Hilic kolon) saflaştırılması
 sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik
 elde edildi.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H) 9.89 (s, 1H) 8.18 (d,
 1H) 7.97 (d, 1H) 7.73 (d, 1H) 7.64 (dd, 1H) 7.60 (d, 1H) 4.40 - 4.44
 (m, 2H) 4.12 - 4.16 (m, 2H) 2.26 (s, 3H).
 (UPLC-MS 2) t_R 3.01; ESI-MS 299.1 [M+H]⁺.

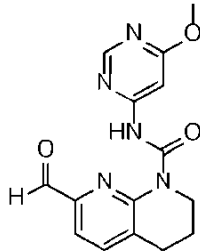
Örnek 10: 6-kloro-N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



- 5 Ara ürün 7'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. SFC'yle (SFC 1, SiOH kolon) yeniden saflaştırıldı (UPLC-MS 1) MeOH içinde hazırlanan numune, t_R 0.81, 1.00, 1.03; ESI-MS 360.0 $[M+H_2O+H]^+$, 374.0 $[M+MeOH+H]^+$, 342.0 $[M+H]^+$.

10

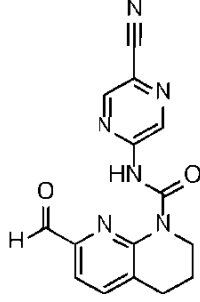
Örnek 11: 7-formil-N-(6-metoksipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



- Ara ürün 6A'dan, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.63 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 0.94; ESI-MS 313.8 $[M+H]^+$.

20

Ornek 12: N-(5-siyanopirazin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



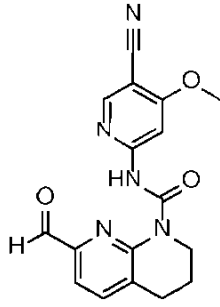
5

N-(5-siyanopirazin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2A, 32 mg, 0,090 mmol), HCl (dioksan içinde 4M, 2 ml, 65,8 mmol) ile işleme tâbi tutuldu ve oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, vakum altında kuruyana kadar konsantre edildi. Ham malzeme, normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, DCM/(DCM/MeOH 9:1) 100:0 ilâ 0:100) saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonun toplanması ve vakum altında konsantre edilmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.12 (s, 1H) 9.95 (s, 1H) 9.46 (d, 1H) 8.99 (d, 1H) 7.98 (d, 1H) 7.73 (d, 1H) 3.99 - 4.05 (m, 2H) 2.96 (t, 2H) 1.92 - 2.01 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) t_R 0.97; ESI-MS 309.0 [M+H]⁺.

Ornek 13: N-(5-siyano-4-metoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



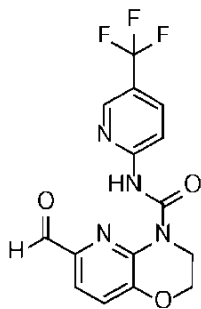
N-(5-siyano-4-metoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2B, 36 mg, 0,094 mmol),

5 HCl (dioksan içinde 4 M, 2 ml, 65,8 mmol) ile işleme tâbi tutuldu. Bu çözelti, oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, vakum altında konsantre edildi. Bu artığın EtOAc ile tritüre edilmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.84 (s, 1H) 9.94 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.91 - 7.98 (m, 2H) 7.68 (d, 1H) 3.97 - 4.03 (m, 5H) 2.95 (t, 2H) 1.91 - 2.00 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) t_R 1.01; ESI-MS 338.4 [M+H]⁺.

15 **Örnek 14:** 6-formil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid.

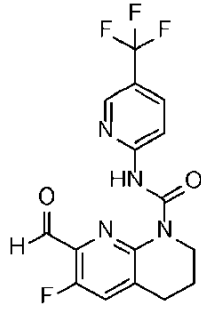


Ara ürün 2C'den, Örnek 9'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.32 (s, 1H) 9.91 (s, 1H) 8.74 - 8.77 (m, 1H) 8.20 - 8.30 (m, 2H) 7.76 (d, 1H) 7.63 (d, 1H) 4.42 - 4.47 (m, 1H) 4.13 - 4.19 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) t_R 1.11; ESI-MS 352.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Örnek 15: 6-floro-7-formil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

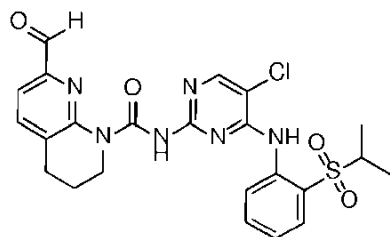


Ara ürün 10'dan, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H) 10.09 (s, 1H) 8.72-8.75 (m, 1H) 8.16-8.29 (m, 2H) 7.96 (d, 1H) 3.96 - 4.01 (m, 2H) 2.97 (t, 2H) 1.90 - 1.99 (m, 2H).

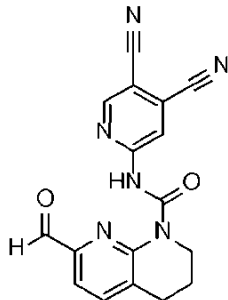
(UPLC-MS 1) t_R 1.14; ESI-MS 369.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Örnek 16: N-(5-kloro-4-((2-(izopropilsülfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



N-(5-kloro-4-((2-(izopropilsülfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2E, 25 mg, 0,045 mmol), HCl (dioksan içinde 4 M, 2 ml, 8,00 mmol) ve birkaç damla suyla işleme tâbi tutuldu ve oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edilerek söndürüldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine organik tabakalar, anhidr Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzeme, bir sıcak EtOAc/heptanlar 10:1 karışımıyla tritüre edildi; ardından, bu süspansiyon santrifüjlendi; sıvı faz uzaklaştırıldı; bir miktar heptan ilave edildi ve tekrar santrifüjlendi. Sıvı faz uzaklaştırıldı ve katı fazın yüksek vakum altında kurutulması sonucunda, renksiz bir toz formunda başlıkta atıf yapılan bileşikler elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (s, 1H) 9.90 (s, 1H) 9.85 (s, 1H) 9.25 (d, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.92 (d, 1H) 7.85 (dd, 1H) 7.76 - 7.83 (m, 1H) 7.65 (d, 1H) 7.34 - 7.42 (m, 1H) 3.96 - 4.02 (m, 2H) 3.51 (s, 1H) 2.94 (t, 2H) 1.89 - 1.98 (m, 2H) 1.18 (d, 6H) (UPLC-MS 1) t_R 1.16; ESI-MS 515.0 [M+H]⁺.

Örnek 17: N-(4,5-disiyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

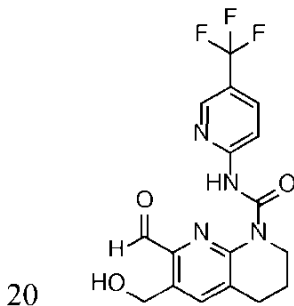


N-(4,5-disiyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2F, 15 mg, 0,040 mmol), THF (0,6 ml) ve su (0,6 ml) içinde çözündürüldü ve konsantre HCl (0,10 ml) ile oda sıcaklığında işleme tâbi tutuldu. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 1,5 saat süreyle karıştırıldı; EtOAc içinde seyreltildi ve doymuş aköz NaHCO₃ (2x) ve tuzlu suyla yıkandı. Kombine organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Bu artık MeOH ile tritüre edildi; katının filtrelenmesi ve ayrıca, vakum altında ve 40 °C sıcaklıkta bir gece boyunca kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.20 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) t_R 1.04; ESI-MS 333.1 [M+H]⁺.

Ornek 18: 7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

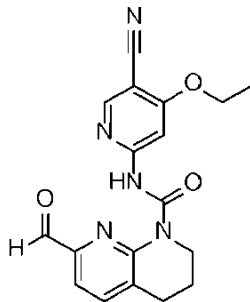


THF (0,8 ml) içinde bir 7-(dimetoksimetil)-6-(hidroksimetil)-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 14, 18 mg, 0,042 mmol) çözeltisi, su (0,6 ml)

ve konsantre HCl (0,2 ml) ile işleme tâbi tutuldu ve 15 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edilerek söndürüldü (gaz oluşumu); DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine organik tabakalar, anhidr Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; 5 filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzemenin EtOAc/heptanlar 10:1 ile tritüre edilmesi, filtrelenmesi ve vakum altında kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), başlıkta atıf yapılan bileşikten 10 (Majör) ve tekabül eden 5 üyeli halka laktolden (Minör) 13,87 ve 13,38 ppm'deki sinyallerin entegrasyonu ile tespit edilen bir ~1:2,1 oranında oluşan, kısmen üst üste binen bir karışımına işaret etti. δ Majör: 13.38 (s, 1H), 8.69-8.66 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.19 (td, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.19 (dd, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.94 - 15 4.87 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H); Minör: 13.87 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.75-8.72 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.19 (td, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.50 (t, 1H), 4.94-4.87 (m, 2H), 4.06-3.89 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 0.97, 1.05; ESI-MS 381.1, 381.1 [M+H]⁺.

20

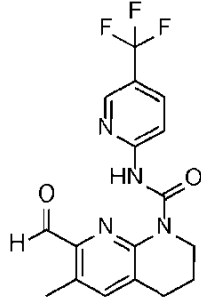
Örnek 19: N-(5-siyano-4-etoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Ara ürün 2G'den, Örnek 18'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.81 (s, 1H) 9.94 (s, 1H) 8.58 (s, 1H) 7.89 - 7.98 (m, 2H) 7.67 (d, 1H) 4.29 (q, 2H) 3.95 - 4.03 (m, 2H) 2.95 (t, 2H) 1.91 - 2.00 (m, 2H) 1.42 (t, 3H). (UPLC-MS 1) t_R 1.08; ESI-MS 352.0 [M+H]⁺.

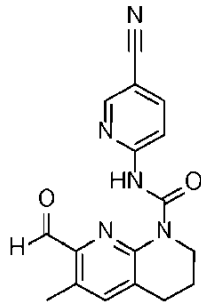
Örnek 20: 7-formil-6-metil-N-(5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Ara ürün 17'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.90 (s, 1H) 10.12 (s, 1H) 8.70-8.75 (m, 1H) 8.27 (d, 1H) 8.19 (dd, 1H) 7.75 (s, 1H) 3.94-4.02 (m, 2H) 2.91 (t, 2H) 2.54 (s, 3H) 1.90 - 1.99 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 1.30; ESI-MS 365.1 [M+H]⁺.

Örnek 21: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

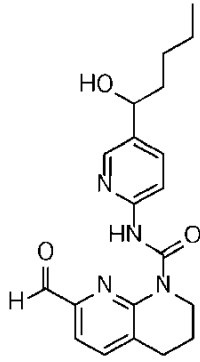


Ara ürün 18'den Örnek 3'te tarfi edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.97 (s, 1H) 10.11 (s, 1H) 8.77 - 8.82 (m, 1H) 8.20-8.28 (m, 2H) 7.76 (s, 1H) 3.95 - 4.01 (m, 2H)
 5 2.91 (t, 2H) 2.54 (s, 3 H) 1.90 - 1.98 (m, 2H).
 (UPLC-MS 3) t_R 1.10; ESI-MS 322.1 [M+H]⁺.

Örnek 22: (rasemik) 7-formil-N-(5-(1-hidroksipentil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10

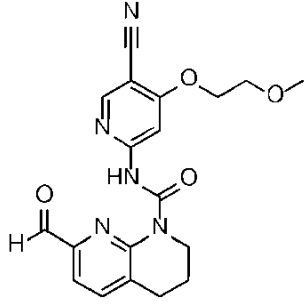


Ara ürün 19'dan, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.46 (s, 1H), 10.15 (d, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.66 (m, 2H), 1.43 - 1.27 (m, 4H), 0.88 (t, 3H).
 (UPLC-MS 3) t_R 1.03; ESI-MS 369.2 [M+H]⁺.

20

Örnek 23: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



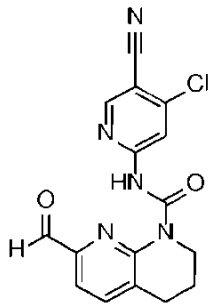
Ara ürün 2I'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.81 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1.02; ESI-MS 382.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Örnek 24: N-(4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



15

Ara ürün 2J'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

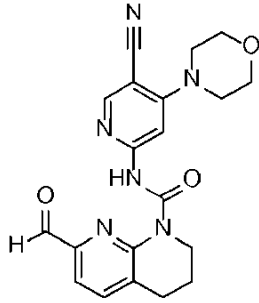
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.06 (s, 1H) 9.95 (s, 1H) 8.89 (s, 1H) 8.37 (s, 1H) 7.96 (d, 1H) 7.70 (d, 1H) 3.96 - 4.02 (m, 2H) 2.96 (t, 2H) 1.92 - 2.00 (m, 2H).

20

(UPLC-MS 3) t_R 1.14; ESI-MS 342.1 $[M+H]^+$.

Ornek 25: N-(5-siyano-4-morfolinopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

5

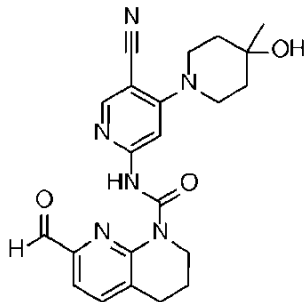


Ara ürün 23'ten, Ornek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.65 (s, 1 H) 9.93 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 7.93 (d, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 3.96 - 4.01 (m, 2 H) 3.74 - 3.80 (m, 4 H) 3.40 - 3.46 (m, 4 H) 2.95 (t, 2 H) 1.89 - 1.99 (m, 2 H)

(UPLC-MS 3) t_R 1.02; ESI-MS 393.1 $[M+H]^+$.

15 **Ornek 26:** N-(5-siyano-4-(4-hidroksi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

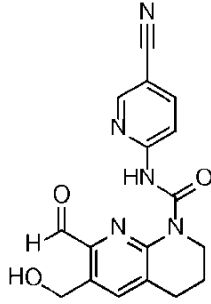


20

Ara ürün 24'ten, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.57 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.19 (s, 3H). (UPLC-MS 3) t_R 0.98; ESI-MS 421.2 [M+H]⁺.

Örnek 27: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



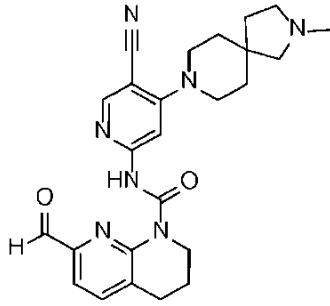
Ara ürün 25'ten, Örnek 18'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), başlıkta atıf yapılan bileşikten (minör) ve tekabül eden 5 üyeli halka laktolden (Majör) 13,93 ve 13,48 ppm'deki sinyallerin entegrasyonu ile tespit edilen ~1:3,1 oranında oluşan, kısmen üst üste binen bir karışıma işaret etti. Majör: δ 13.48 (s, 1H), 8.77-8.74 (m, 1H), 8.31 - 8.20 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H); minör: 13.93 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.31 - 8.20 (m, 2H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 5.51 (t, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 2.98 (t,

2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0.81, 0.86; ESI-MS 338.1, 338.1 $[M+H]^+$.

- Ornek 28:** N-(5-siyano-4-(2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



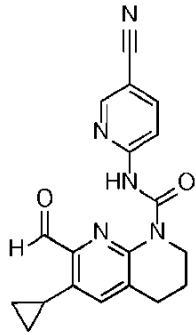
- 10 N-(4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 2J, 40 mg, 0,103 mmol) ve 2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekan (31,8 mg, 0,206 mmol), argon altında DMF (1 ml) içinde çözündürüldü. Bu karışım, 100 °C sıcaklıkta 2 saat süreyle karıştırıldı. KF (12,0 mg, 0,206 mmol) ve K₂CO₃ (42,8 mg, 0,309 mmol), reaksiyon karışımına ilave edildi ve bu karışım, 100 °C
- 15 sıcaklıkta 3 saat süreyle karıştırıldı. Ardından, reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu; konsantre HCl (200 µl) ile işleme tâbi tutuldu ve 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc içinde seyreltildi ve doymuş aköz NaHCO₃ (2x) ve tuzlu suyla
- 20 yıkandı. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzemenin önce normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, heptanlar/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) ve ardından, süperkritik akışkan kromatografisiyle (SFC 1, dietilaminopropil sabit faz, DEAP kolonu) saflaştırılması sonucunda,

beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.65 (s, 1H) 10.13 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.61 - 7.71 (m, 2H) 4.07 - 4.14 (m, 2H) 3.42 - 3.58 (m, 4H) 2.97 (t, 2H) 2.60 (t, 2H) 2.35 (s, 3H) 2.03 - 2.11 (m, 2H) 1.67 - 1.84 (m, 8H).

(UPLC-MS 3) t_R 0.76; ESI-MS 460.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Örnek 29: N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-siklopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

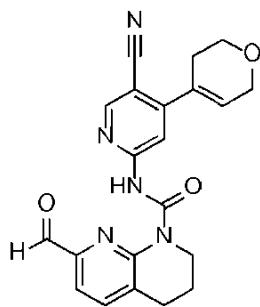


Ara ürün 26'dan, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.96 (s, 1H) 10.23 (s, 1H) 8.78 - 8.83 (m, 1H) 8.19 - 8.29 (m, 2H) 7.46 (s, 1H) 3.91 - 4.01 (m, 2H) 2.85 - 2.99 (m, 3H) 1.87 - 1.97 (m, 2H) 1.04 - 1.10 (m, 2H) 0.80 - 0.87 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1.17; ESI-MS 348.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Örnek 30: N-(5-siyano-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



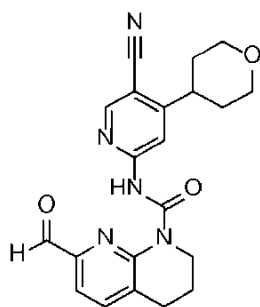
Ara ürün 27'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı of Örnek 3.

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.86 (s, 1H) 9.96 (s, 1H) 8.75-8.80 (m, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.69 (d, 1H) 6.35 - 6.42 (m, 1H) 4.28 (q, 2H) 3.96 - 4.02 (m, 2H) 3.86 (t, 2H) 2.95 (t, 2H) 1.90 - 1.98 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1.08; ESI-MS 390.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Örnek 31: N-(5-siyano-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



15

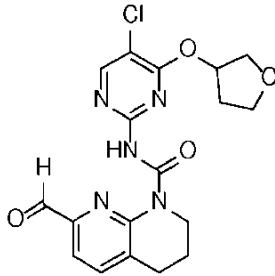
Ara ürün 28'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.84 (s, 1H) 9.95 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.68 (d, 1H) 3.97 - 4.04 (m, 4H) 3.44 -

3.54 (m, 2H) 3.04 - 3.14 (m, 1H) 2.95 (t, 2H) 1.92 - 1.98 (m, 2H) 1.65 - 1.84 (m, 4H).

(UPLC-MS 3) t_R 1.07; ESI-MS 392.2 $[M+H]^+$.

- 5 **Örnek 32:** (rasemik) N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

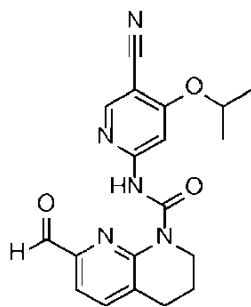


- 10 Ara ürün 29'dan, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.73 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 2.94 (t, 2H), 2.40 - 2.28

- 15 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H).
(UPLC-MS 3) t_R 0.98; ESI-MS 404.1 $[M+H]^+$.

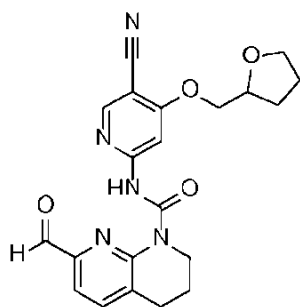
Örnek 33: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Ara ürün 32'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.87 (br. s., 1 H), 10.14 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.62 - 7.74 (m, 2 H), 4.82 - 4.92 (m, 1 H), 4.08 - 4.16 (m, 2 H), 2.98 (t, 2 H), 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 1.47 (d, 6 H). (UPLC-MS 3) t_R 1.16; ESI-MS 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 **Örnek 34: (rasemik) N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

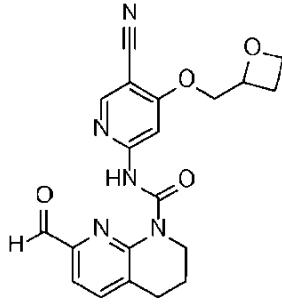


- 15 Ara ürün 2K'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.
- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.82 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 4.21 - 4.30 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 1H), 3.96 - 4.02 (m, 2H), 3.79 - 3.86 (m, 1H), 3.67 - 3.74 (m, 1H),
- 20 2.95 (t, 2H), 1.72 - 2.08 (m, 6H).

(UPLC-MS 3) t_R 1.09; ESI-MS 408.1 $[M+H]^+$.

Örnek 35: (rasemik) N-(5-siyano-4-(oksetan-2-iletoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

5

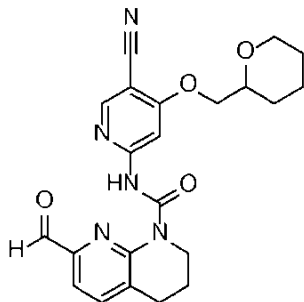


Ara ürün 2L'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.84 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 2H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.99; ESI-MS 394.1 $[M+H]^+$.

15

Örnek 36: (rasemik) N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



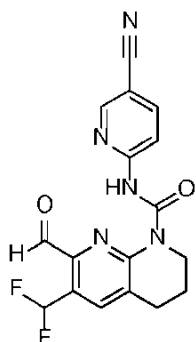
20

Ara ürün 2M'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.82 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.89 - 7.98 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 4.10 - 4.22 (m, 2H), 3.96 - 4.04 (m, 2H), 3.86 - 3.95 (m, 1H), 3.67 - 3.76 (m, 1H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 1.90 - 2.01 (m, 2H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 1.63 - 1.71 (m, 1H), 1.34 - 1.59 (m, 4H).

(UPLC-MS 3) t_R 1.18; ESI-MS 422.1 [M+H]⁺.

10 **Örnek 37: N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**

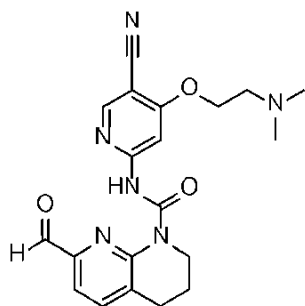


THF (0,5 ml) ve H₂O (0,1 ml) içinde bir N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 35, 11 mg, 0,027 mmol) çözeltisine, konsantre HCl (0,017 ml) ilave edildi; bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 8 saat süreyle karıştırıldı; ardından, konsantre HCl (0,033 ml) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 20 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Daha sonra, organik fazın Na₂SO₄ üzerinde kurutulması, filtrelenmesi ve buharlaştırılması sonucunda, renksiz bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.68 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.82 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H).
(UPLC-MS 3) t_R 1.12; ESI-MS 358.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Örnek 38: N-(5-siyano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



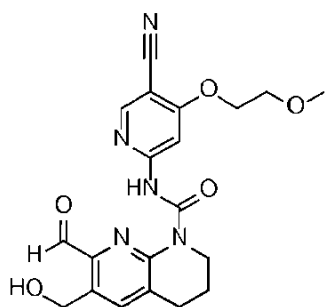
10

Ara ürün 2N'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.82 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.97 - 4.03 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.90 - 2.00 (m, 2H).
(UPLC-MS 3) t_R 0.67; ESI-MS 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Örnek 39: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



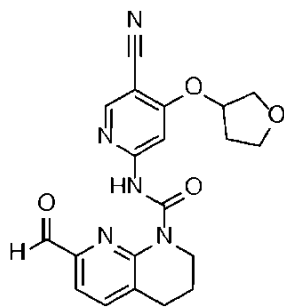
20

THF (1 ml) ve H₂O (1 ml) içinde bir 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 37, 98 mg, 0,171 mmol) çözeltisine, konsantre HCl (0,5 ml) ilave edildi; bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM ile ekstrakte edildi (2x). Ardından, organik faz, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzemenin EtOAc/heptanlar içinde tritüre edilmesi ve ardından, vakum altında kurutulması sonucunda, renksiz bir toz formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), başlıkta atıf yapılan bileşikten (Minör) ve tekabül eden 5 üyeli halka laktolden (Majör) 13,90 ve 13,42 ppm'deki sinyallerin entegrasyonu ile tespit edilen ~1:2,8 oranında oluşan, kısmen üst üste binen bir karışıma işaret etti. δ Majör: 13.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.02-7.10 (m, 1 H), 6.14 -6.23 (m, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H) 4.29 - 4.38 (m, 2H), 3.88 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 1.86 - 2.00 (m, 2H). Minör: 13.90 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.51 (t, 1H), 4.86 - 4.94 (m, 2H), 4.29 - 4.38 (m, 2H), 3.88 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 1.86 - 2.00 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0.87, 0.91; ESI-MS 412.2, 412.2 [M+H]⁺.

