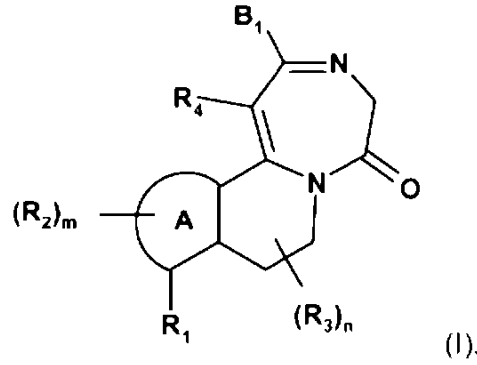


ÖZET**KIRILGAN X SENDROMU, PARKİNSON VEYA REFLU HASTALIĞININ