Örnek 40: (rasemik) N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

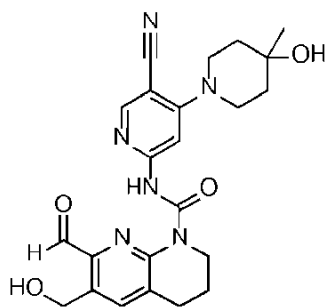


Ara ürün 20'dan, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.83 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 5.24 - 5.31 (m, 1H), 3.97 - 4.03 (m, 2H), 3.85 - 3.95 (m, 3H), 3.75 - 3.83 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.29 - 2.40 (m, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.90 - 2.00 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 1.02; ESI-MS 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Örnek 41: N-(5-siyano-4-(4-hidroksi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

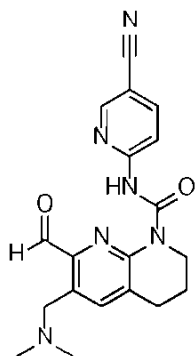


15

Ara ürün 37A'dan, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0.83, 0.87; ESI-MS 451.2, 451.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Örnek 42: 7-acetil-N-(5-siyanopiridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



5

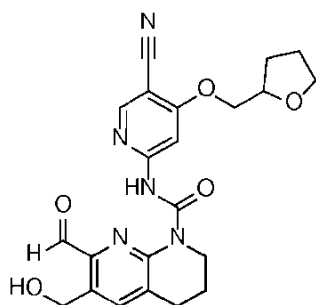
Ara ürün 43'ten, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.87 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.29-8.19 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.00 - 1.90 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.61; ESI-MS 365.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Örnek 43: (rasemik) N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

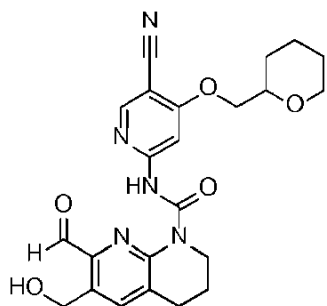
15



Ara ürün 37B'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.92, 0.97; ESI-MS 438.2, 438.2 $[M+H]^+$.

- 5 **Örnek 44:** (rasemik) N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

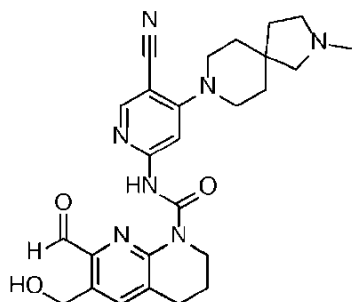


10

Ara ürün 37C'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 1.02, 1.07; ESI-MS 452.2, 452.2 $[M+H]^+$.

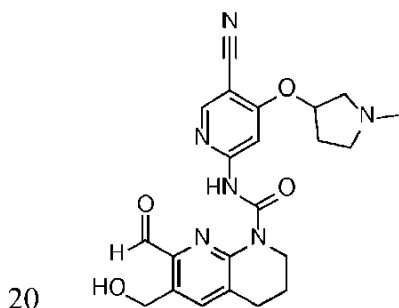
- 15 **Örnek 45:** N-(5-siyano-4-(2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



20

DCM (0,5 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 44, 22 mg, 0,046 mmol) süspansiyonuna, formaldehid (H₂O içinde %37, 0,035 ml, 0,463 mmol) ve AcOH (2,65 µl, 0,046 mmol) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 15 dakika süreyle karıştırıldı; ardından, sodyum triasetoksiborohidrür (14,7 mg, 0,069 mmol) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM ile ekstrakte edildi (2x). Ardından, organik faz, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzemenin normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, DCM/(DCM/MeOH 9/1 + %1 Et₃N) 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılması sonucunda, renksiz bir toz formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0.65; ESI-MS 490.2 [M+H]⁺.

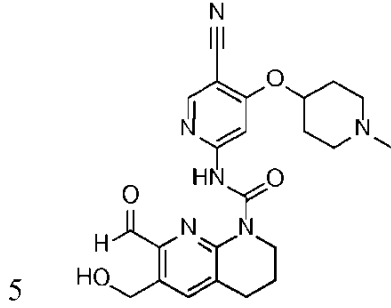
Ornek 46: (rasemik) N-(5-siyano-4-((1-metilpirolidin-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



Ara ürün 37E'den, Ornek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.58; ESI-MS 437.2 [M+H]⁺.

Ornek 47: N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

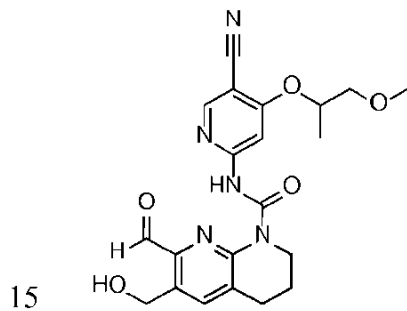


Ara ürün 37F'den, Ornek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.60; ESI-MS 451.2 $[M+H]^+$.

10

Ornek 48: (rasemik) N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

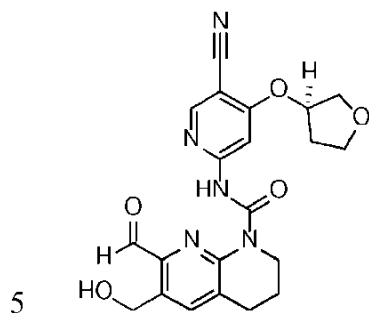


Ara ürün 37G'den, Ornek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.93, 0.94, 0.98; ESI-MS 426.2, 426.2, 426.2

20 $[M+H]^+$.

Örnek 49: (R)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

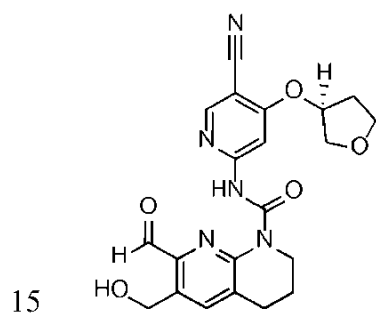


Ara ürün 37H'den, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.85, 0.90; ESI-MS 424.2, 424.2 $[M+H]^+$.

10

Örnek 50: (S)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

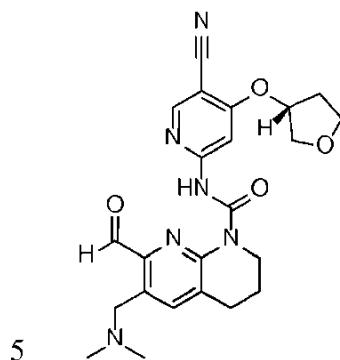


Ara ürün 37I'dan, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.85, 0.89; ESI-MS 424.2, 424.2 $[M+H]^+$.

20

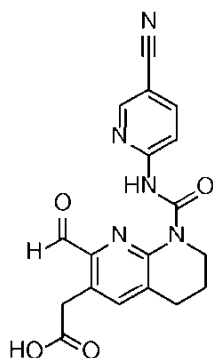
Örnek 51: (R)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



Ara ürün 37J'den, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.85 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.65; ESI-MS 451.3 [M+H]⁺.

15 **Örnek 52:** 2-(8-((5-siyanopiridin-2-il)karbamoyl)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)asetik asit.

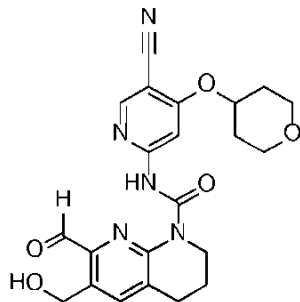


THF (1 ml) ve H₂O (1 ml) içinde bir tert-bütül 2-(8-((5-siyanopiridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)asetat (ara ürün 48, 33 mg, 0,071 mmol) karışımına, konsantre HCl (0,5 ml) ilave edildi. Bu süspansiyon, oda sıcaklığında 2 gün süreyle karıştırıldı; ardından, konsantre HCl (0,5 ml) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 2 gün süreyle karıştırıldı. Daha sonra, konsantre HCl (0,5 ml) ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı, 1 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ içine döküldü ve DCM ile ekstrakte edildi (5x). Aköz faz, konsantre HCl ile asitleştirildi ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Tüm aköz ve organik fazlar kombine edildi ve buharlaştırıldı. Bu artık, ters faz kromatografisine (13 g C18 kartuş, 90:10 ilâ 0:100 oranda su/asetonitril içinde %0,1 TFA) tâbi tutuldu. Ürün içeren fraksiyonların liyofilize edilmesi sonucunda, renksiz bir toz formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.92 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.86; ESI-MS 366.2 [M+H]⁺.

20

Ornek 53: N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Fenil 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 38, 40 mg, 0,085 mmol) ve 6-amino-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)nikotinonitril (ara ürün 45B, 22,3 mg, 0,102 mmol), THF (1 ml) içinde ve argon altında

5 çözündürüldü. Elde edilen çözelti, - 78 °C sıcaklığa kadar soğutuldu ve LHMDs (THF içinde 1 M, 0,186 ml, 0,186 mmol) ile yavaş yavaş işleme tâbi tutuldu. Reaksiyon karışımı, -78 °C sıcaklıkta 45 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl içine döküldü ve

10 DCM ile iki kez ekstrakte edildi. Ardından, organik faz, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, preparatif süperkritik akışkan kromatografisiyle (SFC 1, NH₂ kolon) saflaştırıldı. 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-

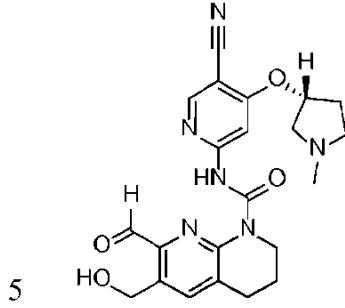
15 dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid içeren fraksiyonlar, konsantre edildi ve ardından, THF (1 ml) ve su (1 ml) içinde çözündürüldü ve konsantre HCl (0,14 ml) ile işleme tâbi tutuldu. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile söndürüldü ve DCM

20 ile ekstrakte edildi (3x). Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, az miktarda DCM ile işleme tâbi tutuldu ve ardından, ürün, heptan ilave edilerek çöktürüldü. Bu katının santrifüjlenerek toplanması ve vakum altında kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda

25 başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0.89, 0.93; ESI-MS 438.2, 438.2 [M+H]⁺.

Örnek 54: (R)-N-(5-siyano-4-((1-metilpirolidin-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

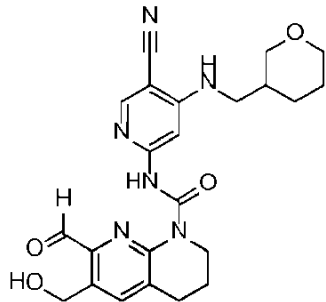


Ara ürün 47B ve 38'den, ara ürün 37'de ve Örnek 53'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

10 (UPLC-MS 3) t_R 0.58; ESI-MS 437.2 $[M+H]^+$.

Örnek 55: (rasemik) N-(5-siyano-4-(((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

15

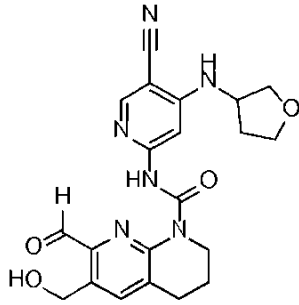


Ara ürün 21 ve 38'den, ve (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanaminden ara ürün 23 ve 37'de ve Örnek 53'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

20

(UPLC-MS 3) t_R 0.89; ESI-MS 451.3 $[M+H]^+$.

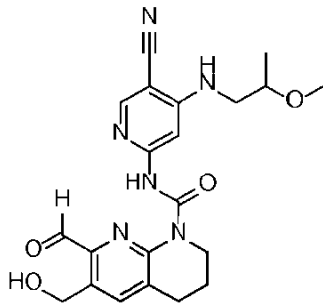
Örnek 56: (rasemik) N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



Ara ürün 49A ve 38'den, ara ürün 37'de ve Örnek 53'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.80, 0.84; ESI-MS 423.2, 423.2 $[M+H]^+$.

Örnek 57: (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-metoksipropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

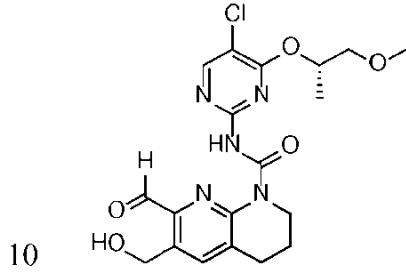


Ara ürün 49B ve 38'den, ara ürün 37'de ve Örnek 53'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.90, 0.94; ESI-MS 425.2, 425.2 $[M+H]^+$.

5

Örnek 58: (S)-N-(5-kloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

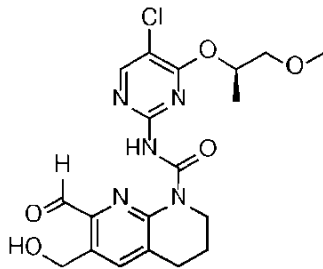


Ara ürün 90 ve 38'den, ara ürün 37'de ve Örnek 53'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

15 (UPLC-MS 3) t_R 0.90, 0.95; ESI-MS 436.2, 436.2 $[M+H]^+$.

Örnek 59: (R)-N-(5-kloro-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

20



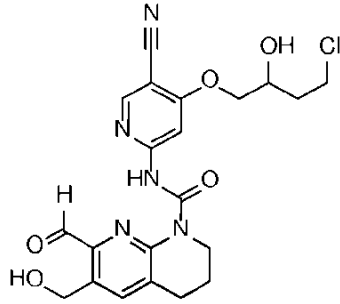
Ara ürün 92 ve 38'den, ara ürün 37'de ve Örnek 53'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.90, 0.95; ESI-MS 436.2, 436.2 $[M+H]^+$.

5

Örnek 60: (rasemik) N-(4-(4-kloro-2-hidroksibutoksi)-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

10



15

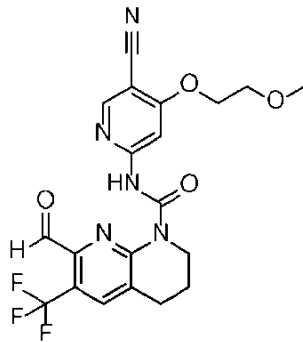
Fenil 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 38, 105 mg, 0,222 mmol) ve 6-amino-4-(oksetan-2-iletoksi)nikotinonitril (ara ürün 34A, 54,7 mg, 0,267 mmol), argon altında THF (2 ml) içinde çözündürüldü. Elde edilen çözelti, -78 °C sıcaklığa kadar soğutuldu ve LHMDs (1 M in THF, 0.489 ml, 0.498 mmol) ile yavaş yavaş işleme tâbi tutuldu. Bu reaksiyon karışımı, -78 °C sıcaklıkta 45 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH_4Cl içine döküldü ve DCM ile iki kez ekstrakte edildi. Ardından, organik faz, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham malzeme, preparatif süperkritik akışkan kromatografisiyle (SFC 1, NH_2 kolon) saflaştırıldı. 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-

20

- (oksetan-2-ilmetoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid içeren fraksiyonlar konsantre edildi ve ardından, THF (2 ml) ve su (2 ml) içinde çözündürüldü ve konsantre HCl (0,39 ml) ile işleme tâbi tutuldu. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, aköz doymuş NaHCO₃ ile söndürüldü ve DCM ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham malzeme, az miktarda DCM ile işleme tâbi tutuldu ve ardından, bu ürün, heptanlar ilave edilerek çökeltildi.
- 10 Bu katının santrifüjlenerek toplanması ve vakum altında kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0.89, 0.93; ESI-MS 460.2, 460.2 [M+H]⁻.

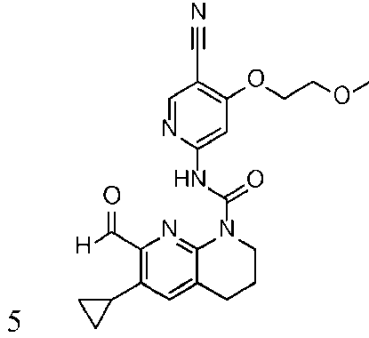
- 15 **Ornek 61:** N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(triflorometil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



- 20 Ara ürün 50'den, Ornek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.98, 1.17; ESI-MS 468.2 [M+H₂O+H]⁺, 450.2 [M+H]⁺.

Ornek 62: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-siklopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



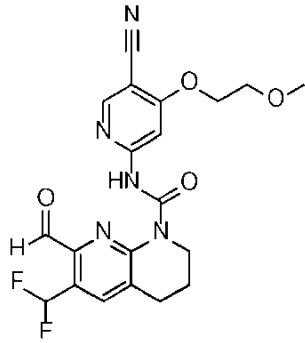
THF (1 ml) içinde bir fenil 6-siklopropil-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksilat (ara ürün 51A, 52 mg, 0,141 mmol) ve 6-amino-4-(2-metoksietoksi)nikotinonitril (ara ürün 20, 30,0 mg, 0,155 mmol) çözeltisine, LHMDs (THF içinde 1 M, 0,311 ml, 0,311 mmol), -78 °C sıcaklıkta yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -78 °C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, oda sıcaklığına ulaşana kadar ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl içine döküldü ve DCM ile iki kez ekstrakte edildi. Ardından, organik faz, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi. Bu artığın ters faz kromatografisine (13 g C18 kartuş, 90:10 ilâ 0:100 oranda su/asetonitril içinde %0,1 TFA) tâbi tutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşikten ve N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-siklopropil-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamiddan oluşan, kırık beyaz renkte bir toz formunda bir karışım elde edildi. Bu malzeme, THF (2 ml) ve H₂O (2 ml) içinde çözündürüldü; konsantre HCl (1,0 ml) ile işleme tâbi tutuldu; reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat süreyle

karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO_3 içine döküldü ve DCM ile ekstrakte edildi (2x). Ardından, organik fazın Na_2SO_4 üzerinde kurutulması, filtrelenmesi ve konsantre edilmesi sonucunda, açık kahverengi renkte bir toz formunda başlıkta atıf
5 yapılan bileşik elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.93 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.31 - 4.37 (m, 2H), 3.93 - 3.99 (m, 2H), 3.71 - 3.78 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.91 - 2.99 (m, 1H), 2.89 (t, 2H), 1.87 - 1.98 (m, 2H), 1.04 - 1.10 (m, 2H), 0.80 - 0.86 (m, 2H).

10 (UPLC-MS 3) t_R 1.21; ESI-MS 422.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ornek 63: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



15

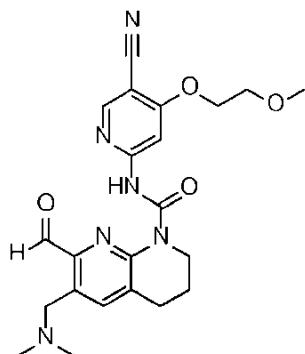
Ara ürün 37L'den, Ornek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.66 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 4.33 - 4.39 (m, 2H), 3.97 - 4.05 (m, 2H), 3.72 - 3.78 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 1.93 - 2.03 (m, 2H).

20

(UPLC-MS 3) t_R 1.16; ESI-MS 432.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Örnek 64: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



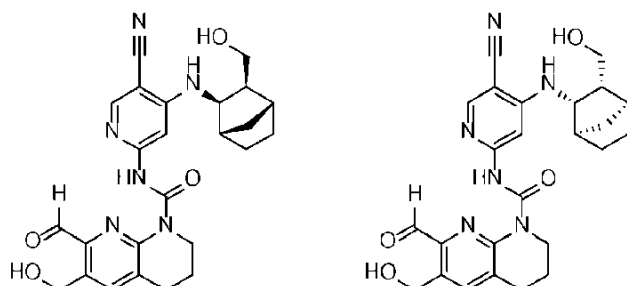
5

Ara ürün 37M'den, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.83 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.32 - 4.37 (m, 2H), 3.95 - 4.01 (m, 2H), 3.72 - 3.77 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.90 - 1.99 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0.66; ESI-MS 439.2 [M+H]⁺.

Örnek 65: (rasemik) N-(5-siyano-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(hidroksimetil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



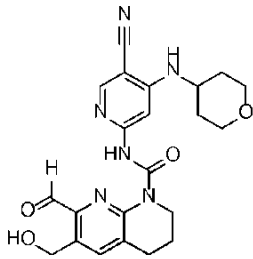
Rasemik 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(((trietilsilil)oksi)metil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid (ara ürün 37N, 64 mg, 0,085 mmol), THF (2 ml) ve su (1 ml) içinde çözündürüldü ve konsantre HCl (0,28 ml) ile işleme tâbi tutuldu. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 30 saat süreyle karıştırıldı. Ardından, reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile söndürüldü ve DCM ile üç kez ekstrakte edildi. Organik tabaka, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Bu artık, az miktarda DCM ile tritüre edildi ve ardından, bu ürün heptanlar ilave edilerek çökeltildi. Bu katının santrifüjlenerek toplanması ve kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0.97, 1.01; ESI-MS 477.3, 477.3 [M+H]⁺.

15

Ornek 66: N-(5-siyano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

20

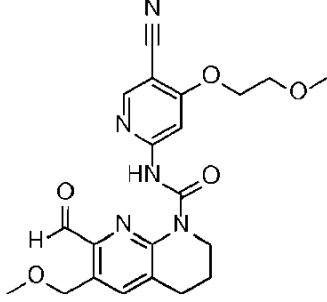


Ara ürün 49C ve 38'den ,ara ürün 37'de ve Ornek 53'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.83, 0.86; ESI-MS 437.3, 437.3 [M+H]⁺.

25

Örnek 67: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(metoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



5

Ara ürün 37O'dan, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

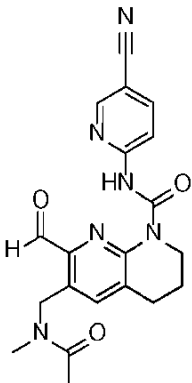
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.85 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.37 - 4.33 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H).

10

(UPLC-MS 3) t_R 1.13; ESI-MS 426.2 [M+H]⁺.

Örnek 68: N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

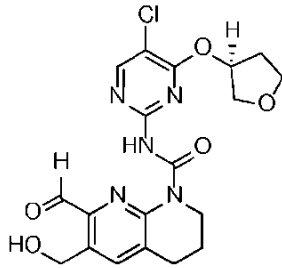
15



Ara ürün 59'dan, Örnek 3'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.91 (s, 0.75H), 13.89 (s, 0.25H), 10.12 (s, 0.75H), 10.09 (s, 0.25H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.31 - 8.19 (m, 2H), 7.58 (s, 0.75H), 7.55 (s, 0.25H), 4.95 (s, 0.5H), 4.87 (s, 1.5H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 4.25H), 2.83 (s, 0.75H), 2.12 (s, 2.25H), 2.00 - 1.89 (m, 2.75H). 3:1 romaterler karışımı. (UPLC-MS 3) t_R 0.91; ESI-MS 393.2 [M+H]⁺.

10 **Örnek 69:** (S)-N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

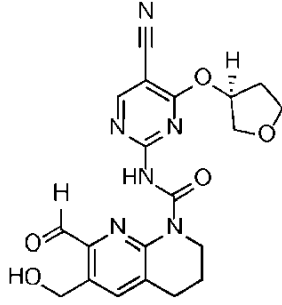


15

Ara ürün 37P'den, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.82, 0.87; ESI-MS 434.2, 434.2 [M+H]⁺.

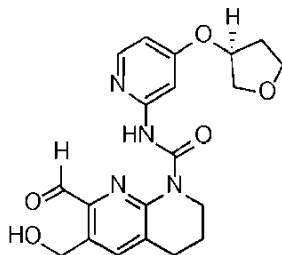
20 **Örnek 70:** (S)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



(S)-6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-
 ((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-
 5 dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 37Q, 76 mg, 0,13
 mmol), THF (2 ml) ve su (1 ml) içinde çözündürüldü; konsantre HCl
 (0,5 ml) ile işleme tâbi tutuldu ve oda sıcaklığında 16 saat süreyle
 karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile
 söndürüldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Organik tabaka, Na₂SO₄
 10 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham
 malzemenin preparatif süperkritik akışkan kromatografisiyle (SFC 1,
 4EP kolon) saflaştırılması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda
 başlıkta atıf yapılan bileşik.
 (UPLC-MS 3) t_R 0.77, 0.79; ESI-MS 425.3, 425.3 [M+H]⁺.

15

**Örnek 71: (S)-7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-
 3-il)oksi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid.**

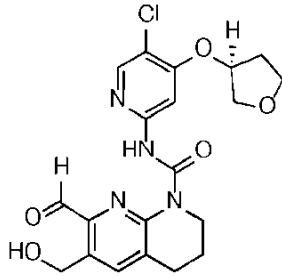


20

Ara ürün 37R'den, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.66; ESI-MS 399.2 $[M+H]^+$.

- 5 **Örnek 72:** (S)-N-(5-kloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



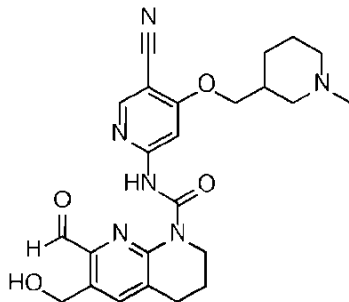
10

Ara ürün 37S'den, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.91, 0.92, 0.99; ESI-MS 433.2, 433.2, 433.2 $[M+H]^+$.

15

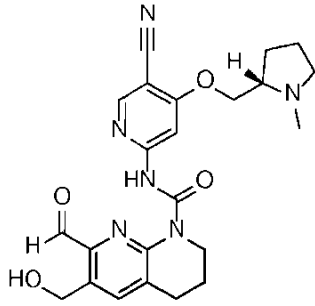
- Örnek 73:** (rasemik) N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-3-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



20

Ara ürün 37T'den, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0.63; ESI-MS 465.2 $[M+H]^+$.

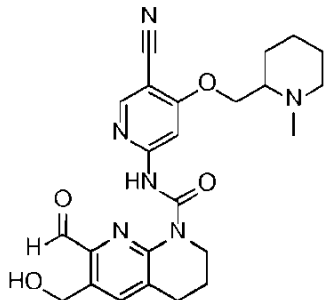
- 5 **Örnek 74:** (S)-N-(5-siyano-4-((1-metilpirolidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



10

Ara ürün 37U'dan, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0.60; ESI-MS 451.2 $[M+H]^+$.

- 15 **Örnek 75:** (rasemik) N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-2-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

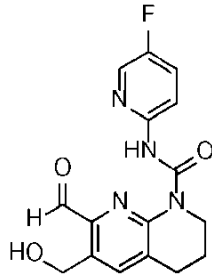


20

Ara ürün 37V'den, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

(UPLC-MS 3) t_R 0.63; ESI-MS 465.2 $[M+H]^+$.

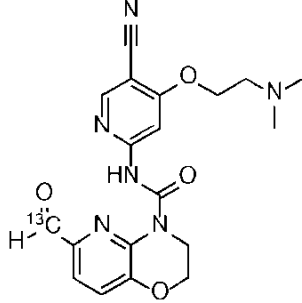
5 **Örnek 76: N-(5-floropiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**



- 10 Ara ürün 37W'den, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), başlıkta atıf yapılan bileşikten (Minör) ve tekabül eden 5 üyeli halka laktolden (Majör) 13,56 ve 13,10 ppm'deki sinyallerin entegrasyonu ile belirlenen $\sim 1:1,5$ oranda oluşan, kısmen üst üste gelen bir karışıma işaret etti. δ Majör: 13.10 (s, 1H), 8.27 - 8.32 (m, 1H), 8.07 - 8.15 (m, 1H), 7.71 - 7.80 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.82 - 4.93 (m, 1H), 3.83-4.05 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 1.84- 1.99 (m, 2H); Minör: 13.56 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.32 - 8.38 (m, 1H), 8.07 - 8.15 (m, 1H) 8.01 (s, 1H), 7.71 - 7.80 (m, 1H), 5.51 (t, 1H), 4.82 - 4.93 (m, 2H), 3.83 - 4.05 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 1.84 - 1.99 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0.83, 0.90; ESI-MS 331.1, 331.1 $[M+H]^+$.

Ornek 77: N-(5-siyano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-form-¹³C-il-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid.

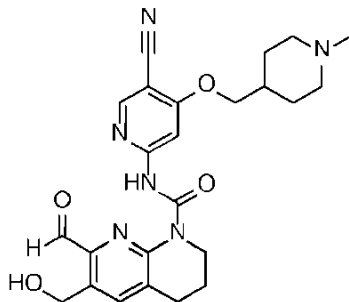


- 5 -78 °C sıcaklıkta THF (1 ml) içinde 6-(dimetoksimet-¹³C-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazinden (ara ürün 66, 20 mg) ve difenil karbonattan (30,4 mg, 0,142 mmol) oluşan bir çözelti, LHMDs (THF içinde 1 M, 0,14 ml, 0,14 mmol) ile işleme tâbi tutuldu ve 2 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon 35 dakika süreyle oda
- 10 sıcaklığına kadar ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl ilave edilerek söndürüldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine organik tabakalar, anhidr Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzemenin önce normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş,
- 15 heptenler/EtOAc 100:0 ilâ 0:100) ve ardından, ters faz kromatografisiyle (4,3 g C18 kartuş, 90:10 ilâ 0:100 oranda su/asetonitril içinde %0,1 TFA) saflaştırılması sonucunda, fenil 6-(dimetoksimet-¹³C-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksilattan ve fenil 6-form-¹³C-il-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-
- 20 4(3H)-karboksilattan ~1:0,7 oranda oluşan 6,2 mg karışım elde edildi. -78 °C sıcaklıkta THF (0,5 ml) içinde bu malzemeden ve 6-amino-4-(2-(dimetilamino)etoksi)nikotinonitrilden (ara ürün 67, 7,8 mg, 0,038 mmol) oluşan bir çözelti, LHMDs (THF içinde 1 M, 0,072 ml, 0,072 mmol) ile işleme tâbi tutuldu ve 45 dakika süreyle karıştırıldı. Bu

reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile söndürüldü; oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve DCM ile 3 kez ekstrakte edildi. Kombine organik tabakalar, anhidr Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham malzemenin normal faz kromatografisiyle (4 g silika jel kartuş, DCM/(DCM/(MeOH içinde 1 M NH₃) 9/1) 100:0 ilâ 0:100) saflaştırılması sonucunda, N-(5-siyano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(dimetoksimet-¹³C-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-karboksamid elde edildi. Bu malzeme, THF (1 ml) ve H₂O (0,4 ml) içinde çözündürüldü; konsantre HCl (0,13 ml) ile işleme tâbi tutuldu ve 15 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile söndürüldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine organik tabakaların anhidr Na₂SO₄ üzerinde kurutulması, filtrelenmesi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.37 (s, 1H), 10.05 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.38 (s, 6H). (UPLC-MS 3) t_R 0.63, ESI-MS 398.2, [M+H]⁺.

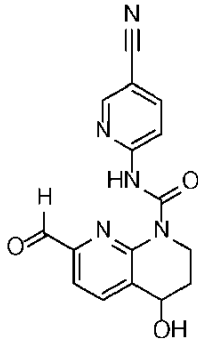
20

Ornek 78: N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



Ara ürün 37X'ten, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 3) t_R 0.62, ESI-MS 465.2, $[M+H]^+$.

5 **Örnek 79:** (rasemik) N-(5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-4-hidroksi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

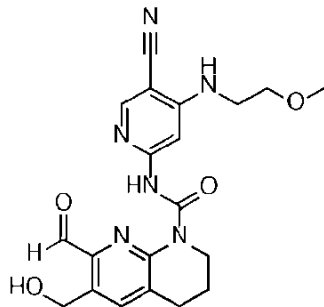


10 Ara ürün 37Y'den, Örnek 39'da tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.88 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.20 - 8.30 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.73 - 4.82 (m, 1H), 4.03 - 4.13 (m, 1H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 2.09 - 2.20 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H).

15 (UPLC-MS 3) t_R 0.81, ESI-MS 324.1, $[M+H]^+$.

Örnek 80: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

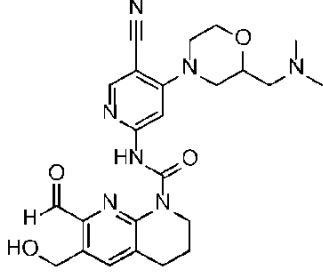


THF (40 ml) içinde bir 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisi (ara ürün 74, 3,10 g, 5,43 mmol), H₂O (30 ml) ile işleme tâbi tutuldu; ardından, konsantre HCl (10 ml) damlatılarak ilave edildi ve 40 dakika süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edilerek söndürüldü (gaz oluşumu) ve ardından, DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine organik tabakalar, tuzlu suyla yıkandı; anhidr Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Bu artık, EtOAc (25 ml) ile işleme sokuldu ve beyaz renkte bir süspansiyon elde edilene kadar ultrasona tâbi tutuldu. Ardından, heptanlar (25 ml) ilave edildi ve elde edilen süspansiyon filtrelendi. Bu katının heptanlarla yıkanması ve vakum altında kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), başlıkta atıf yapılan bileşikten (Minör) ve tekabül eden 5 üyeli halka laktolden (Majör) 13,52 ve 13,01 ppm'deki sinyallerin entegrasyonu ile tespit edilen ~1:2,5 oranında oluşan, kısmen üst üste binen bir karışıma işaret etti. δ Majör: 13.01 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.16 (dd, 1H), 5.04 (dd, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 2H); Minör: 13.52 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 5.47 (t, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 3H), 2.96 (t, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0.82, ESI-MS 411.2, [M+H]⁺.

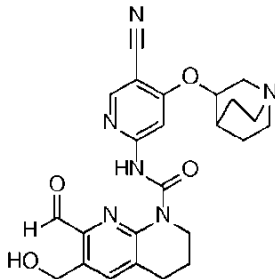
**Örnek 81: (rasemik) N-(5-siyano-4-(2-
((dimetilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)-7-formil-6-
(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.**



5

Aköz hidroklorik asit (3 M, 1 ml), THF (1,6 ml) içinde bir 6-
(((tertbütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(2-
((dimetilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-
dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 76,
10 168 mg, 0,262 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. 1 saat süreyle
karıştırıldıktan sonra, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edildi; bu karışım,
DCM ile ekstrakte edildi (3x); organik tabakalar, Na₂SO₄ üzerinde
kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artığın EtOAc (2 ml) ve heksanlarla (3
ml) ultrasona tâbi tutulması ve ardından, filtrelenmesi sonucunda,
15 beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
(UPLC-MS 6) t_R 0.60 ve 0.61, ESI-MS 480.3, [M+H]⁺.

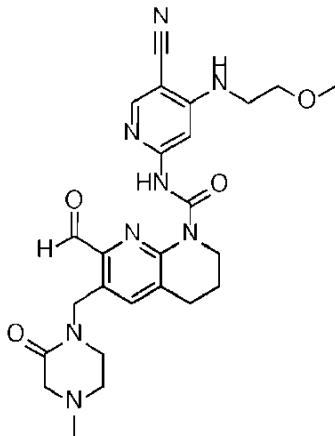
**Örnek 82: (rasemik) N-(5-siyano-4-(kinuklidin-3-iloksi)piridin-2-
il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
20 karboksamid.**



Aköz hidroklorik asit (3 M, 1 ml), THF (1,6 ml) içinde bir rasemik 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-(kinuklidin-3-iloksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 78, 120 mg, 0,193 mmol) 5 oda sıcaklığında ilave edildi. 100 dakika karıştırıldıktan sonra, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edildi; bu karışım, DCM ile ekstrakte edildi (3x); organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artığın EtOAc (2 ml) ve heksanlarla (2 ml) ultrasona tâbi tutulması ve ardından, filtrelenmesi sonucunda, kırık 10 beyaz renkte bir katı elde etmek amacıyla başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 6) t_R 0,58 ve 0,62, ESI-MS 463.3, [M+H]⁺.

Ornek 83: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



20 Konsantre hidroklorik asit (0,40 ml), THF (3 ml) ve su (1 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-

1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 80, 470 mg, 0,808 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. 3 saat karıştırıldıktan sonra, doymuş aköz NaHCO₃ oda sıcaklığında ilave edildi; bu karışım, DCM ile ekstrakte edildi (3x); organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artık, EtOAc (6 ml) ve pentanla (6 ml) ultrasona tâbi tutuldu ve ardından, filtrelendi. Daha sonra, elde edilen bu beyaz renkte katı DCM (6 ml) içinde çözündürüldü; EtOAc (3 ml) ilave edildi; bu çözelti ısıtıldı, contalandı ve oda sıcaklığında 2 saat süreyle beklemeye bırakıldı. Filtrasyon ve kurutma işlemleri sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.43 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (t, br, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0.70, ESI-MS 507.2, [M+H]⁺.

Aşağıdaki tuzlar, N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamidin yukarıdaki serbest baz formundan uygun tersyükünlerle çökelti olarak hazırlandı.

1:1 stokiyometriyle malat (mw 640.66), mp (DSC) 181,1 °C (başlangıç): Aseton (2 ml), malik asitten (26,4 mg, 0,197 mmol) ve N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamidden (100 mg, 0,197 mmol) oluşan bir karışıma ilave edildi ve bu karışım, 55 °C sıcaklıktan 5 °C sıcaklığa kadar ısıtma-

soğutma döngüleriyle 7 tekrar döngüsü boyunca bir mini blok üzerinde ısıtıldı (ısıtma hızı: 1,5 °C/dakika, soğutma hızı: 0,25 °C/dakika). Beyaz renkte katının santrifüjlenerek toplanması ve 40 °C sıcaklıkta 18 saat süreyle kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan tuz elde edildi.

1:0,5 stokiyometriyle tartrat (mw 581,72), mp (DSC) 176,7 °C (başlangıç). Metanol (5 ml) içinde bir tartarik asit çözeltisi (75,7 mg), oda sıcaklığında hazırlandı (0,1 M). Ardından, aseton çözeltisi içinde 0,1 M tartarik asitten alınan bir alikot (2 ml), metanol (4 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid süspansiyonuna (100 mg) ilave edildi ve bu karışım, 1 dakika süreyle ultrasona tâbi tutuldu; 55 °C sıcaklıkta 2 saat süreyle karıştırılarak ısıtıldı. Sonrasında, beyaz renkte katının filtrasyonla toplanması, metanolle (2 ml) 2 kez yıkanması ve 40 °C sıcaklıkta ve vakum altında 18 saat süreyle kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan tuz elde edildi.

1:1 stokiyometriyle tartrat (mw 656,66), mp (DSC) 169,9 °C (başlangıç): Aseton (5 ml) içinde bir tartarik asit çözeltisi (75,7 mg), oda sıcaklığında hazırlandı (0,1 M). Ardından, aseton çözeltisi içinde 0,1 M tartarik asitten alınan bir alikot (2 ml), metanol (4 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid süspansiyonuna (100 mg) ilave edildi ve bu karışım, 1 dakika süreyle ultrasona tâbi tutuldu; ardından, 55 °C sıcaklıkta 2 saat süreyle karıştırılarak ısıtıldı. Sonrasında, beyaz renkte katının

filtrasyonla toplanması, asetonla (2 ml) yıkanması ve 40 °C sıcaklıkta ve vakum altında 18 saat süreyle kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan tuz elde edildi.

- 5 1:0,5 stokiyometriyle sitrat (mw 602.73), mp (DSC) 168,4 °C (başlangıç): Metanol (5 ml) içinde bir sitrik asit çözeltisi (96,9 mg), oda sıcaklığında hazırlandı (0,1 M). Ardından, metanol çözeltisi içinde 0,1 M sitrik asitten alınan bir alikot (2 ml), metanol (4 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-
10 6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid süspansiyonunda (100 mg) ilave edildi ve bu karışım, 1 dakika süreyle ultrasona tâbi tutuldu; ardından, 55 °C sıcaklıkta 2 saat süreyle karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra, beyaz renkte bu katının filtrasyonla toplanması, asetonla 2 kez yıkanması (2 ml) ve
15 40 °C sıcaklıkta ve vakum altında 18 saat süreyle kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan tuz elde edildi.

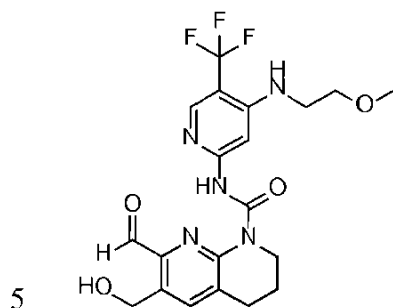
- 1:1 stokiyometriyle sitrat (mw 698.70), mp (DSC) 168,8 °C (başlangıç): Aseton (5 ml) içinde bir sitrik asit çözeltisi (96,9 mg), oda
20 sıcaklığında hazırlandı (0,1 M). Ardından, aseton çözeltisi içinde 0,1 M sitrik asitten alınan bir alikot (2 ml) aseton (4 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid süspansiyonuna (100 mg) ilave edildi ve bu karışım, 1
25 dakika süreyle ultrasona tâbi tutuldu; ardından, 55 °C sıcaklıkta 2 saat süreyle karıştırılarak ısıtıldı ve sonrasında, oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş soğutuldu. Bu beyaz renkte katının filtrasyonla toplanması, asetonla (2 ml) 2 kez yıkanması ve 40 °C sıcaklıkta ve vakum altında

18 saat süreyle kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan tuz elde edildi.

Alternatif olarak, N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-

- 5 naftiridin-1(2H)-karboksamid (6,5 g, 12,83 mmol), bir 500ml 4-flakonlu reaktöre koyuldu. 49 ml glasiyal asetik asit ilave edildi ve elde edilen süspansiyon 23 °C sıcaklıkta, berrak bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Aynı bir flakonda, anhidr 2-hidroksipropan-1,2,3-trikarboksilik asit (2,59 g, 13,47 mmol, 1,05 eşdeğeri), berrak
- 10 bir çözelti elde edilene kadar 50 °C sıcaklıkta, 49 ml glasiyal asetik asit içerisinde çözündürüldü. Ardından, bu çözelti, daha önce hazırlanan N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine 23°C sıcaklıkta ilave edildi. Bu
- 15 karışım, 23 °C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından, 75 °C sıcaklığa kadar ısıtılan 192 ml etil asetata 1 saat süreyle karıştırılarak ilave edildi. İlave işlemi sırasında bu sıcaklık sabit tutuldu. İlave işlemi sonlandığında, bu karışım, 23 °C sıcaklığa kadar yavaş yavaş soğutuldu ve nazıkçe karıştırılarak 16 saat süreyle bu
- 20 sıcaklıkta tutuldu. Bu süspansiyon, 5-10 °C sıcaklığa kadar soğutuldu ve filtrelendi. Bu kek, 15 ml etil asetat ve 15 ml asetonla yıkandı. Islak kek (yaklaşık 8,5 g), 192 ml kuru aseton içeren bir 500 ml flakona aktarıldı. Elde edilen süspansiyon, 24 saat süreyle ters akışa tâbi tutuldu. Bu süspansiyon filtrelendi ve kekin 15 ml kuru asetonla 2 kez
- 25 yıkanması ve ardından, 50 °C sıcaklıkta ve vakum altında birkaç saat süreyle kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan tuz elde edildi.

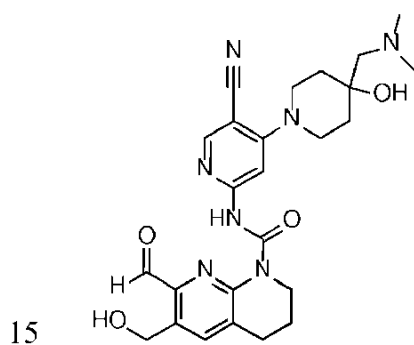
Örnek 84: 7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(4-((2-metoksietil)amino)-5-(triflorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Ara ürün 78A'dan, Örnek 82'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ 60.44.

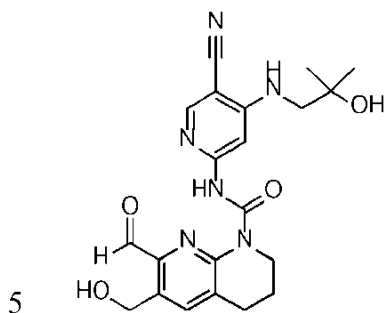
10 (UPLC-MS 6) t_R 0.88, ESI-MS 454.3, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Örnek 85: N-(5-siyano-4-(4-((dimetilamino)metil)-4-hidroksipiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.



Ara ürün 78B'den, Örnek 82'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. (UPLC-MS 6) t_R 0.61, ESI-MS 494.4, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ornek 86: N-(5-siyano-4-((2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

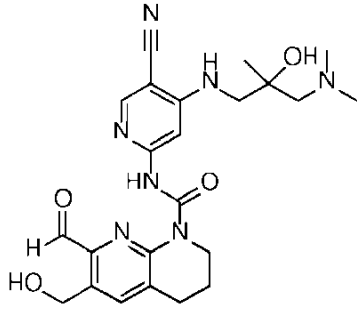


Konsantre hidroklorik asit (0,17 ml), THF (1 ml) ve su (0,5 ml) içinde bir 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 78C, 30 mg, 0,051 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, ilave konsantre hidroklorik asit (0,17 ml) eklendi ve karıştırma işlemi 4,5 saat daha devam etti. Ardından, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edildi; bu karışım, DCM ile ekstrakte edildi (2x); organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artığın ters faz preparatif kromatografiyle (RP 2) saflaştırılması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 6) t_R 0.78, ESI-MS 425.3, [M+H]⁺.

20

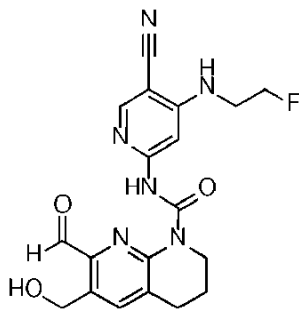
Ornek 87: (rasemik) N-(5-siyano-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



- Konsantre hidroklorik asit (0,17 ml), THF (1 ml) ve su (0,5 ml) içinde bir 6-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-siyano-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 78D, 33 mg, 0,053 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edildi; bu karışım DCM ile ekstrakte edildi (2x); organik tabakalar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve bu harlaştırıldı. Bu artığın Et₂O ile tritüre edilmesi sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 6) t_R 0.78, ESI-MS 425.3, $[M+H]^+$.

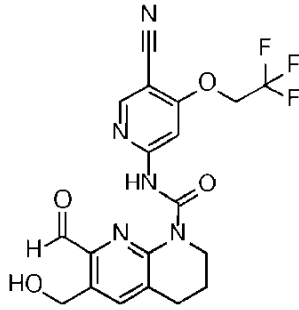
- 15 **Örnek 88: N-(5-siyano-4-((2-floroetil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**



Ara ürün 78E'den, Örnek 87'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

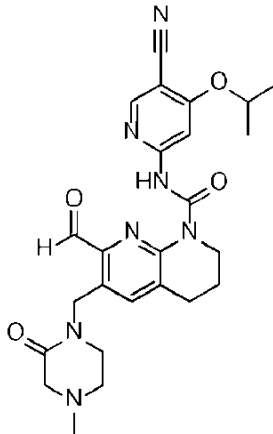
(UPLC-MS 6) t_R 0.80, ESI-MS 399.2, $[M+H]^+$.

- 5 **Örnek 89:** N-(5-siyano-4-(2,2,2-trifloroetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



- 10 Ara ürün 78F'den, Örnek 87'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.
(UPLC-MS 6) t_R 0,98 ve 1,03 ESI-MS 436.2, $[M+H]^+$.

- 15 **Örnek 92:** N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



- Konsantre hidroklorik asit (0,15 ml), THF (1,1 ml) ve su (0,4 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 95, 188 mg, 0,301 mmol)
- 5 oda sıcaklığında ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, HPLC/MS ile bu reaksiyonun tamamlandığı değerlendirildi ve doymuş aköz NaHCO_3 ilave edildi; bu karışım DCM ile ekstrakte edildi (3x); organik tabakalar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Ham artık EtOAc (6 ml)
- 10 ve pentanla (6 ml) ultrasona tâbi tutuldu ve ardından, filtrelendi. Sonrasında, elde edilen beyaz renkle katı, ısıtıldı ve ilave edilen EtOAc (3 ml) ile işleme tâbi tutuldu. Soğutulan süspansiyonun filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.78 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.83 (septet, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.94 - 2.90 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.36 (d, 6H). MeOH içinde kaydedilen (UPLC-MS 6), t_R 0,83 ve 0,88, ESI-MS
- 20 492,3 ve 534,3, $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$. Aşağıdaki tuzlar, N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamidin yukarıdaki serbest baz formundan uygun tersyükünlerle çökeltilerek hazırlandı.
- 25 1:1 stokiometriyle tartrat tuzu (mw 641,63): Aseton içinde bir L-(+)-tartarik asit çözeltisi (0,1 M, 2,03 ml, 0,203 mmol), aseton (5 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

karboksamid çözeltisine (100 mg, 0.203 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Bu karışım, 55 °C sıcaklığa kadar ısıtıldı; 3 saat süreyle bu sıcaklıkta tutuldu ve oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş soğutuldu. Oluşan beyaz renkte çökeltinin asetonla yıkanması ve kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.86 (septet, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.40 (d, 6H).

1:1 stokiyometriyle tosilat tuzu (mw 663,75): Aseton içinde bir tosik asit çözeltisi (0,1 M, 2,03 ml, 0,203 mmol), aseton (5 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

karboksamid süspansiyonuna (100 mg, 0,203 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Bu karışım 55 °C sıcaklığa kadar ısıtıldı; 3 saat süreyle bu sıcaklıkta tutuldu ve oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş soğutuldu. Bu çözelti, 18 saat süreyle havayla temasa açık şekilde beklemeye bırakıldı ve oluşan bu çökeltinin asetonla yıkanması ve kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.81 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.86 (septet, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (br, m, 2H), 3.41 (br, s, 2H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 2.91 (br, s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.41 (d, 6H).

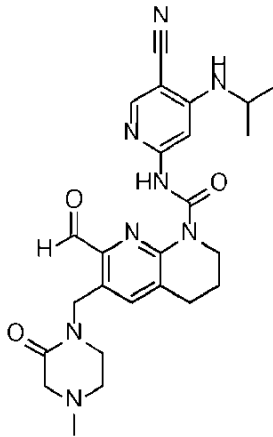
1:1 stokiyometriyle sitrat tuzu (mw 683.68): Aseton içinde bir sitrik asit çözeltisi (0,1 M, 2,03 ml, 0,203 mmol), DCM (2 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-

oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid süspansiyonuna (100 mg, 0,203 mmol) oda sıcaklığında
 ilave edildi. Bu karışım, 65 °C sıcaklıkta bir banyoyla ısıtıldı; 10
 dakika süreyle bu sıcaklıkta tutuldu ve 5 °C sıcaklığa kadar yavaş
 5 yavaş soğutuldu. Oluşan beyaz renkte çökelti toplandı; aseton (5 ml)
 ve EtOH (1 ml) ilave edildi ve bu karışım 50 °C sıcaklıkta 3 saat
 süreyle ısıtıldı. Bu karışımın 5 °C sıcaklığa kadar soğutulması,
 filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik
 elde edildi.

10 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.82 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.59 (s,
 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.86 (septet, 1H), 4.01 -
 3.97 (m, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 2H),
 2.74 (d, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 -
 1.91 (m, 2H), 1.40 (d, 6H).

15

Ornek 95: N-(5-siyano-4-(izopropilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-
 ((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
 1(2H)-karboksamid.



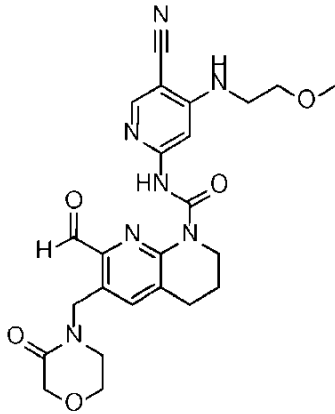
20

Ara ürün 80A'dan, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.45 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.97 - 4.92 (m, 2H), 4.76 (septet, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.20 (d, 6H).

(UPLC-MS 6) t_R 0.81, ESI-MS 491.4, [M+H]⁺.

10 **Örnek 98:** N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



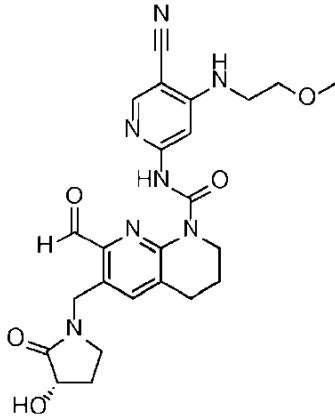
15

Ara ürün 80B'den, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.59 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.98 (t, br, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.31 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H).

(UPLC-MS 6) t_R 0.88, ESI-MS 494.2, $[M+H]^+$.

Ornek 100: (S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-2-okspiroolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

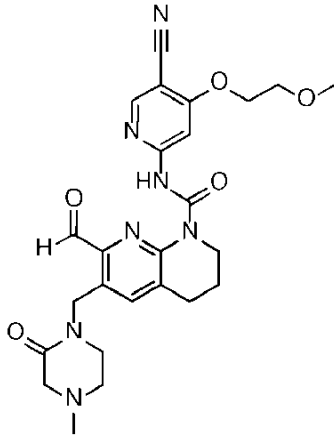


Konsantre hidroklorik asit (0,66 ml), THF (10 ml) ve su (2 ml) içinde
 10 bir (S)-6-((3-((tert-bütildimetilsilil)oksi)-2-okspiroolidin-1-il)metil)-
 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-
 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün
 80C, 525 mg, 0,803 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Oda
 sıcaklığında 15 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, doymuş aköz
 15 NaHCO_3 ilave edildi; bu karışım DCM ile ekstrakte edildi (3x);
 organik tabakalar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu
 artık, EtOAc (6 ml) ve pentanla (6 ml) ultrasona tâbi tutuldu ve
 ardından, filtrelendi. Bunun ardından, elde edilen beyaz renkte katı
 ısıtıldı ve ayrıca, EtOAc (7 ml) ve DCM (3 ml) ile 30 dakika süreyle
 20 karıştırıldı. Bu karışım soğutuldu; heptan (10 ml) ilave edildi ve
 süspansiyonun filtrelenmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı
 formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

MeOH içinde kaydedilen (UPLC-MS 7), t_R 0,69 ve 0,78, ESI-MS 494.3, $[M+H]^+$ ve 526.3 $[M+MeOH+H]^+$.

Örnek 101: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-

5 **6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**



- 10 Hidroklorik asit (4M, 8,6 ml), THF (15 ml) içinde bir of N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 107, 950 mg, 1,72 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra,
- 15 doymuş aköz $NaHCO_3$ ilave edildi; bu karışım DCM ile ekstrakte edildi (3x); organik tabakalar $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artığı EtOAc ile 20 dakika süreyle karıştırılması ve ardından, heptanla seyreltilmesi ve sonra, filtrelenmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
- 20 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.83 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 2H),

3.06 (s, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 2H).

(UPLC-MS 6) t_R 0,81 dakika, ESI-MS 508.2, $[M+H]^+$.

Aşağıdaki tuzlar, N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamidin yukarıdaki serbest baz formunun uygun tersyükünlerle çökeltilmesiyle hazırlandı.

1:1 stokiyometriyle malat (mw 641,63): Aseton (3 ml) içinde bir L-malik asit çözeltisi (39,6 mg, 0,296 mmol), aseton (2 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (150 mg, 0,296 mmol) oda sıcaklığında damlatılarak ilave edildi ve ardından, bu karışım, 30 dakika süreyle geri akışa tabi tutularak ısıtıldı. Soğuyan karışım, hacmi 3 ml'ye indirgenene kadar atmosferle temasa açık şekilde bırakıldı; ardından, contalandı ve 18 saat süreyle 4 °C sıcaklıkta bırakıldı. Daha sonra, bu katının filtrasyonla toplanması, Et₂O ile yıkanması ve 40 °C sıcaklıkta ve vakum altında 18 saat süreyle kurutulması sonucunda, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan tuz elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.78 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.20 (t, 1H). 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 3H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 2H).

25

1:1 stokiyometriyle tosilat (mw 679,75): Aseton (3 ml) içinde bir para-tolüen sülfonik asit çözeltisi (49,1 mg, 0,258 mmol), diklorometan (5 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-(2-

metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (131 mg, 0,258 mmol) oda sıcaklığında damlatılarak ilave edildi. İlave etme işlemi tamamlandıktan sonra, ilave diklorometan (3 ml) eklendi ve bu karışım, oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı. Ardından, beyaz renkte katının filtrasyonla toplanması, asetonla yıkanması ve 40 °C sıcaklıkta ve vakum altında 18 saat süreyle kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan tuz elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.78 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (s, br, 2H), 3.34 - 3.23 (m, 8H), 2.92 - 2.85 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 2H).

1:1 stokiyometriyle tartrat (mw 657.63): Aseton (5 ml) içinde bir L-(+)-tartarik asit çözeltisi (44 mg, 0,296 mmol), aseton (5 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid süspansiyonuna (150 mg, 0.296 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Bu karışım 50 °C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı; az miktarda çözünmeyen malzemeyi uzaklaştırmak için boşaltıldı ve oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş soğutuldu. Bu çökeltinin filtrasyonla toplanması ve 50 °C sıcaklıkta ve vakum altında toplanması sonucunda, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.78 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 2H),

2.22 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H).

1:1 stokiyometriyle sitrat tuzu (mw 699,68): Bir sitrik asit çözeltisi (0,1 M, 1,97 ml, 0,197 mmol), aseton (5 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid

süspansiyonuna (100 mg, 0,197 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi.

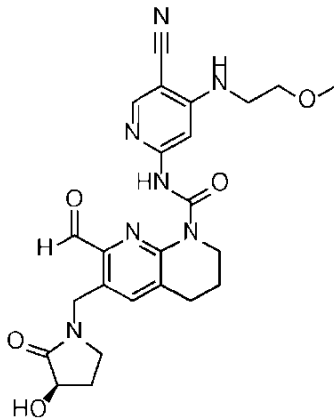
Bu karışım, 55 °C sıcaklıkta 3 saat süreyle karıştırıldı; oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş soğutuldu; beyaz renkte çökeltinin filtrasyonla toplanması ve vakum altında kurutulması sonucunda, başlıkta atıf

10 yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.84 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.74 (d, 2H), 2.73 - 2.68 (m, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 2H).

Örnek 105: (R)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-2-okso-pirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

20

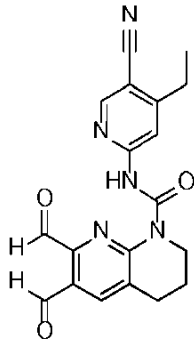


Ara ürün 80F'den, Örnek 100'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.49 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.77 (s, 2H),
 5 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.65 - 3.14 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H).
 (UPLC-MS 6) t_R 0,79 dakika, ESI-MS 494.3, [M+H]⁺.

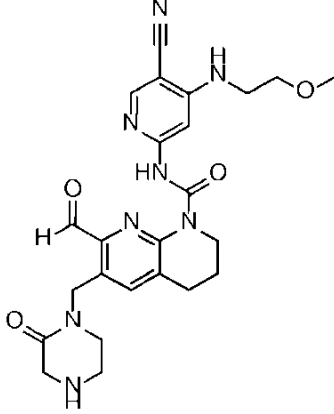
Örnek 106: N-(5-siyano-4-etilpiridin-2-il)-6,7-diformil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10



Konsantre hidroklorik asit (0,10 ml), THF (4 ml) ve su (0,5 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-etilpiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-formil-3,4-
 15 dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 110, 50 mg, 0,122 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. 3 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, ilave konsantre hidroklorik asit (0,10 ml) eklendi ve reaksiyon karışımı, sıcaklığında 48 saat daha karıştırıldı. Doymuş aköz NaHCO₃ ilave edildi; bu karışım, DCM ile ekstrakte
 20 edildi (2x); organik tabakaların Na₂SO₄ üzerinde kurutulması ve buharlaştırılması sonucunda, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 6) t_R1,13 dakika, ESI-MS 364.2, [M+H]⁺.

Örnek 110: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid hidroklorür.

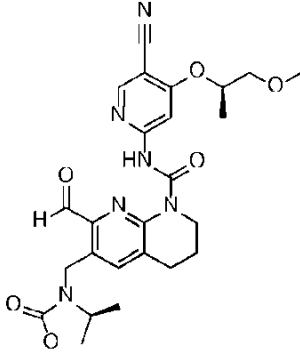


5

Konsantre hidroklorik asit (0,31 ml), THF (10 ml) ve su (2 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 121, 250 mg, 0,371 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, bu reaksiyon karışımı buharlaştırıldı. Bu artığın ters faz HPLC (RP 2) ile saflaştırılması sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.65 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.78 (s, br, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.05 (t, br, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.57 - 3.36 (m, 8H), 3.29 (s, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H). (UPLC-MS 7) t_R 0,63 dakika, ESI-MS 493.4, [M+H]⁺.

Örnek 115: N-(5-siyano-4-(((R)-1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-(((S)-4-metil-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid.

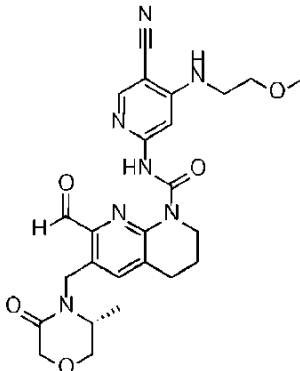


Ara ürün 147'den, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürünün normal faz kromatografisiyle (12 g RediSep® kolonu) saflaştırılıp bir gradyanla CH₂Cl₂'den CH₂Cl₂ içinde %10 MeOH'ye elüe edilmesi sonucunda, soluk sarı renkte bir köpük formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.83 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.77 (dd, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.35 (d, 3H), 1.16 (d, 3H).

(UPLC-MS 6) t_R 1,07 dakika, ESI-MS 509.3, [M+H]⁺.

Örnek 118: (R)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



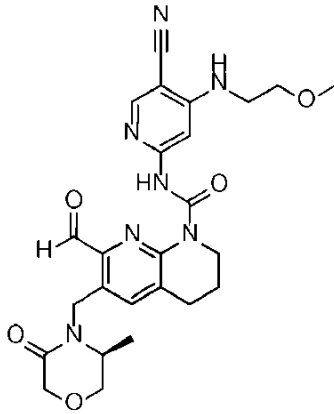
Ara ürün 80G'den, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz renkte bir katı formunda doğrudan doğruya elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.51 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.99 (t, br, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.89 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

(UPLC-MS 7) t_R 0,94 dakika, ESI-MS 508.4, [M+H]⁺.

10

Örnek 120: (S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



15

Ara ürün 80H'den, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham artık, normal faz kromatografisiyle - RediSep® silika kolon – saflaştırılıp bir gradyanla heptandan EtOAc'ye elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonların kombine edilmesi, buharlaştırılması ve EtOAc ile tritüre edilmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan malzeme elde

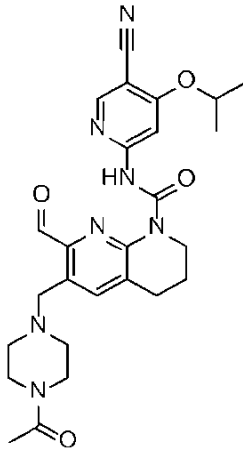
20

edildi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.50 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.98 (t, br, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.89 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H),
5 3.54 - 3.44 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

(UPLC-MS 7) t_R 0,94 dakika, ESI-MS 508.4, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Örnek 134: 6-((4-asetilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



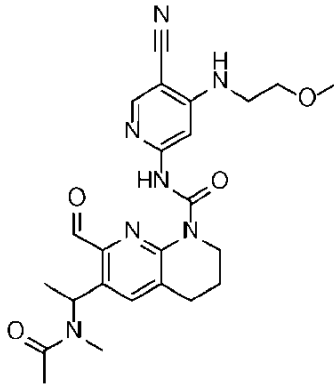
15 Ara ürün 179'dan, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürün, etil asetat ve n-heksandan (1:1) oluşan bir karışım içerisinde ultrasona tâbi tutuldu; bu artığın filtreleneşmesi, ilave n-heksanla yıkanması ve kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf
20 yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,89 dakika; ESI-MS 506.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.88 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 5H),
5 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

Örnek 135: (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-(N-metilasetamido)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10



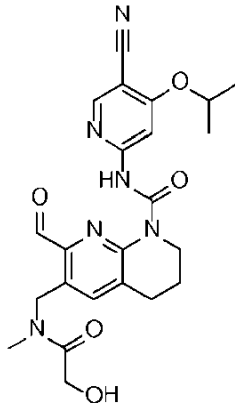
Ara ürün 180'den, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham malzemenin
15 EtOAc içinde süspansiyon edilerek saflaştırılması, 2 saat süreyle karıştırılması, ardından filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, açık sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,89 dakika; ESI-MS 480.2 [M+H]⁺.

1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (başlıkta atıf yapılan bileşiğin
20 rotamerlerinin yaklaşık 0,7:0,3 karışım oranında üst üste binen bir karışımına işaret eder) δ 13.51 (s, 0.3H), 13.43 (s, 0.7H), 10.12 (s, 0.7H), 10.04 (s, 0.3H), 8.29 (s, 0.3H), 8.28 (s, 0.7H), 7.92 (s, 0.3H),

7.89 (s, 0.7H), 7.53 (s, 1H), 7.03 (t, 0.3H), 6.99 (t, 0.7H), 6.29 - 6.20 (m, 0.7H), 5.96 - 5.88 (m, 0.3H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.89 (s, 2.1H), 2.68 (s, 0.9H), 2.10 (s, 0.9H), 2.02 - 1.89 (m, 4.1H), 1.53 (d, 0.9H),
5 1.44 (d, 2.1H).

Ornek 141: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-hidroksi-N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10



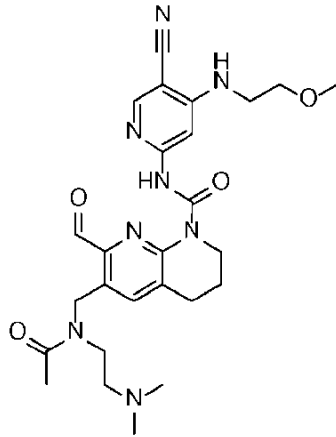
THF (1,7 ml) ve su (1,7 ml) içerisinde bir 2-(((8-((5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)(metil)amino)-2-oksoetil asetat
15 çözeltisine (ara ürün 195, 378 mg, 0,682 mmol), %37 aköz HCl (1,12 mL, 13,64 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 9,5 saat süreyle karıştırıldı; doymuş aköz NaHCO₃ ilave edilerek söndürüldü ve DCM ile ekstrakte edildi (3x).
20 Kombine organik tabakalar, Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün DMF içerisinde çözündürüldü; çözünmeyen safsızlıkları uzaklaştırmak için filtrelendi ve ters faz

preparatif HPLC ile saflaştırılıp bir MeCN ve su (20 dakikada RP 5, H₂O/MeCN 95:05 ilâ 00:100) gradyanıyla elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar toplandı, konsantre edildi, suyla seyreltildi ve NaHCO₃ ile saflaştırıldı. Bu karışım, DCM ile ekstrakte edildi (2x), Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Elde edilen kırmızımsı katının MeCN içinde tritüre edilmesi, filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,72 dakika; ESI-MS 469.0 [M+H]⁺.

10

Örnek 143: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)asetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



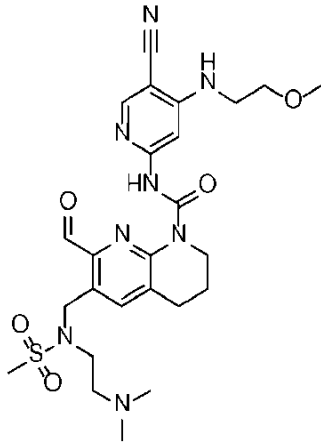
15

Ara ürün 197A'dan, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürünün diizopropil eter içinde süspanse edilmesi, 5 dakika süreyle ultrasona tâbi tutulması, filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, renksiz bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,68 dakika; ESI-MS 523.3 [M+H]⁺.

20

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (başlıkta atıf yapılan bileşiğin rotamerlerinin yaklaşık 0,7:0,3 karışım oranında üst üste binen bir karışımına işaret eder) δ 13.54 (s, 0.7H), 13.52 (s, 0.3H), 10.07 (s, 0.7H), 10.06 (s, 0.3H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (s, 0.3H), 7.57 (s, 0.7H), 7.54 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 4.97 (s, 0.6H), 4.87 (s, 1.4H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.97 (t, 0.6H), 2.93 (t, 1.4H), 2.38 (t, 1.4H), 2.30 (t, 0.6H), 2.19 - 2.08 (m, 8.1H), 1.97 - 1.90 (m, 2.9H).

Ornek 144: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)metilsülfonamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



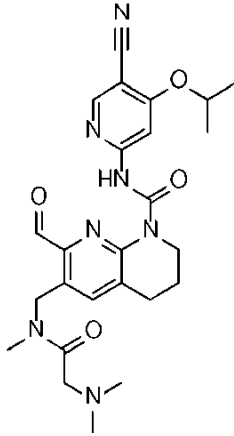
15

Ara ürün 200'den, Ornek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham malzeme, Et₂O içinde çözündürüldü ve çözücünün yavaş yavaş buharlaştırılmasıyla çökeltildi. Elde edilen katının filtrelmesi ve kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,73 dakika, ESI-MS 559.3 [M+H]⁺.

1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.54 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 2.96 (t, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.99 - 1.92 (m, 2H).

Ornek 145: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

10



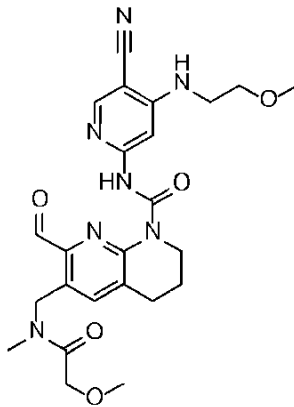
Ara ürün 202'den, Ornek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham artık, diizopropil eter ve DCM'den kristalizasyondan sonra bir HCl tuzu olarak izole edildi. Bazı serbest bırakmak amacıyla, bu katı, doymuş aköz Na₂CO₃ ve DCM'den ekstrakte edildi. Organik fazlar kombine edildi ve Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu, filtrelendi ve çözücüler konsantre edildi. Bu ürün DCM, Et₂O ve n-heksan içinde çözündürüldü ve çözücülerin yavaş yavaş buharlaştırılmasıyla çökeltildi. Elde edilen katının filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,86 dakika, ESI-MS 494.4 $[M+H]^+$.
 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (başlıkta atıf yapılan bileşiğin rotamerlerinin yaklaşık 0,7:0,3 karışım oranında üst üste binen bir karışımına işaret eder) δ 13.85 (s, 0.3H), 13.84 (s, 0.7H), 10.10 (s, 0.7H), 10.08 (s, 0.3H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 0.3H), 7.54 (s, 0.7H), 5.07 (s, 0.6H), 4.88 - 4.81 (m, 2.4H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.20 (s, 1.4H), 3.06 (s, 2.1H), 3.04 (s, 0.6H), 2.98 (t, 0.6H), 2.93 (t, 1.4H), 2.82 (s, 0.9H), 2.24 (s, 4.2H), 2.13 (s, 1.8H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.40 (d, 6H).

10

Ornek 148: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-metoksi-N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

15

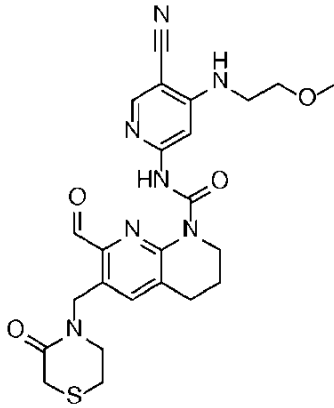


20

Ara ürün 206'dan, Ornek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürün DCM ve Et₂O içinde çözündürüldü ve çözücülerin yavaş yavaş buharlaştırılmasıyla çökeltildi. Elde edilen katının filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, pembemsi renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,89 dakika, ESI-MS 496.3 $[M+H]^+$.
 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (başlıkta atıf yapılan bileşiğin rotamerlerinin yaklaşık 0,7:0,3 karışım oranında üst üste binen bir karışımına işaret eder) δ 13.52 (s, 0.7H), 13.51 (s, 0.3H), 10.07 (s, 0.7H), 10.04 (s, 0.3H), 8.28 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.52 (s, 1H),
 5 7.05 - 6.98 (m, 1H), 4.89 (s, 0.6H), 4.87 (s, 1.4H), 4.25 (s, 1.4H), 4.08 (s, 0.6H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 6H), 3.00 - 2.91 (m, 4.1H), 2.83 (s, 0.9H), 1.98 - 1.91 (m, 2H).

10 **Ornek 149:** N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-okсотiyomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

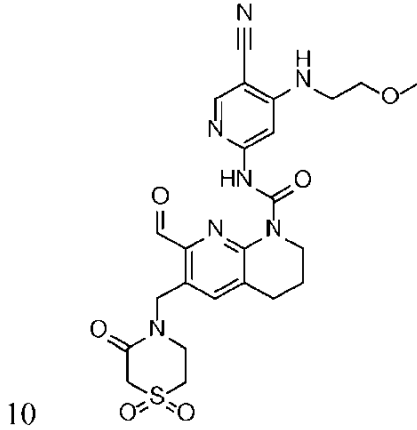


15

Ara ürün 207'den, Ornek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham malzeme DCM ve Et₂O içinde çözündürüldü ve çözücülerin yavaş yavaş buharlaştırılmasıyla çökeltildi. Elde edilen katının filtrelenmesi ve
 20 kurutulması sonucunda, pembe renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

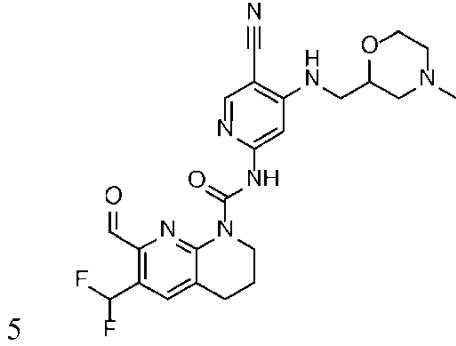
(UPLC-MS 3) t_R 0,95 dakika, ESI-MS 510.4 $[M+H]^+$.
 1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.51 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.28
 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.00 -
 3.92 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 4H),
 5 3.30 (s, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 4H), 1.98 - 1.91 (m, 2H).

Ornek 150: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-
 ((1,1-dioksido-3-okso-2-morfolino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-
 1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



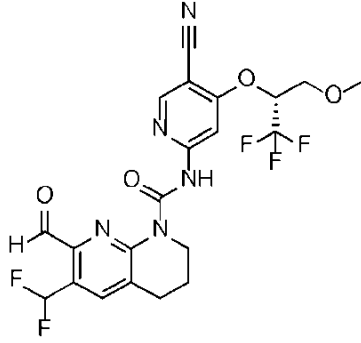
Ara ürün 213'ten, Ornek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Bu ürün süspansiyon edildi ve Et₂O içinde ultrasona tâbi tutuldu. Bu katının filtrelene-
 15 Et₂O ile yıkanması ve kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı halinde başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
 (UPLC-MS 3) t_R 0,85 dakika, ESI-MS 542.3 $[M+H]^+$.
 1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.56 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.35
 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.47 (s,
 20 2H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.60 (t,
 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.08 - 1.97 (m,
 2H).

Ornek 161: (rasemik) N-(5-siyano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



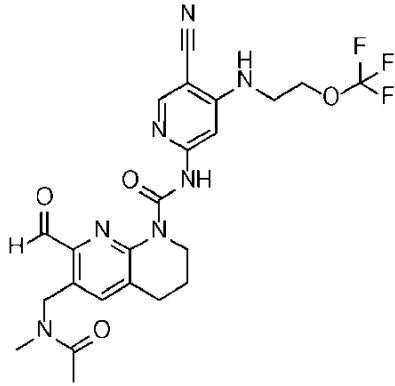
Hidroklorik asit (4 M, 3,5 ml), THF (2 ml) içinde bir (rasemik) N-(5-siyano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-(dimetoksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 232B, 55 mg, 0,103 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edildi ve bu karışım DCM ile ekstrakte edildi. Kombine organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artığın tritüre edilmesi ve DCM ile ultrasona tâbi tutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,79 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 486.4.

Ornek 173: (R)-N-(5-siyano-4-((1,1,1-trifloro-3-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



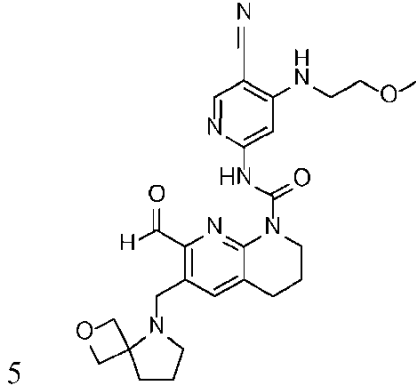
- Ara ürün 232N'den, Örnek 161'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham katının Et₂O ile tritüre edilmesi ve ardından, filtrelenmesi sonucunda, başlıkta atıf
- 5 yapılan bileşik elde edildi.
- (UPLC-MS 3) t_R 1.25 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 500.3.

- Örnek 188: N-(5-siyano-4-((2-(triflorometoksi)etil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.**
- 10



- Ara ürün 233I'dan, Örnek 161'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham malzemenin
- 15 EtOAc içinde süspanse edilmesi ve 75°C sıcaklıkta 20 dakika süreyle ısıtılması; ardından, soğutulması ve filtrelenmesi sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
- (UPLC-MS 3) t_R 1,01 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 520.

Örnek 193: 6-(2-oksa-5-azaspiro[3.4]oktan-5-ilmetil)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

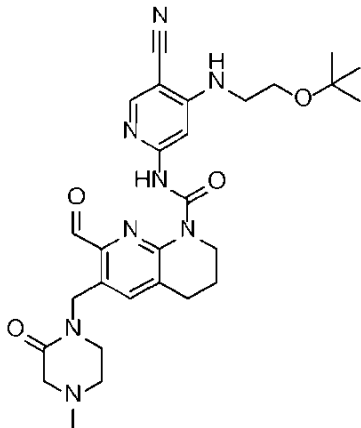


Ara ürün 120B'den, Örnek 161'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, doğrudan doğruya elde edildi.

10 (UPLC-MS 3) t_R 0,84 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 506.

Örnek 196: N-(4-((2-(tert-bütoksi)etil)amino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

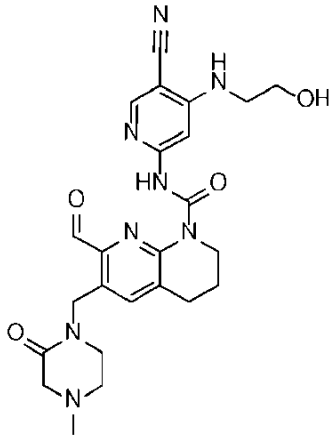
15



Hidroklorik asit (4 M, 10,9 ml), THF (20 ml) içinde bir N-(4-((2-(tert-bütoksi)etil)amino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 120C, 1,3 g, 2,19 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edildi ve bu karışım DCM ile ekstrakte edildi. Kombine organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı, MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artığın Et₂O ile tritüre edilmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,90 dakika; MS m/z [M+H]⁺ 549.

Örnek 197: N-(5-siyano-4-((2-hidroksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

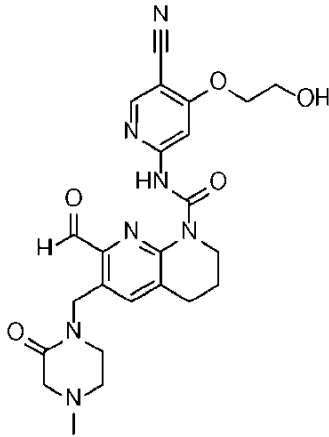


DCM (10 ml) içinde bir N-(4-((2-(tert-bütoksi)etil)amino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisi (Örnek 196, 1,11 g, 2,02 mmol), CF₃CO₂H (1,56 ml, 20,23 mmol) ile işleme tâbi

tutuldu. Reaksiyon karışımı, 48 saat süreyle karıştırıldı. Bu reaksiyon, doymuş Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilerek söndürüldü. Reaksiyon karışımı 16 saat süreyle karıştırıldı. Aköz malzeme, DCM ile ekstrakte edildi (x2) ve kombine organik ekstraktlar, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Bu katı, minimum miktarda DCM içinde bir damla MeOH ile çözündürüldü; ardından, Et_2O ilave edilerek filtrelenenmiş bir çökelti elde edildi. Bu katının Et_2O ile tritüre edilmesi ve filtrelenmesi sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,56 dakika; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.

10

Örnek 199: N-(5-siyano-4-(2-hidroksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

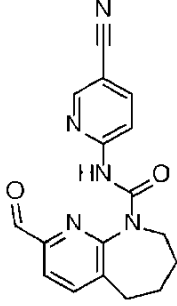


15

Ara ürün 235G'den, Örnek 161'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham malzemenin EtOAc içinde süspanse edilmesi, 85 °C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırılması; ardından, oda sıcaklığına kadar soğutulması ve filtrelenmesi sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,63 dakika; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494.

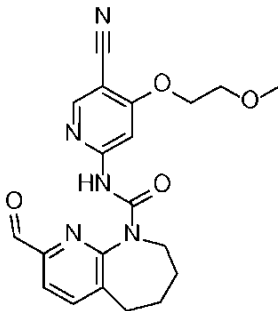
20

Ornek 201: N-(5-siyanopiridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksamid



Konsantre hidroklorik asit (0,65 ml), THF (0,9 ml) içinde bir N-(5-siyanopiridin-2-il)-2-(dimetoksimetil)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepine-9(6H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 236, 29 mg, 0,079 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edildi ve bu karışım DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artığın Et₂O ile tritüre edilmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,93 dakika, ESI-MS 322.1 [M+H]⁺.

Ornek 202: N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-karboksamid

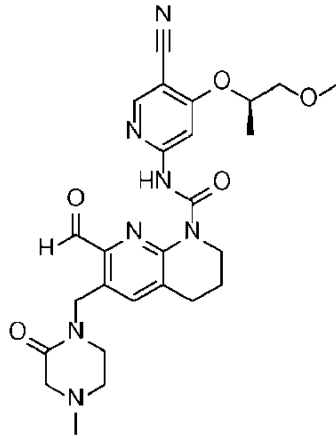


Ara ürün 108 ve 237'den, ara ürün 236'da ve Örnek 201'de tarif edilene benzer şekilde kuplajlanarak ve koruma grupları uzaklaştırılarak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz renkte bir katı formunda elde edildi.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.84-3.64 (br m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,97 dakika, ESI-MS 396.1 [M+H]⁺.

10

Örnek 205: (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



15

Ara ürün 145 ve 81'den, ara ürün 236'da tarif edilene benzer şekilde, ancak THF yerine DMF kullanılarak kuplajlamak ve Örnek 201'de tarif edilene benzer şekilde koruma gruplarını uzaklaştırmak suretiyle hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, kırık beyaz renkte bir katı formunda elde edildi.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.84 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

5 (UPLC-MS 6) t_R 0,82 dakika, ESI-MS 522.2 [M+H]⁺. Aşağıdaki tuzlar, (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamidin yukarıdaki serbest baz formundan, uygun tersyükünlerle çökeltilerek hazırlandı.

10 1:1 stokiyometriyle tartrat (mw 671,66): Aseton içinde bir L-(+)-tartarik asit çözeltisi (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol), aseton (4 ml) içinde (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid süspansiyonuna (103 mg, 0.197 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Bu karışım 55 °C sıcaklığa kadar ısıtıldı; 2,5 saat süreyle ultrasona tâbi tutularak bu sıcaklıkta tutuldu ve ardından, 5 °C sıcaklığa kadar yavaş yavaş soğutuldu. Oluşan çökeltinin filtrasyonla toplanması ve 40 °C sıcaklıkta ve vakum altında kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

20 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.83 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

25 1:1 stokiyometriyle tosilat (mw 693,78): Aseton içinde bir tosik asit çözeltisi (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol), aseton (4 ml) içinde bir (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

karboksamid süspansiyonuna (100 mg, 0,192 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Bu karışım 55 °C sıcaklığa kadar ısıtıldı; 2,5 saat süreyle ultrasona tâbi tutularak bu sıcaklıkta tutuldu ve ardından, oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş soğutuldu. 5 °C sıcaklıkta 18 saat
 5 süreyle bekletildikten sonra, n-heksan (6 ml) ilave edildi; bu katının filtrasyonla toplanması ve ardından, vakum altında kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.36 (br, 10 m, 5H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

1:1 stokiyometriyle sitrat (mw 713,71): Aseton içinde bir sitrik asit çözeltisi (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol), aseton (4 ml) içinde bir (R)-N-
 15 (5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid süspansiyonuna (100 mg, 0,192 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Bu karışım 55 °C sıcaklığa kadar ısıtıldı; 2,5 saat süreyle ultrasona tâbi tutularak bu sıcaklıkta tutuldu ve
 20 ardından, oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş soğutuldu. 5 °C sıcaklıkta 18 saat süreyle bekletildikten sonra, bu karının filtrasyonla toplanması, asetonla yıkanması ve ardından, vakum altında kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.81 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.59 (s, 25 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.64 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

1:1 stokiyometriyle malat (mw 655,58): Aseton içinde bir L-malik asit çözeltisi (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol), aseton (4 ml) içinde bir (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

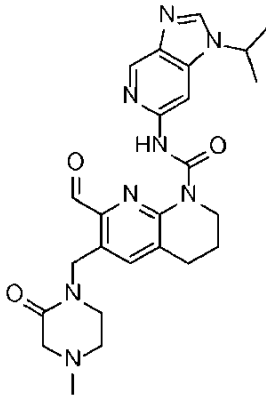
5 karboksamid süspansiyonuna (100 mg, 0,192 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Bu karışım 55 °C sıcaklığa kadar ısıtıldı; 2,25 saat süreyle ultrasona tâbi tutularak bu sıcaklıkta tutuldu ve ardından, oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş soğutuldu. n-Heksan (6 ml) ilave edildi; bu katının filtrasyonla toplanması ve ardından, vakum altında

10 kurutulması sonucunda, başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.84 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

15

Ornek 216: 7-formil-N-(1-izopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid

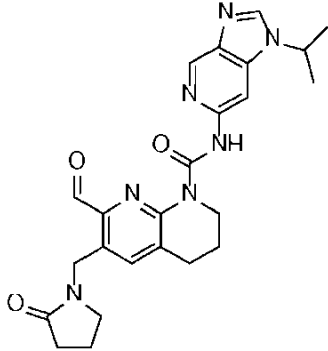
20



Ara ürün 253 ve 254'ten, ara ürün 37'de ve Örnek 201'de tarif edilene benzer şekilde kuplajlanarak ve koruma grupları uzaklaştırılarak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, bej renkte bir katı formunda elde edildi.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.45 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.53 (d, 6H). (UPLC-MS 6) t_R 0,64 dakika, ESI-MS 491.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

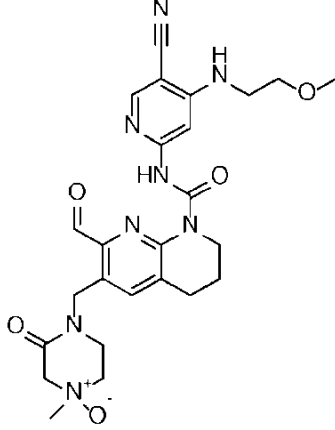
- 10 **Örnek 220:** 7-formil-N-(1-izopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-6-((2-oksopirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid



- 15 Ara ürün 262 ve 254'ten, ara ürün 37'de ve Örnek 201'de tarif edilene benzer şekilde kuplajlanarak ve koruma grupları uzaklaştırılarak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz renkte bir katı formunda elde edildi.

- 20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.46 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 4H), 1.53 (d, 6H). (UPLC-MS 6) t_R 0,80 dakika ESI-MS 462.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Örnek 222: 4-((8-((5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoyl)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-1-metil-3-oksopiperazin 1-oksit



5

3-Klorobenzoperoik asit (9,3 mg, 0,041 mmol), CHCl_3 (0,1 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (Örnek 83, 20 mg, 0,039 mmol) 0 °C

10 sıcaklıkta ilave edildi. 20 dakika süreyle karıştırıldıktan sonra, bu karışım, oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve 2 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DCM ile seyreltildi ve doymuş aköz NaHCO_3 ile yıkandı. Aköz tabaka, DCM ile geri-ekstrakte edildi (2x). Kombine organik tabakalar, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu

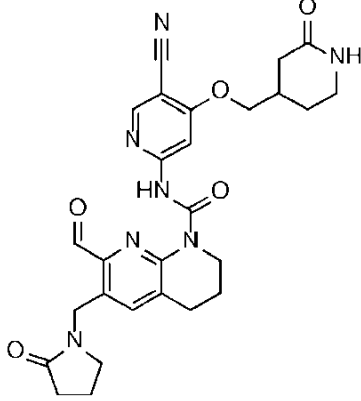
15 artığın Et_2O ile tritüre edilmesi sonucunda, açık mor renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.90-4.03 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 1.94 (m, 2H).

(UPLC-MS 6) t_R 0,67 dakika, ESI-MS 523.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Örnek 225: (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-okso-piperidin-4-il)metoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-okso-pirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid



5

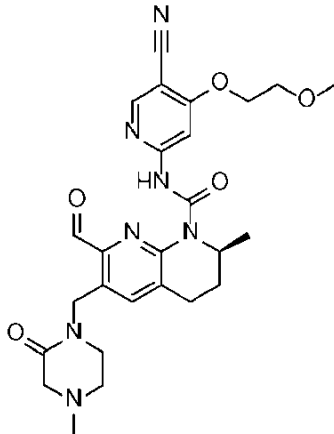
Ara ürün 266 ve 154'ten, ara ürün 236'da tarif edilene benzer şekilde - ancak THF yerine DMF kullanılarak - ve Örnek 201'de tarif edilene benzer şekilde kuplajlanarak ve koruma grupları uzaklaştırılarak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz renkte bir katı formunda elde edildi.

10

(UPLC-MS 6) t_R 0,83 dakika, ESI-MS 532.3 $[M+H]^+$.

Örnek 226: (S)-N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid

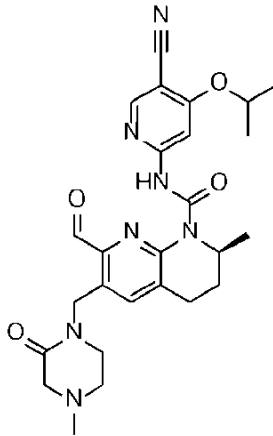
15



Ara ürün 108 ve 268'den, ara ürün 236'da tarif edilene benzer şekilde - ancak THF yerine DMF kullanılarak – ve Örnek 201'de tarif edilene benzer şekilde kyplajlanarak ve koruma gruplarından uzaklaştırılarak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, açık sarı-kahverengi renkte bir katı formunda elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.94 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.88-2.00 (m, 2H), 1.19 (d, 3H). (UPLC-MS 6) t_R 0,82 dakika, ESI-MS 522.3 [M+H]⁺.

Örnek 227: (S)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid

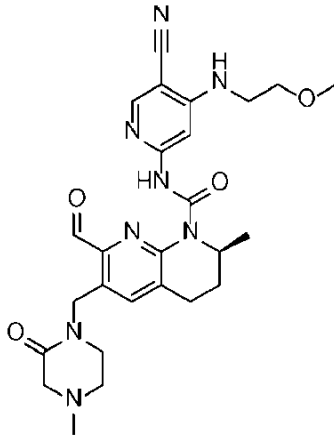


Ara ürün 96 ve 268'den, ara ürün 236'da tarif edilene benzer şekilde - ancak THF yerine DMF kullanılarak – ve Örnek 201'de tarif edilene benzer şekilde kyplajlanarak ve koruma gruplarından uzaklaştırılarak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, açık kahverengi renkte bir katı

formunda elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.91 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H),
 5 2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 1.40 (d, 3H), 1.19 (d, 3H). (UPLC-MS 6) t_R 0,94 dakika, ESI-MS 506.3 [M+H]⁺.

Örnek 228: (S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-
 10 7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid

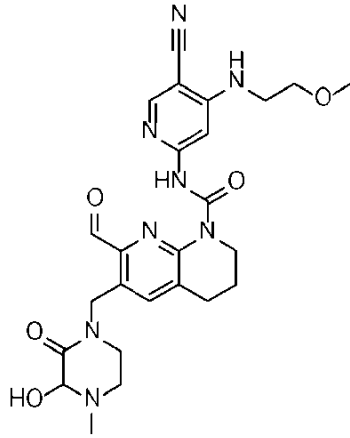


15 Ara ürün 75 ve 268'den, ürün 80'de ve Örnek 201'de tarif edilene benzer şekilde kuplajlanarak ve koruma grupları uzaklaştırılarak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz renkte bir katı formunda elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.58 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.02-3.14 (m, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.26 (s, 3H),
 20

1.86-1.98 (m, 2H), 1.18 (d, 3H). (UPLC-MS 6) t_R 0,76 dakika, ESI-MS 521.3 $[M+H]^+$.

Örnek 229: (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid

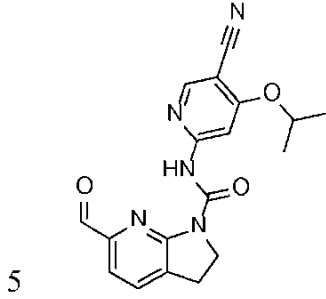


DMSO (1 ml) içinde bir 4-((8-((5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)karbamoyl)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-1-metil-3-okso-piperazin 1-oksit çözeltisi (Örnek 222, 5 mg, 0,01 mmol) oda sıcaklığında karıştırıldı. 30 saat sonra, reaksiyon karışımı konsantre edildi ve bu artık, ters faz kromatografisiyle - Atlantis C18 T3 kolonu - (3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, 45 °C) saflaştırılıp 1:1 asetonitril/su (10 mM NH_4OAc , %0,02 TFA içerir) ile elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonun buharlaştırılması sonucunda, gri renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.50 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.94 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0,79 dakika, ESI-

MS 523.3 $[M+H]^+$.

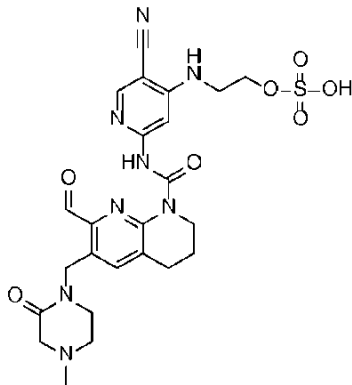
Ornek 234: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-6-formil-2,3-dihidro-1H-piolo[2,3-b]piridin-1-karboksamid.



Ara ürün 290'dan, Ornek 201'te tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz renkte bir katı formunda elde edildi.

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.40 (d, 6H). (UPLC-MS 6) t_R 1,08 dakika, ESI-MS 352.2 $[M+H]^+$.

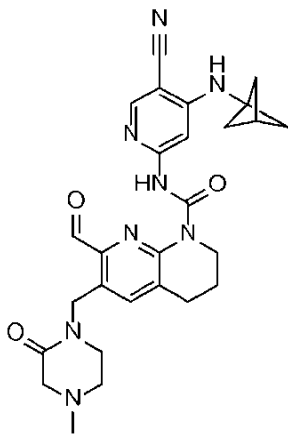
15 **Ornek 236:** 2-((5-siyano-2-(7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-karboksamido)piridin-4-il)amino)etil hidrojen sülfat



Trimetilamin sülfür trioksit kompleksi (170 mg, 1,22 mmol), DMF (2 ml) içinde bir karıştırılmış N-(5-siyano-4-((2-hidroksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (Örnek 197, 120 mg, 0,24 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 50 °C sıcaklıkta 3 saat süreyle ısıtıldı; ardından, soğutuldu ve reaksiyon karışımı ters faz saflaştırma (RP3) işlemi için doğrudan doğruya kullanıldı. Ürün içeren fraksiyonlar kombine edildi ve CH₃CN'yi uzaklaştırmak için kısmen buharlaştırıldı ve 18 saat süreyle 4 °C sıcaklıkta bekletildi. Başlıkta atıf yapılan bileşik, filtrasyon ve kurutma işlemlerinden sonra, beyaz renkte bir katı formunda elde edildi.

(UPLC-MS 6) t_R 0,52 dakika, ESI-MS 573.1, [M+H]⁺.

Örnek 237: N-(4-(bisiklo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid



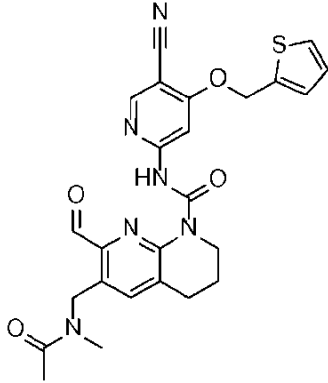
20

Ara ürün 276'dan, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürünün Et₂O ile

tritüre edilmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

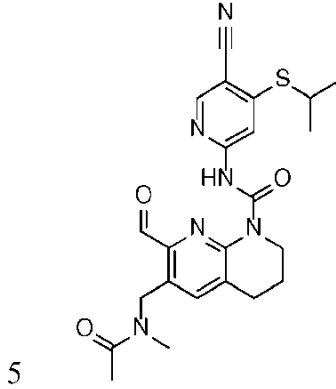
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.63 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (s, br, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.11 (s, br, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.11 - 2.05 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0,88 dakika, ESI-MS 515.3, [M+H]⁺.

Örnek 239: N-(5-siyano-4-(tiyofen-2-ilmetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid



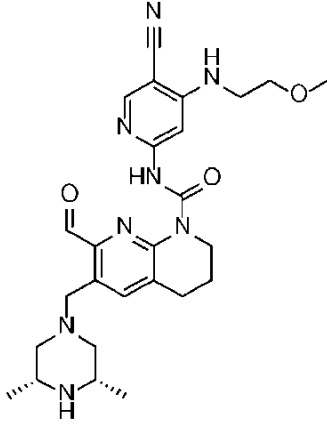
Ara ürün 115 ve 283'den, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz renkte bir katı formunda elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), oda sıcaklığında bir rotamerler karışımına işaret etti, δ 13,95 ve 13,80 (s, 1H), 10,29 ve 10,28 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 - 7.29 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 5,08 ve 5,01 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.07 - 2.93 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 1,12 dakika, ESI-MS 505.2, [M+H]⁺.

Örnek 240: N-(5-siyano-4-(izopropiltiyo)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid



- Ara ürün 115 ve 285'den, Örnek 92'de tarif edilen hazırlama prosedürüne benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz renkte bir katı formunda elde edildi.
- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (oda sıcaklığında bir rotamerler karışımına işaret etti) δ 13,90 ve 13,87 (s, 1H), 10,12 ve 10,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,61 ve 7,57 (s, 1H), 4,97 ve 4,89 (s, 2H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,02 ve 2,53 (s, 3H), 3,01 - 2,54 (m, 2H), 2,14 ve 1,99 (s, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,46 (d, 6H).
- 15 (UPLC-MS 3) t_R 1,17 dakika, ESI-MS 467.1, [M+H]⁺.

Örnek 242: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid

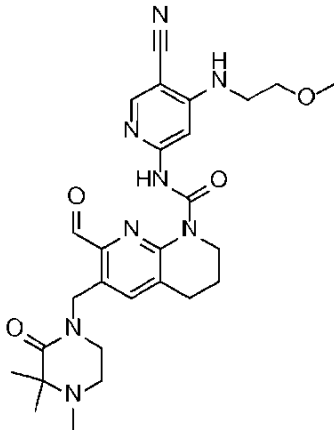


Ara ürün 289'dan, Örnek 92'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, soluk sarı renkte bir katı formunda elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.44 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.94 (t, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.76 - 2.59 (m, 4H), 2.07 - 1.75 (m, 3H), 1.58 (t, 2H), 0.89 (d, 6H).

10

Örnek 245: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3,3,4-trimetil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid

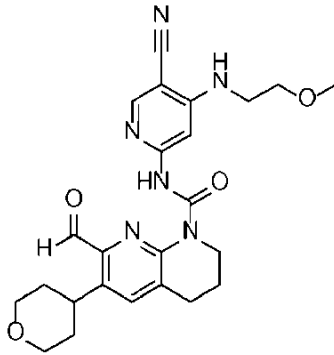


15

Ara ürün 302'den, Örnek 92'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham malzemenin Et₂O ve heksandan oluşan bir karışımdan kristalize edilmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

5 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.48 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.39 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.24 (s, 6H).

10 **Örnek 249:** N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



15

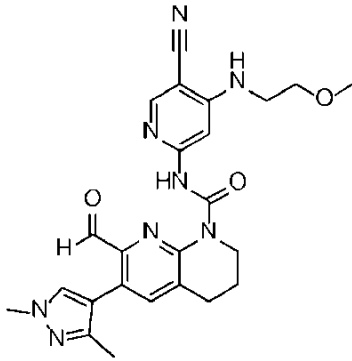
Konsantre hidroklorik asit (0,28 ml), THF (6 ml) ve su (2 ml) içinde bir N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 310, 640 mg, 0,689 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edildi; bu karışım DCM ile ekstrakte edildi; organik tabakalar MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artığın EtOAc ile tritüre edilmesi ve

20

ardından filtrelenmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.58 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (t, br, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 4H), 3.88 (t, 1H), 3.56 - 3.31 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 1,06 dakika; ESI-MS 465.3 [M+H]⁺.

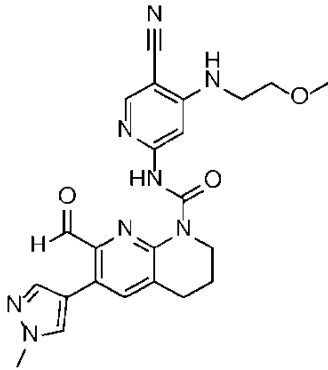
Ornek 250: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



THF (250 µL) ve su (250 µL) içinde bir N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 314, 25,6 mg, 0,049 mmol), %37 aköz HCl (81 µL, 0,984 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı, 2 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edilerek söndürüldü ve DCM ile seyreltilti. Fazlar ayrıldı ve su fazı DCM ile ekstrakte edildi (2x). Kombine organik tabakalar Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu, filtrelendi ve çözücüler konsantre edildi. Ham

ürün süspansiyon edildi ve EtOAc/heptan (1:1) içinde ultrasona tâbi tutuldu. Bu katının filtrelenebilmesi ve kurutulması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0.89 dakika, ESI-MS 475.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.96 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 2H).

10 **Ornek 251:** N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

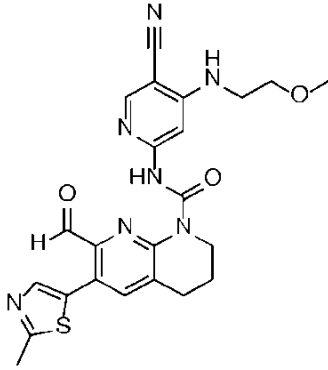


15 Ara ürün 316'dan, Ornek 250'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürün DCM içinde çözündürüldü ve n-heksan ilave edilerek çöktüldü. Bu katının filtrelenebilmesi ve kurutulması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

20 (UPLC-MS 3) t_R 0,89 dakika, ESI-MS 461.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.71 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.41

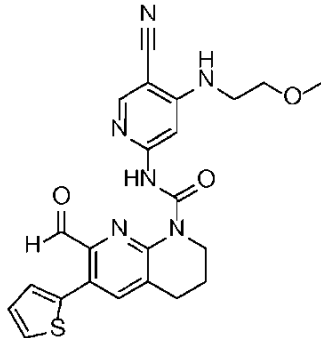
(s, 3H), 2.96 (t, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H).

Ornek 252: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-metiltiyazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Ara ürün 317'den, Ornek 250'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürünün heksan 5:1 etil asetatla tritüre edilmesi, ultrasona tâbi tutulması, filtrelenmesi, etil asetatla yıkanması ve kurutulması sonucunda, bej renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 1,00 dakika, ESI-MS 478.2 [M+H]⁺.

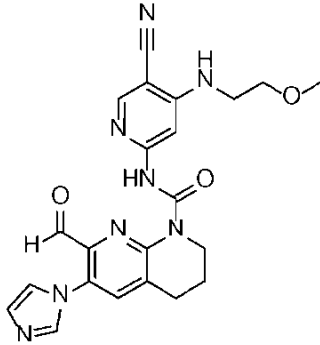
Ornek 253: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tiyofen-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Ara ürün 318'den, Örnek 250'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürün, silika jel kolonu kromatografisiyle saflaştırılıp DCM içinde bir MeOH (%2-3) gradyanıyla elüe edildi. Ham ürünün hekzan 4:1 etil asetatla (7,5 ml) tritüre edilmesi, ultrasona tâbi tutulması, filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 1,13 dakika, ESI-MS 463.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H).

Örnek 254: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

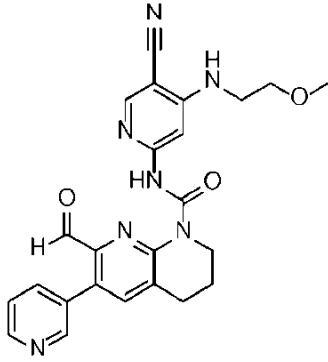


Ara ürün 319'dan, Örnek 250'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürünün etil asetat içinde süspanse edilmesi, ultrasona tâbi tutulması, filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,74 dakika, ESI-MS 447.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13.36 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 5.34 - 5.28 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 2H),
5 3.41 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H).

Ornek 256: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

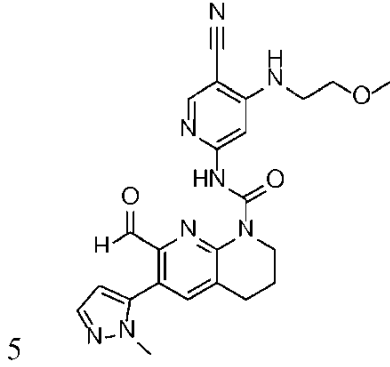
10



Ara ürün 323'ten, Ornek 250'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürünün heptanlar/etil asetat (5:1) içinde süspanse edilmesi, ultrasona tâbi tutulması, filtrelenmesi
15 ve kurutulması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,90 dakika, ESI-MS 458.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 8.72 - 8.68 (m, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45
20 - 7.39 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H).

Ornek 257: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

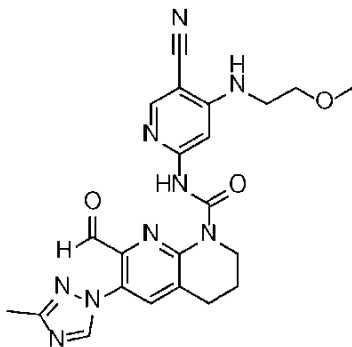


Ara ürün 324'ten, Ornek 250'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürün, DCM içinde
 10 çözündürüldü ve n-heksan ilave edilerek çökteldi; bu katının, filtrelendi ve kurutulması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,93 dakika, ESI-MS 461.2 $[M+H]^+$.

Ornek 260: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

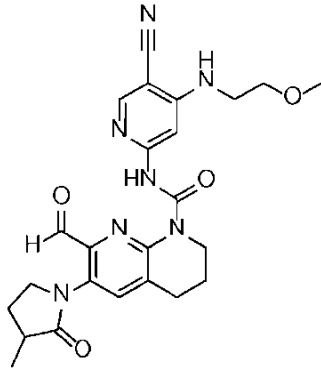
15



Ara ürün 328'den, Örnek 250'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürünün EtOAc içinde süspanse edilmesi, ultrasona tâbi tutulması, filtrelenmesi, EtOAc ile yıkanması ve kurutulması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,85 dakika, ESI-MS 462.1 $[M+H]^+$.

Örnek 261: (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-2-okspiroolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

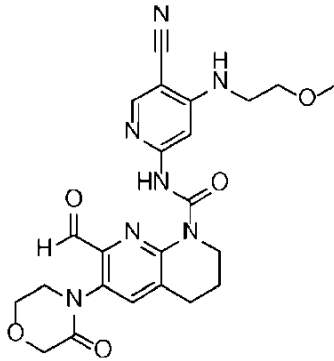


THF (0,9 ml) ve su (0,3 mL) içinde bir (rasemik) N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(3-metil-2-okspiroolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid çözeltisine (ara ürün 330, 63 mg, 0,120 mmol), %37 aköz HCl (0,1 mL, 3,29 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi ve reaksiyon karışımı 4 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz Na_2CO_3 ilave edilerek söndürüldü ve DCM ile seyreltilti. Fazlar ayrıldı ve su fazı, DCM ile ekstrakte edildi. Kombine organik tabakalar, Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu, filtrelendi ve çözücüler konsantre edildi. Ham ürünün DCM ve EtOAc'dan çökeltilmesi, filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik

elde edildi.

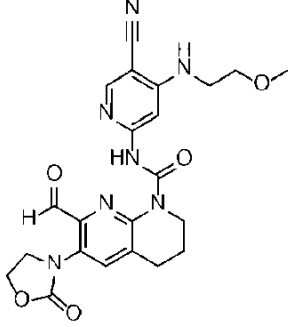
(UPLC-MS 3) t_R 0,91 dakika, ESI-MS 478.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.19 (d, 3H).

Ornek 262: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-oksomorfolino)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Ara ürün 332'den, Ornek 261'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürün DCM ve EtOAc'dan çökteldi ve bu karının filtrelmesi ve kurutulması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3) t_R 0,80 dakika, ESI-MS 480.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.24 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H).

Ornek 263: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-oksooksazolidin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



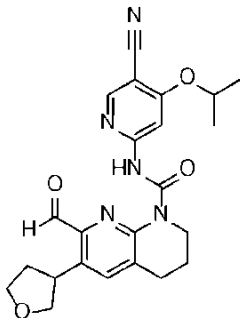
5

Ara ürün 334'ten, Ornek 261'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Ham ürünün DCM/EtOAc'dan çöktürülmesi, filtrelenmesi ve kurutulması sonucunda, sarı renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi. (UPLC-MS 3)

10 t_R 0,80 dakika, ESI-MS 466.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 4.53 (dd, 2H), 4.06 (dd, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 2H).

15

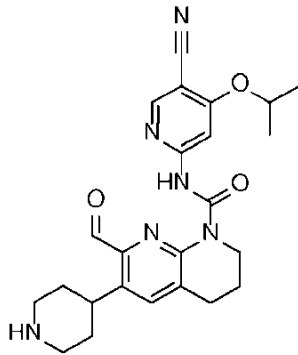
Ornek 264: (rasemik) N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Konsantre HCl (0,26 ml), THF (1,2 ml) ve H₂O (0,4 ml) içinde bir (rasemik) N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-(dimetoksimetil)-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid (ara ürün 336, 157 mg, 0,314 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında ilave edildi. Oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, doymuş aköz NaHCO₃ ilave edildi ve bu karışım EtOAc ile ekstrakte edildi (3x). Kombine organik tabakalar tuzlu suyla yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artığın Et₂O ile tritüre edilmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 1,21 dakika, ESI-MS 436.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.85 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 4H), 3.79 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 3H), 1.37 (d, 6H).

Ornek 265: N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



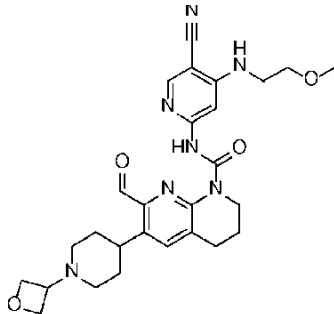
Dioksan (0,35 ml) içinde tert-bütil 4-(8-((5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)karbamoil)-2-(dimetoksimetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)piperidin-1-karboksilattan (ara ürün 338, 55 mg) ve 4N HCl'dan oluşan bir karışım oda sıcaklığında karıştırıldı.

3 saat sonra, dioksan içinde ilave 4N HCl (0,15 ml) eklendi. 5 saat sonra, reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaHCO₃ ile seyreltildi ve DCM ile ekstrakte edildi (3x). Kombine edilen organik fazlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve buharlaştırıldı. Bu artığın Et₂O ile tritüre edilmesi sonucunda, beyaz renkte bir katı formunda başlıkta atıf yapılan bileşik elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,80/0,81 dakika (geniş sinyal), ESI-MS 449.6 [M+H]⁺.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆), başlıkta atıf yapılan bileşikten (Minör) ve tekabül eden "bisiklik [3.2.2]" hemiaminalden (Majör), 13,92 ve 13,95 ppm'deki sinyallerin entegrasyonu ile tespit edilen ~0,07:1 oranında oluşan, kısmen üst üste binen bir karışıma işaret etti. δ Majör: 13.95 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.72 (d, 1H), 5.37 (d, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (d, 6H). δ Minör (sinyallerin hepsi görünür nitelikte değildi): 13.92 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.76 (s, 1H).

Örnek 266: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-(oksetan-3-il)piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.

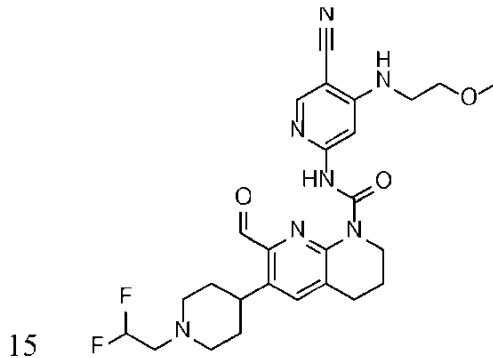


Ara ürün 340'tan, Örnek 261'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyona sokularak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, sarı renkte bir katı formunda elde edildi.

(UPLC-MS 3) t_R 0,71 dakika, ESI-MS 566.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600
5 MHz, DMSO- d_6) δ 13.60 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 4H).

10

Örnek 267: N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(1-(2,2-difloroetil)piperidin-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid.



Ara ürün 343'ten, Örnek 261'de tarif edilene benzer şekilde reaksiyonu sokularak hazırlandı. Başlıkta atıf yapılan bileşik, beyaz renkte bir formunda elde edildi.

20 (UPLC-MS 3) t_R 0,95 dakika, ESI-MS 528.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13.58 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.93 (m,

2H), 2.76 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).

FGFR4 için in-vitro biyokimyasal kinaz eseyleri

5

Tüm eseyler, 384 kuyucuklu mikrotitre plakalarda yapıldı. Her esey plakası, 40 test bileşiği için 8 noktalı seri seyreltileri ve ayrıca, referans bileşik olarak dört adet 8 noktalı seri staurosporine seyreltisi ve 16 yüksek ve 16 düşük kontrol içerdi.

- 10 Sıvı elleçleme ve inkübasyon basamakları, bir robotik kol (Thermo CatX, Caliper Twister II) ve bir inkübatörle (Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450) donatılmış bir Innovadyne Nanodrop Express üzerinde gerçekleştirildi. Esey plakaları, beher kuyucuk için 50 nl %90 DMSO içinde bileşik çözeltisi ilave edilerek hazırlandı. Kinaz
- 15 reaksiyonları, beher kuyucuk için 4,5µl peptid/ATP-çözeltisi (50mM HEPES, pH 7,5, 1mM DTT, % 0,02Tween20, %0,02 BSA, %0,6 DMSO, 10mM beta-gliserofosfat ve 10 µM sodyum ortovanadat, 16 mM MgCl₂, 1122 µM ATP, 4 µM peptid (5-Flo-Ahx-KKKKEEIYFFFG-NH₂, Biosyntan GmbH) ve beher kuyucuk için 4,5
- 20 µl enzim çözeltisi (50 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM DTT, %0,02 Tween20, %0,02 BSA, %0,6 DMSO, 10 mM beta-gliserofosfat ve 10 µM sodyum ortovanadat, 16 mM MgCl₂, 6 nM FGFR4 (GST-FGFR4(388-802), böcek hücrelerinde ekspresyon ve afinite kromatografisi kullanılarak kurum içinde hazırlandı) azar azar ilave
- 25 edilerek başlatıldı. Kinaz reaksiyonları, 30 °C sıcaklıkta 60 dakika süreyle inkübe edildi ve ardından, beher kuyucuk için 16 µl durdurma çözeltisi (100 mM HEPES pH 7,5, %5 DMSO, %0,1 Caliper kaplama reaktifi, 10 mM EDTA ve %0,015 Brij35) ilave edilerek durduruldu.

Durdurulmuş kinaz reaksiyonları içeren plakalar, okuma işlemi için Caliper LC3000 iş istasyonlarına aktarıldılar. Fosforillenmiş ve fosforillenmemiş peptidler, Caliper mikro-akışkan mobilite kayma teknolojisi kullanılarak ayrıldı. Kısacası, durdurulmuş kinaz reaksiyonlarından alınan numuneler, çipe uygulandılar. Analitler, çip aracılığıyla ve sabit tampon akışıyla taşındılar ve sübstrat peptit migrasyonu, kendi etiketinin floresans sinyaliyle izlendi. Fosforillenmiş peptid (ürün) ve fosforillenmemiş peptid (sübstrat), kendi yük/kütle oranlarına göre bir elektrik sahasında ayrıldılar. Kinaz faaliyetleri, oluşan fosfo-peptid miktarlarından hesaplandı. IC50 değerleri ise, fark bileşik konsantrasyonlarındaki yüzde inhibisyon değerlerinden doğrusal olmayan regresyon analiziyle tespit edildi.

Bileşik seyreltilerinin hazırlanması

Test bileşikleri, DMSO (10mM) içinde çözündürüldü ve özgün bir 2D matris içeren 1,4 mL düz tabanlı veya V şeklinde Matrix tüplerine aktarıldı. Stok çözeltileri, eğer hemen kullanılmayacaklarsa, +2 °C sıcaklıkta saklandı. Test prosedürü için, flakonların buzu çözündürüldü ve bir tarayıcıyla tanımlandı ve bu yolla, takip eden çalışma basamaklarına kılavuzluk eden bir çalışma kağıdı hazırlandı. Bileşik seyreltileri, 96 kuyucuklu plakalarda yapıldı. Bu format, 4 referans bileşik de dâhil olmak üzere, 8 konsantrasyonda (tek noktalar) azami olarak 40 münferit test bileşiğinden oluşan eseye olanak tanıdı. Seyreltme protokolü, “seyreltme öncesi plakalarının”, “ana plakaların” ve “esey plakalarının” üretilmesini içerdi.

Seyreltme öncesi plakalar: 96 polipropilen kuyucuklu plaka seyreltme öncesi plakaları olarak kullanıldı. Her biri A1-A10 plaka pozisyonlarında bulunan 10 adet test bileşiği, A11 pozisyonunda bir

adet standart bileşik ve A12 pozisyonunda bir adet DMSO kontrol de dâhil olmak üzere, toplam 4 seyreltme öncesi plaka hazırlandı. Tüm seyreltme basamakları, bir HamiltonSTAR robot üzerinde yapıldı. Ana plakalar: Standart bileşik ve 4 adet “seyreltme öncesi plakanın”

5 kontrolleri de dâhil olmak üzere, 30 µL münferit bileşik seyreltisi, %90 DMSO içinde sırasıyla 1'810, 362, 72,5, 54,6, 14,5, 2,9, 0,58 ve 0,12µM konsantrasyonlarını içeren bir 384 “ana plaka” içine aktarıldı. Esey plakaları: Ardından, “ana plakaların” bileşik seyreltilerinin her birinden 50 nL’yi bir HummingBird 384 kanallı dispenser kullanarak

10 384 kuyucuklu “esey plakalarına” pipetlemek suretiyle özdeş “esey plakaları” hazırlandı. Bu plakalar, toplam 9,05 µL hacimde gerçekleştirilecek esey için doğrudan doğruya kullanıldılar. Bu da, eseyde, 10, 2,0, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 ve 0,000128 µM nihai bileşik konsantrasyonuna ve %0,5 nihai DMSO

15 konsantrasyonuna sebep oldu.

FGFR4 için in vitro selüler kinaz eseyleri

Selüler FGFR4 kinaz aktivitesi için bir okuma değeri olarak, FGFR4

20 üzerinde Tirozin fosforilasyonunu ölçen bir esey geliştirildi. Bunun için, bir BaF3-Tel-FGFR4 hücre hattı oluşturuldu: BaF3 hücreleri, yükstamembran domaini de dâhil olmak üzere, FGFR4’ün sitoplazmik domainine füzyonlanmış TEL’in amino terminal alikotundan (aa1-337) oluşan bir füzyon proteinini kodlayan bir retrovirüs kullanılarak

25 sabit şekilde transdüse edildiler. TEL domaininin mevcut olması, oligomerizasyon yoluyla füzyonlanmış FGFR4 kinazın konstitütif aktivasyonuna ve dolayısıyla, Tirozin yerlerinin otofosforilasyonuna aracılık eder. Bir MSD (Meso Scale Discovery)-temelli yakalama

ELISA yöntemi geliştirildi ve aşağıdaki gibi kullanıldı:

- 5 • Hücre tretmanı: Kuyucuk başına 250000 BaF3-Tel-FGFR4 hücre, 40uL büyüme vasatında (%10 fetal buzağı serumu, 10mM HEPES, 1mM Sodyum Piruvat, 2mM Stabil Glutamin ve 1x Penisilin-Streptomisin ile takviye edilmiş RPMI-1640 (Amimed Cat#1-41F01-I)) 96 kuyucuklu doku kültürü plakalarına (Corning Cat# 3359) ekildi. Bileşiklerin seri 3 kat seyreltileri bir sıvı elleçleme cihazı (Velocity 11 Bravo, 10 Agilent) kullanılarak DMSO içinde hazırlandı; büyüme vasatında önceden seyreltildi ve ardından, 10 uL/kuyucuk hücre plakalarına aktarıldı. 37°C/%5CO₂ koşulunda 1 saat süreyle inkübasyondan sonra, 50uL lizis tamponu (150 mM NaCl, 20 mM Tris (pH 7,5), 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, %1 Triton X- 15 100, 10 mM NaF, proteaz inhibitörleri (Complete Mini, Roche Cat# 11836153001) ve fosfatazla takviye edilmiş) inhibitörleri (Fosfataz Inhib I, SIGMA Cat# P2850; Fosfataz Inhib II, SIGMA Cat# P5726 tedarikçinin talimatlarına uygun olarak) ilave edildi ve 30 dakika süreyle 300 devir/dakikada 20 çalkalanarak buz üzerinde inkübe edildi. Ardındna, numune plakaları donduruldu ve 70 °C sıcaklıkta saklandı. Buz üzerinde eritme işleminden sonra, numune plakaları, 6°C sıcaklıkta 1200 devir/dakikada 15 dakika süreyle santrifüjlendi.

25 • ELISA eseyi: Çok dizili 96 kuyucuklu plaka (MSD, Cat# L15XB-3), PBS/O içinde 1:400 oranda seyreltilmiş 25uL/kuyucuk fare anti-H-TEL antikoruyla (Santa Cruz, Cat#sc-166835) oda sıcaklığında 1 saat süreyle kaplandı. TBS-

T (50mM Tris, 150mM NaCl, %0,02 Tween-20) içinde 150uL %3 MSD-bloker A (Cat# R93BA-1) ilavesinden sonra, plakalar, 1 saat süreyle çalkalanarak oda sıcaklığında inkübe edildi. Ardından, plakalar, 200uL/kuyucuk TBS-T ile 3 kez yıkandı.

5 Daha sonra, hücre lizatının 50uL'si, kaplanmış plakaya aktarıldı ve 4°C sıcaklıkta 15 saat süreyle inkübe edildi; ardından, 200µl TBS-T/kuyucukla 3 kez yıkandı, 25µl/kuyucuk MSD SULFOTAGGED PY20 antikoru (MSD Cat# R32AP-5) ilave edildi ve TBS-T + %1 MSD Bloker A içinde 1:250 oranında

10 seyreltildi. 1 saat süreyle oda sıcaklığında çalkalanarak inkübe edildikten sonra, kuyucuklar, 200µl TBS-T/kuyucukla 3 kez yıkandı. Nano suyla 1:4 oranında seyreltilmiş 150µl MSD Okuma Tamponu (MSD, Cat# R92TC-2) stok çözeltisi ilave edildikten sonra, elektro-kemiluminesan sinyal oluşumu, bir

15 SectorImager 6000 (MSD) üzerinde hemen ölçüldü.

IC50 hesaplama: Veri analizi için, esey arkaplanı vasat ve lizis tamponu içeren kuyucuklarda tespit edildi, ancak hücrelerde tespit edilmedi ve tekabül eden değer tüm veri noktalarından çıkartıldı. Belirli bir test bileşiği konsantrasyonunun FGFR4

20 fosforilasyonu üzerindeki etkisi, yalnızca vehikülle (DMSO, %0,2 f.c.) işleme tâbi tutulan hücreler için elde edilen arkaplana göre düzeltilmiş elektro-kemiluminesans okumasının yüzdesi olarak ifade edildi – ki bu, 100 olarak belirlendi. Yarı-maksimal sinyal inhibisyonuna (IC50) yol açan bileşik konsantrasyonları,

25 standart dört parametrelili eğri uydurma modeliyle (XLfit 5.4, IDBS) tespit edildi.

Hücre proliferasyonu eseyi

Metilen mavi boyama proliferasyon eseyi (MBS): Bileşiklerin hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi, Japon Araştırma Biyokaynakları Koleksiyonu Hücre Bankasından (Cat# JCRB0403) elde edilen ve satıcının tavsiye ettiği vasata (DMEM yüksek glukoz (Amimed Cat# 1-26F01-I), %10% fetal buzağı serumu (Invitrogen Cat# 16140-071), 1 mM sodyum piruvat (Amimed Cat# 5-60F00-H), 1x Penisilin/Streptomisin (Amimed Cat# 4-01F00-H)), 37°C sıcaklıkta ve nemlendirilmiş bir %5 CO₂ inkübatörde kültürlenен HuH-7 hepatoselüler karsinom hücreleri kullanılarak değerlendirildi. Spesifik olarak, 5000 hücre/kuyucuk, toplam 100 µl/kuyucuk vasat hacminde 96 kuyucuklu doku kültürü plakalarına (TPP Cat# 92696) ekildi ve bundan 24 saat sonra, üç tekrar halinde artan bileşik seyreltileri ya da DMSO ilave edildi. Bileşikler ilave edildikten 72 saat sonra, hücreler, 25 µL/kuyucuk %20 glutaraldehid (Sigma Aldrich Cat# G400-4) ilave edilerek fikse edildi ve oda sıcaklığında 10 dakika süreyle inkübe edildi. Hücreler, H₂O - 200 µL/kuyucuk – ile üç kez yıkandı ve 100 µL/kuyucuk %0,05 metilen maviyle (ABCR GmbH Cat# AB117904) oda sıcaklığında 10 dakika süreyle boyandı. Hücreler, H₂O - 200 µL/kuyucuk – ile 3 kez yıkandı ve ardından, 200 µL/kuyucuk %3 HCl (Fluka Cat# 84422) ilave edilerek 30 dakika süreyle oda sıcaklığında çalkalamak suretiyle lize edildi. Optik yoğunluk, A_{650nm}'de ölçüldü. DMSO ile işleme tâbi tutulmuş hücreler konusunda %50 proliferasyon inhibisyonu sağlayan bileşik konsantrasyonu, XLFit yazılımı kullanılarak tespit edildi (IC₅₀). CellTiter Glo (CTG) eseyi: Bileşiklerin hücre proliferasyonu üzerindeki fonksiyonel etkisi, Japon Araştırma Biyokaynakları

Koleksiyonu Hücre Bankasından (Cat# JCRB0403) elde edilen ve satıcının tavsiye ettiği vasatta (DMEM yüksek glukoz (Amimed Cat# 1-26F01-I), %10 fetal buzağı serumu (Invitrogen Cat# 16140-071), 1 mM sodyum piruvat (Amimed Cat# 5-60F00-H), 1x Penisilin/Streptomisin (Amimed Cat# 4-01F00-H)) 37°C sıcaklıkta ve nemlendirilmiş bir %5 CO₂ inkübatörde kültürlenene HuH-7 hepatoselüler karsinom hücreleri kullanılarak değerlendirildi. Bileşik aracılı hücre proliferasyonu/viyabilitesi süprasyonu, selüler ATP seviyelerini CellTiter-Glo (CTG) reaktifi (Promega, Cat# G7573) kullanarak ölçmek suretiyle değerlendirildi. Kısaca, hücreler, 3'000 hücre/kuyucuk/80 µl taze vasatta doku-kültür-işlemine tâbi tutulmuş 96 kuyucuklu plakalara (Costar Cat#3904) ekildi; ardından, nihai hedeflenen konsantrasyonlarının 5 katı bileşik seyreltilerini içeren 20 µl vasat ilave edildi. Doz-cevap etkileri, 10 µM'den başlamak suretiyle, test bileşiğinin 3 katı seri seyreltilerle değerlendirildi. Hücreler 37 °C sıcaklıkta ve %5 CO₂ koşulunda 3 gün süreyle inkübe edildikten sonra, inhibitörlerin hücre viyabilitesi üzerindeki etkisi, 50 µl CTG ilave edildikten ve luminesans ölçümünden (entegrasyon süresi: 500ms) sonra, uygun donatılmış çok modlu bir plaka okuyucu (M200Pro, TECAN, İsviçre) kullanılarak satıcı elkitabına uygun şekilde ölçüldü. Veri analizi için, vasat içeren, ancak hiçbir hücre içermeyen kuyucuklarda tespit edilen esey arkaplan değeri, tüm veri noktalarından çıkartıldı. Sitotoksik ve sitostatik bileşikler birbirinden ayırmak için, canlı hücre sayısı, ayrı bir hücre plakası kullanılarak bileşik ilave edildiği sırada gözlemlenene göre değerlendirildi (0. gün). Belirli bir test bileşiği konsantrasyonunun hücre proliferasyonu/viyabilitesi üzerindeki etkisi, yalnızca vehikülle (DMSO, %0,1 f.c.) işleme tâbi tutulmuş hücreleri için elde edilen,

- arkaplane göre ve 0. güne göre düzeltilmiş luminesans okumasının yüzdesi olarak ifade edildi - ki bu, %100 olarak belirlendi; öte yandan, yalnızca vasat içeren, hiçbir hücre içermeyen kuyucuklar için luminesans okuması %100 olarak belirlendi. Yarı-maksimal büyüme
- 5 inhibisyonuna (GI50) yol açan bileşik konsantrasyonları, standart dört parametrelili eğri uydurma modeli (XLfit 5.2., IDBS, BK) kullanılarak tespit edildi.

Örnek	Biyokimyasal FGFR4 IC ₅₀ (nM)	Selüler BaF3 FGFR4 IC ₅₀ (nM)	HUH7 proliferasyonu (nM)	
			MBS	CTG
1	13.3	n.d.	n.d.	n.d.
2	30.0	> 3000	n.d.	n.d.
3	15.8	108	>3000	>3000, >3000
4	21.0	916	>3000	n.d.
5	300	n.d.	n.d.	n.d.
6	110	n.d.	n.d.	n.d.
7	50.0	n.d.	n.d.	n.d.
8	45.0	131	>3000	n.d.
9	190	n.d.	n.d.	n.d.
10	23.0	317	>3000	n.d.
11	140	> 3000	n.d.	n.d.
12	33.0	n.d.	n.d.	n.d.
13	6.3	71.5	n.d.	n.d.
14	42.0	531	n.d.	n.d.

Ornek	Biyokimyasal FGFR4 IC ₅₀ (nM)	Selüler BaF3 FGFR4 IC ₅₀ (nM)	HUH7 proliferasyonu (nM)	
			MBS	CTG
15	45.0	n.d.	n.d.	n.d.
16	0.2	n.d.	n.d.	n.d.
17	40.0	914	n.d.	n.d.
18	98.0	n.d.	n.d.	n.d.
19	5.4	n.d.	n.d.	n.d.
20	68.5	n.d.	n.d.	n.d.
21	32.5	78.0	n.d.	n.d.
22	230	2610	n.d.	n.d.
23	1.3	18.5	n.d.	>3000
24	24.0	> 3000	n.d.	n.d.
25	27.0	224	n.d.	n.d.
26	1.2	24.0	n.d.	n.d.
27	62.0	216	>3000	n.d.
28	3.4	-	n.d.	n.d.
29	20.0	126	n.d.	n.d.
30	5.5	428	n.d.	n.d.
31	17.0	150	n.d.	n.d.
32	6.3	79.0	n.d.	n.d.
33	0.7	29.0	n.d.	n.d.
34	1.1	23.0	n.d.	n.d.
35	0.3	34.0	n.d.	n.d.
36	1.2	33.0	n.d.	> 3000
37	19.0	n.d.	n.d.	n.d.

Ornek	Biyokimyasal FGFR4 IC ₅₀ (nM)	Selüler BaF3 FGFR4 IC ₅₀ (nM)	HUH7 proliferasyonu (nM)	
			MBS	CTG
38	10.6	88.0	n.d.	n.d.
39	3.2	8.8	123	569
40	0.7	n.d.	n.d.	n.d.
41	6.0	9.5	n.d.	n.d.
42	800	> 3000	n.d.	n.d.
43	5.2	7.5	n.d.	n.d.
44	8.1	31.3	n.d.	1230
45	21.0	67.0	n.d.	n.d.
46	65.0	118	n.d.	n.d.
47	51.0	132	n.d.	n.d.
48	3.2	8.8	n.d.	n.d.
49	4.5	12.3	n.d.	463
50	4.1	13.8	270.3	436
51	31.0	418	n.d.	n.d.
52	28.0	> 3000	n.d.	n.d.
53	2.9	36.0	n.d.	n.d.
54	34.5	215	n.d.	n.d.
55	1.8	11.8	n.d.	202
56	1.7	12.0	n.d.	n.d.
57	3.9	11.3	n.d.	436
58	160	898	n.d.	n.d.
59	48.0	105	n.d.	n.d.
60	0.8	26.0	n.d.	n.d.

Ornek	Biyokimyasal FGFR4 IC ₅₀ (nM)	Selüler BaF3 FGFR4 IC ₅₀ (nM)	HUH7 proliferasyonu (nM)	
			MBS	CTG
61	5.8	39.0	387	n.d.
62	8.3	18.3	n.d.	599
63	2.4	17.0	106	n.d.
64	160	713	n.d.	n.d.
65	0.8	14.6	n.d.	65
66	6.8	16.0	n.d.	n.d.
67	20.0	51.5	n.d.	n.d.
68	35.0	55.0	1092	n.d.
69	54.0	95.0	n.d.	n.d.
70	27.0	43.0	n.d.	n.d.
71	810	1570	n.d.	n.d.
72	21.0	57.5	n.d.	n.d.
73	11.0	22.5	n.d.	502.5
74	37.0	47.0	n.d.	n.d.
75	39.0	> 3000	n.d.	n.d.
76	620	1610, > 3000	n.d.	n.d.
77	43.0	n.d.	n.d.	n.d.
78	20.0	17.0	279	n.d.
79	32.5	194	n.d.	n.d.
80	2.9	7.5	72	168
81	n.d.	146	n.d.	n.d.
82	56.0	83.5	2008	n.d.
83	1.9	4.3	12	60.9

Ornek	Biyokimyasal FGFR4 IC ₅₀ (nM)	Selüler BaF3 FGFR4 IC ₅₀ (nM)	HUH7 proliferasyonu (nM)	
			MBS	CTG
84	21.0	33.5	929	944
85	18.0	41.5	n.d.	638
86	4.9	12.0	n.d.	n.d.
87	17.5	17.0	n.d.	n.d.
88	2.3	n.d.	n.d.	n.d.
89	8.9	14.5	n.d.	n.d.
92	0.7	3.3	n.d.	38
95	0.7	5.5	n.d.	45
98	0.4	4.5	13	30.5
100	0.9	5.3	n.d.	23.5
101	2	7.0	82	142
105	0.8	6.2	n.d.	32.5
106	95	2530	n.d.	>3000
110	1.4	8.6	46	59.7
115	0.2	3.9	29	17.5
118	0.6	3.5	n.d.	101
120	0.3	4.8	n.d.	160
134	1.9	20.5	n.d.	450
135	58	100	n.d.	2850
141	0.3	3.9	43	36
143	2.0	16.7	104	171
144	2.3	18.5	n.d.	504
145	0.4	15.0	n.d.	154

Ornek	Biyokimyasal FGFR4 IC ₅₀ (nM)	Selüler BaF3 FGFR4 IC ₅₀ (nM)	HUH7 proliferasyonu (nM)	
			MBS	CTG
148	0.3	3.8	112	45.5
149	0.1	5.3	n.d.	77.5
150	1.2	5.8	n.d.	45.5
161	2.5	17.3	126	200
173	33	142	n.d.	1360
188	0.4	5.2	n.d.	59
193	5.9	52.0	n.d.	2775
196	n.d.	18.0	n.d.	150
197	1.2	19.1	n.d.	146
199	2.3	19.3	n.d.	n.d.
201	660	> 3000	n.d.	> 3000
202	175	741	n.d.	> 3000
205	0.6	4.2	14.0	17.8
216	120	113	> 1000	> 3000
220	96	94	n.d.	> 3000
222	< 4.8	41.3	n.d.	n.d.
225	5.7	76.5	n.d.	1001
226	2.5	11	n.d.	134
227	0.7	11	n.d.	104
228	0.6	6.2	n.d.	62
229	1.9	n.d.	n.d.	n.d.
234	1.1	55	n.d.	n.d.
236	8.2	1129	n.d.	n.d.

Ornek	Biyokimyasal FGFR4 IC ₅₀ (nM)	Selüler BaF3 FGFR4 IC ₅₀ (nM)	HUH7 proliferasyonu (nM)	
			MBS	CTG
237	1.9	19	n.d.	18.0
239	n.d.	19.6	n.d.	n.d.
240	< 0.1	11.1	n.d.	n.d.
242	2.6	27	n.d.	1775
245	n.d.	11.5	n.d.	103
249	2.5	8.7	53	222
250	6.7	14.5	n.d.	n.d.
251	n.d.	12.9	264	1335
252	3.0	20.7	52	395
253	n.d.	37	n.d.	n.d.
254	1.1	44.5	n.d.	1165
256	13.5	39.5	340	1359
257	12.0	17.5	656	n.d.
260	14.0	n.d.	n.d.	n.d.
261	12.5	35.5	n.d.	2540
262	8.8	34	n.d.	1635
263	0.2	11	n.d.	894
264	1.0	n.d.	n.d.	n.d.
265	3.5	87	n.d.	404
266	8.2	23	n.d.	193
267	1.2	16.7	n.d.	n.d.
n.d.: tayin edilmedi				

Aşağıdaki veriler, aykırı değerler olarak ölçüldü ve kabul edildi ve bu nedenle, yukarıdaki tabloya dâhil edilmedi:

Selüler BaF3 FGFR4 eseyindeki Örnek 66 için: 3000'den ve 3000 nM'den büyük IC₅₀ değerleri.

- 5 Örnek 236 için, selüler BaF3 FGFR4 eseyinde ölçülen ve yukarıdaki tabloda gösterilen IC₅₀ değerlerine ek olarak, 3000 nM'den büyük IC₅₀ değerleri, iki durumda ölçüldü. (S)-7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid
- 10 ve N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oksopirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid bileşikleri, 1 uM'den büyük bir IC₅₀ değeriyle yukarıda açıklanan biyokimyasal eseyde etkinlik gösterdi. Tercihen, (S)-7-formil-6-(hidroksimetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid ve N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oksopirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid, bu buluşun parçası değildir.

- 20 Aşağıdaki bileşikler, bu patent başvurusunda tarif edilen örneklere benzer şekilde hazırlandı ve FGFR4 inhibitör aktivitesi (aşağıda da gösterildiği üzere, yukarıda sırasıyla tarif edilen biyokimyasal FGFR4 ve/veya Selüler BaF3 FGFR4 eseylerinde Biyokimyasal IC₅₀ (nM) ve Selüler IC₅₀ (nM)) gösterdi:

- 25 N-(5-siyano-4-izobütoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; (UPLC-MS 6) t_R 0,78, ESI-MS 425.3, [M+H]⁺; Biyokimyasal IC₅₀: 100; Selüler IC₅₀: 2480; N-(5-siyano-4-(morfolin-2-ilmetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-

(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
(UPLC-MS 6) t_R 0.63, ESI-MS 453.4, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 350;

N-(5-siyano-4-etilpiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-
5 1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.02, ESI-MS 366.2, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 960;

N-(5-siyano-4-((2-hidroksietil)amino)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; (UPLC-MS 6)
 t_R 0.91, ESI-MS 417.2, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.0; Selüler IC_{50} :
10 5.5;

N-(5-siyano-4-etoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; (LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0.81 dakika, ESI-MS 478.3, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.3; Selüler IC_{50} : 6.9;

15 N-(5-siyano-4-(2,2-difloroetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0.79 dakika, ESI-MS 514.3, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.2; Selüler IC_{50} : 6.7;

N-(5-siyano-4-(2-floroetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0.75 dakika, ESI-MS 496.3, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 2.4; Selüler IC_{50} : 7.1;

N-(5-siyano-4-etilpiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS
25 (UPLC-MS 7) t_R 0.88, ESI-MS 462.2, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 8.9; Selüler IC_{50} : 22.5;

(S)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

- karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.96, ESI-MS 508.2, $[M+H]^+$;
 Biyokimyasal IC_{50} : 2.5; Selüler IC_{50} : 5.7;
 (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-
 formil-6-((3-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 5 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.95, ESI-MS 508.3, $[M+H]^+$;
 Biyokimyasal IC_{50} : 2.4; Selüler IC_{50} : 4.6;
 (S)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-
 6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 1.02, ESI-MS 481.4, $[M+H]^+$;
 10 Biyokimyasal IC_{50} : 4.0; Selüler IC_{50} : 12.1;
 (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-
 formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0.98 dakika, ESI-MS 480.4,
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.8; Selüler IC_{50} : 4.5;
 15 (S)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-
 formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.98 dakika, ESI-MS 480.4,
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.0; Selüler IC_{50} : 4.2;
 (S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((3-
 20 (dimetilamino)-2-okspiroolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-
 naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.72 dakika,
 ESI-MS 521.3, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.9; Selüler IC_{50} : 5.3;
 S)-N-(5-siyano-4-(2,2-difloroetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-
 hidroksi-2-okspiroolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 25 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) MeOH içinde hazırlanan numune:
 t_R 0.86 ve 0.91, ESI-MS 533.4, $[M+MeOH+H]^+$ ve 501.4, $[M+H]^+$;
 Biyokimyasal IC_{50} : 4.8; Selüler IC_{50} : 13.5;
 (R)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((3-

- (dimetilamino)-2-okspiroolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.73 dakika, ESI-MS 521.3, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.6; Selüler IC_{50} : 3.9;
- (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.01 dakika, ESI-MS 481.4, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.5; Selüler IC_{50} : 3.7;
- (R)-N-(5-siyano-4-(2,2-difloroetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroksi-2-okspiroolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0.91, ESI-MS 501.4, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 3.7; Selüler IC_{50} : 7.9;
- N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0.95, ESI-MS 467.4, $[M+H]^-$; Biyokimyasal IC_{50} : 2.1; Selüler IC_{50} : 5.0;
- d_3 -(R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-okspiroolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.02, ESI-MS 496.4, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.5; Selüler IC_{50} : 5.0;
- d_3 -(R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 1.00, ESI-MS 484.4, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.3; Selüler IC_{50} : 4.7;
- d_3 -N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okspiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.70, ESI-MS 510.3, $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.4; Selüler IC_{50} : 4.6;
- N-(5-siyano-4-(izopropilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-

(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

(UPLC-MS 6) t_R 0.93, 0.95 dakika; ESI-MS 395.1 $[M+H]^+$;

Biyokimyasal IC_{50} : 2.0; Selüler IC_{50} : 8.6;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-

5 metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.90 dakika; ESI-MS 466.2 $[M+H]^+$;

Biyokimyasal IC_{50} : 1.4; Selüler IC_{50} : 5.7;

N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroksimetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3)

10 t_R 0.99 dakika; ESI-MS 396.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 2.8; Selüler IC_{50} : 9.1;

N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-3-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.02 dakika; ESI-MS 492.1

15 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.7; Selüler IC_{50} : 17.0;

N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS

(UPLC-MS 6) t_R 0.88 dakika; ESI-MS 478.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 3.0; Selüler IC_{50} : 55.5;

20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-

metil-3-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.83 dakika; ESI-MS 507.3 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.3; Selüler IC_{50} : 7.1;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-

25 oksopirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.91 dakika; ESI-MS 478.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.1; Selüler IC_{50} : 3.6;

N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-oksopirolidin-1-

- il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS
(UPLC-MS 3) t_R 1.08 dakika; ESI-MS 463.1 $[M+H]^+$; Biyokimyasal
IC₅₀: 0.7; Selüler IC₅₀: 7.0;
- 5 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-
oksoooksazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.07 dakika; ESI-MS 465.2
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC₅₀: 1.3; Selüler IC₅₀: 5.6;
- 10 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((3-oksopiperazin-
1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS
(UPLC-MS 6) t_R 0.96 dakika ESI-MS 478.1 $[M+H]^+$; Biyokimyasal
IC₅₀: 1.6; Selüler IC₅₀: 23.5;
- 15 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-
metilpropionamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.96 dakika; ESI-MS 480.2
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC₅₀: 0.6; Selüler IC₅₀: 4.0;
- 20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-
metilizobütiramido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.04 dakika; ESI-MS 494.3
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC₅₀: 1.2; Selüler IC₅₀: 5.9;
- 25 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-
metilpropionamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.14 dakika; ESI-MS 465.3
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC₅₀: 0.9; Selüler IC₅₀: 18.5;
- N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-

- izopropilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.18 dakika; ESI-MS 479.3
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.1; Selüler IC_{50} : 13.2;
- 5 N-(4-(tert-bütilamino)-5-siyanopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-
 oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.90 dakika; ESI-MS 505.3
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.8; Selüler IC_{50} : 11.5;
- 10 N-(5-siyano-4-((2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-
 6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
 1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.68 dakika, ESI-MS
 521.3 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.9; Selüler IC_{50} : 4.8;
- 15 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((2-
 (dimetilamino)-N-metilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-
 naftiridin-1(2H)-karboksamid; (UPLC-MS 6) t_R 0.70 dakika, ESI-MS
 509.4 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.2; Selüler IC_{50} : 6.1;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((2-
 (dimetilamino)-N-etilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-
 naftiridin-1(2H)-karboksamid; (UPLC-MS 6) t_R 0.74 dakika, ESI-MS
 523.4 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.5; Selüler IC_{50} : 5.5;
- 20 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-
 etilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.95 dakika, ESI-MS 480.4
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.9; Selüler IC_{50} : 4.5;
- 25 N-(5-siyano-4-(etilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-
 etilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.76 dakika, ESI-MS 493.3
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.2; Selüler IC_{50} : 10.2;
- N-(5-siyano-4-(etilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-

- metilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.72 dakika, ESI-MS 479.3
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.2; Selüler IC_{50} : 3.6;
- 5 N-(5-siyano-4-(izopropilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-
 etilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.84 dakika, ESI-MS 507.3
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.8; Selüler IC_{50} : 10.4;
- 10 N-(5-siyano-4-(metilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-
 etilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.71 dakika, ESI-MS 479.2
 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 12.0; Selüler IC_{50} : 13.0;
- 15 N-(5-siyano-4-(metilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-
 metilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.64 dakika, ESI-MS 465.3
 $[M+H]^+$; Selüler IC_{50} : 11.3;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-
 formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-
 MS 4) t_R 1.12 dakika; ESI-MS 431.3 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.0;
 Selüler IC_{50} : 9.5;
- 20 (S)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-6-
 (diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 (UPLC-MS 4) t_R 1.12 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 431.3; ; Biyokimyasal
 IC_{50} : 19.5; Selüler IC_{50} : 58.0;
- N-(5-siyano-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoksi)piridin-2-il)-6-
 25 (diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
 LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.84 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 485.4;
 Biyokimyasal IC_{50} : 3.4; Selüler IC_{50} : 48.5;
- N-(4-kloro-5-siyanopiridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-

1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.26 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 392.2/394.2 ; Biyokimyasal IC_{50} : 57.0; Selüler IC_{50} : 223;

5 N-(5-siyano-4-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropoksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.88 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 487.3 ; Biyokimyasal IC_{50} : 3.1; Selüler IC_{50} : 40.3;

10 N-(5-siyano-4-(2,2,2-trifloroetoksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.22 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 456.2 ; Biyokimyasal IC_{50} : 110; Selüler IC_{50} : 165;

15 N-(5-siyano-4-izobütoksipiridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; (UPLC-MS 3) t_R 1.34 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 430.3 ; Biyokimyasal IC_{50} : 30.0; Selüler IC_{50} : 139;

N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.26 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 416.2 ; Biyokimyasal IC_{50} : 1.2; Selüler IC_{50} : 21.0;

20 N-(5-siyano-4-((2-metoksipropil)amino)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.17 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 445.2; Biyokimyasal IC_{50} : 1.1; Selüler IC_{50} : 18.8;

25 N-(5-siyano-4-(izopropilamino)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 4) t_R 1.23 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 415.2; Biyokimyasal IC_{50} : 1.3; Selüler IC_{50} : 20.3;

N-(5-siyano-4-((2-metoksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-6-

(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.24 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 459.3 ;
Biyokimyasal IC_{50} : 5.9; Selüler IC_{50} : 37.0;

5 N-(5-siyano-4-((1-metoksi-2-metilpropan-2-il)amino)piridin-2-il)-6-
(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.29 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 459.2 ;
Biyokimyasal IC_{50} : 4.3;

N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)pirimidin-2-il)-6-(diflorometil)-7-
formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-
10 MS 3) t_R 1.03 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 433.2 ; Biyokimyasal IC_{50} :
28.0;

N-(5-siyano-4-(morfolin-2-ilmetoksi)piridin-2-il)-6-(diflorometil)-7-
formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-
MS 3) t_R 0.82 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 473.3; Selüler IC_{50} : 10.8;

15 N-(5-siyano-4-((2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-6-
(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.10 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 445.3;
Biyokimyasal IC_{50} : 1.6; Selüler IC_{50} : 10.3;

d_3 -(R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-6-
20 (diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.19 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 449;
Biyokimyasal IC_{50} : 0.1; Selüler IC_{50} : 9.7;

(R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-6-
(diflorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
25 LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.17 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 445;
Biyokimyasal IC_{50} : 1.2; Selüler IC_{50} : 19.0;

N-(5-siyano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-7-
formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

- karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.64 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 521.3; Biyokimyasal IC_{50} : 2.6; Selüler IC_{50} : 21.0;
- N-(5-siyano-4-izobütoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 5 LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.17 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 465.3; Biyokimyasal IC_{50} : 1.3; Selüler IC_{50} : 6.0;
- d_3 -(R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 7) t_R 0.98, ESI-MS 512.4, $[M+H]^+$;
- 10 Biyokimyasal IC_{50} : 0.2; Selüler IC_{50} : 3.7;
- N-(5-siyano-4-((2-metoksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.03 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 494.3; Biyokimyasal IC_{50} : 0.7; Selüler IC_{50} : 4.9;
- 15 (S)-N-(5-siyano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.92 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 479.3; Biyokimyasal IC_{50} : 0.4;
- N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 20 LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.07 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 451.3; Biyokimyasal IC_{50} : 1.5;
- N-(5-siyano-4-(izopropilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;
- 25 LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.00 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 450.3; Biyokimyasal IC_{50} : 0.4; Selüler IC_{50} : 2.5;
- N-(5-siyano-4-(2,2,2-trifloroetoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.05 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 491.2;
Biyokimyasal IC_{50} : 0.5;

N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

5 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.97 dakika; MS m/z $[M+H]^+$
480.3; Biyokimyasal IC_{50} : 0.8;

N-(5-siyano-4-((2-hidroksi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-
((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

10 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.85 dakika; MS m/z $[M+H]^+$
480.3 ; Biyokimyasal IC_{50} : 1.6;

N-(5-siyano-4-((2-hidroksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-
metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.74 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 452;
Biyokimyasal IC_{50} : 0.5; Selüler IC_{50} : 8.1;

15 N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((3-
(dimetilamino)pirolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.67 dakika; MS m/z
 $[M+H]^+$ 507.4; Biyokimyasal IC_{50} : 0.5; Selüler IC_{50} : 63.0;

20 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-(pirolidin-1-
ilmetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-
MS 3) t_R 0.83 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 449; Biyokimyasal IC_{50} : 26.4;
Selüler IC_{50} : 854;

N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-
metilmetilsülfonamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

25 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.13 dakika; MS m/z $[M+H]^+$
487.2; Biyokimyasal IC_{50} : 0.8; Selüler IC_{50} : 23.0;

N-(5-siyano-4-metoksipiridin-2-il)-6-((2,2-dimetilpirolidin-1-
il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid;

- LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.77 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 449; Biyokimyasal IC_{50} : 440; Selüler IC_{50} : > 3000;
- N-(5-siyano-4-metoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
- 5 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.73 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 464; Biyokimyasal IC_{50} : 4.8; Selüler IC_{50} : 10.2;
- (S)-N-(5-siyano-4-(2-metoksipropoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
- 10 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.83 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 522; Biyokimyasal IC_{50} : 2.2; Selüler IC_{50} : 10.8;
- N-(5-siyano-4-metoksipirimidin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
- karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.62 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 465; Biyokimyasal IC_{50} : 49.0; Selüler IC_{50} : 75.0;
- 15 N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.81 dakika; MS m/z $[M+H]^+$ 478; Biyokimyasal IC_{50} : 2.1; Selüler IC_{50} : 9.9;
- (S)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-
- 20 formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.77 dakika, ESI-MS 521.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 2.4; Selüler IC_{50} : 5.7;
- N-(5-siyano-4-(etilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
- 25 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.72 dakika, ESI-MS 477.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 3.4; Selüler IC_{50} : 12.0;
- (S)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-

- 1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.81, ESI-MS 522.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 3.5; Selüler IC_{50} : 13.9;
- (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.80 dakika, ESI-MS 521.3 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.5; Selüler IC_{50} : 5.0;
- (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-okso-pirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.01 dakika, ESI-MS 493.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.3; Selüler IC_{50} : 2.3;
- (S)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-okso-pirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.01, ESI-MS 493.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 4.6; Selüler IC_{50} : 7.6;
- (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-okso-pirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.97 dakika, ESI-MS 492.3 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.6; Selüler IC_{50} : 4.8;
- (S)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-okso-pirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.97 dakika, ESI-MS 492.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 1.9; Selüler IC_{50} : 4.9;
- (S)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-6-((4-(dimetilamino)-2-okso-pirolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.81 dakika, ESI-MS 506.3 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.2; Selüler IC_{50} : 11.1;
- N-(5-siyano-4-(metilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-

- karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.62/0.67 (çift pik), ESI-MS 463.3 $[M+H]^+$; Selüler IC_{50} : 3.7;
- (R)-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-6-((4-(dimetilamino)-2-oksopirolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
- 5 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.83 dakika, ESI-MS 506.3 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.3; Selüler IC_{50} : 6.7;
- 7-formil-N-(4-metoksi-5-(triflorometil)piridin-2-il)-6-((2-oksopirolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
- karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.13, ESI-MS 478.2 $[M+H]^+$;
- 10 Biyokimyasal IC_{50} : 46.5; Selüler IC_{50} : 138;
- (R)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((4-(dimetilamino)-2-oksopirolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.67, ESI-MS 521.3 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.2; Selüler IC_{50} : 6.1;
- 15 7-formil-N-(4-metoksi-5-(triflorometil)piridin-2-il)-6-((4-metil-2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
- karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.92, ESI-MS 507.3 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 89.5;
- N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-3,4-dihidro-
- 20 1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.23, ESI-MS 380.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.9; Selüler IC_{50} : 328;
- (S)-N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((4-(dimetilamino)-2-oksopirolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.67 dakika,
- 25 ESI-MS 521.3 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 0.6; Selüler IC_{50} : 5.8;
- (R)-6-bromo-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.27, ESI-MS 458.2/460.2 $[M+H]^+$; Biyokimyasal IC_{50} : 21.0;

Selüler IC₅₀: 168;

(S)-6-bromo-N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 1.27, ESI-MS 458.2/460.2 [M+H]⁺; Biyokimyasal IC₅₀: 3.3; Selüler

5 IC₅₀: 95.5;

d₃-(R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.96, ESI-MS 483.4, [M+H]⁺; Biyokimyasal IC₅₀: 0.1; Selüler IC₅₀: 3.7;

10 N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oksomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.84 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H),
15 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 5H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H); Biyokimyasal IC₅₀: 0.7; Selüler IC₅₀: 7.8;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((4-etil-2-okso piperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.72, ESI-MS 521.3, [M+H]⁺;

20 Biyokimyasal IC₅₀: 1.6; Selüler IC₅₀: 9.8;

7-formil-N-(4-((2-metoksietil)amino)-5-(triflorometil)piridin-2-il)-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 6) t_R 0.94 dakika, ESI-MS 509.5, [M+H]⁺; Biyokimyasal IC₅₀: 2.3; Selüler IC₅₀: 11.5;

25 6-bromo-N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), başlıkta atıf yapılan bileşikten (majör) ve hidrattan (minör), 13,96 ve 13,43 ppm'deki sinyallerin entegrasyonu ile tespit

edilen 3:2 oranında oluşan, kısmen üst üste binen bir karışıma işaret etti. δ 13.96 ve 13.43 (s, 1H), 10.10 (s, 0.6H), 8.62 ve 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 0.6H), 7.96 (s, 0.4H), 7.95 (s, 0.6H), 7.87 (s, 0.4H), 6.36 ve 6.05 (s, br, 1H), 4.36 ve 4.35 (s, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 1.2H), 2.87 - 2.83 (m, 0.8H), 1.99 - 1.91 (m, 2H); Biyokimyasal IC₅₀: 0.2; Selüler IC₅₀: 8.9;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-4-hidroksi-6-((4-metil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.48 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.98 (t, br, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.93 (d, 2H), 4.76 - 4.61 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 3H), 3.55 - 3.36 (m, 4H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H); Biyokimyasal IC₅₀: 1.8; Selüler IC₅₀: 51.3;

N-(5-siyano-4-(izopropilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilasetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.46 - 13.52 (m, 1 H), 10.05 - 10.09 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 2 H), 6.63 - 6.76 (m, 1 H), 4.80 - 5.09 (m, 2 H), 3.91 - 4.02 (m, 2 H), 3.71 - 3.83 (m, 1 H), 3.05 - 3.23 (m, 3 H), 2.77 - 3.05 (m, 4 H), 2.07 - 2.28 (m, 6 H), 1.94 (quin, 2 H), 1.25 (d, 5 H); Biyokimyasal IC₅₀: 0.6; Selüler IC₅₀: 11.5;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-((3,3-dimetil-2-okso-piperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.48 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.29 (d, 5H), 2.97

- 2.92 (m, 4H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 1.97 - 1.92 (m, 2H), 1.26 (s, 6H);
Biyokimyasal IC₅₀: 0.1; Selüler IC₅₀: 5.9.

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2,2,4-trimetil-6-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
5 karboksamid; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.52 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.39 (q, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.18 (s, 6H); Biyokimyasal IC₅₀: 1.4; Selüler IC₅₀: 11.0;

10 N-(5-siyano-4-(2-metoksietoksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oksopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid trifloroasetat; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.71, ESI-MS 494.2, [M+H]⁺; Biyokimyasal IC₅₀: 4.6; Selüler IC₅₀: 56.0;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-6-(2,4-dimetilthiazol-5-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
15 karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 1.04 dakika, ESI-MS 492.2 [M+H]⁺; Biyokimyasal IC₅₀: 9.5; Selüler IC₅₀: 21.0;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(piridin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-
20 MS 3) t_R 0.87 dakika, ESI-MS 458.2 [M+H]⁺; Biyokimyasal IC₅₀: 3.1; Selüler IC₅₀: 14.5;

N-(5-siyano-4-((2-metoksietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; LCMS (UPLC-MS 3) t_R 0.74 dakika, ESI-MS 461.1 [M+H]⁺; Selüler
25 IC₅₀: 50.3;

Aşağıdaki veriler, aykırı veriler olarak ölçüldü ve kabul edildi ve bu nedenle, yukarıdaki listeye dâhil edilmedi:

- Selüler BaF₃ FGFR4 eseyindeki (R)-N-(5-siyano-4-((1-metoksipropan-2-il)oksi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilasetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; 174 nM IC₅₀ değeri.
- 5 • Selüler BaF₃ FGFR4 eseyindeki N-(5-siyano-4-izopropoksipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilpropiyonamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-karboksamid; 3000 nM'den büyük IC₅₀ değeri.

10 **Karşılaştırma verileri**

FGFR1 (407-822), FGFR2 (406-821) ve FGFR3 (411-806) için in vitro biyokimyasal eseyler, yukarı tarif edilen FGFR4 için in vitro biyokimyasal eseye benzer şekilde, kinaz domainlerinin belirtilen alikotları kullanılarak yapıldı. Aşağıdaki örneklerin hepsi, 15 biyokimyasal FGFR1, FGFR2 ve FGFR3 eseylerinde 10000 nM'den büyük IC₅₀ değerleri ortaya koydu: 1; 3; 8; 12; 13; 14; 19; 23; 38; 39; 48; 49; 50; 54; 55; 56; 62; 63; 64; 78; 79; 80; 82; 83; 84; 85; 87; 95; 98; 101; 110; 134; 141; 143; 148; 149; 150; 161; 197; 201; 202; 205; 20 216; 228; 234; 237; 249; 252; 261 ve 265. Yukarıda sunulan tabloda ve karşılaştırma verilerinde gösterildiği üzere, bu buluşa konu olan bileşikler, potent selektif FGFR4 inhibitörleridir.

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 2009009173 A [0005]
- WO 2007136893 A [0005]
- WO 2012138975 A [0005]
- WO 2010026291 A [0005]
- WO 2008052798 A [0005]
- WO 2010004204 A [0005]
- WO 2014144737 A [0005]
- WO 2014011900 A [0005]
- WO 2004078163 A [0071]

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

10

- **ORNITZ.** Novartis Found Symp, vol. 232, 63-76 [0002]
- **NOVARTIS FOUND SYMP**, 2001, vol. 76-80, 272-82 [0002]
- **ULLRICH ; SCHLESSINGER.** Cell, 1990, vol. 61, 203 [0003]
- **JOHNSON ; WILLIAMS.** Adv. Cancer Res., 1992, vol. 60, 1-41 [0003]
- PLoS One, 2012, vol. 7, 36713 [0004]
- Int. J. Cancer, 1993, vol. 54, 378-382 [0004]
- Oncogene, 2010, vol. 29, 1543-1552 [0004]
- Cancer Res, 2010, vol. 70, 802-812 [0004]
- Cancer Res, 2011, vol. 71, 4550-4561 [0004]
- Clin Cancer Res, 2004, vol. 10, 6169-6178 [0004]
- Cancer Res, 2013, vol. 73, 2551-2562 [0004]
- Clin Cancer Res, 2012, vol. 18, 3780-3790 [0004]
- J. Clin. Invest., 2009, vol. 119, 3395-3407 [0004]
- Ann Surg Oncol, 2010, vol. 17, 3354-61 [0004]
- Cancer, 2011, vol. 117, 5304-13 [0004]
- Clin Cancer Res, 2013, vol. 19, 809-820 [0004]
- PNAS, 2013, vol. 110, 12426-12431 [0004]
- Oncogene, 2008, vol. 27, 85-97 [0004]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Printing Company, 1990, 1289-1329 [0071]
- J. Org. Chem., 2004, vol. 69 (6), 1959-1966 [0135] [0136]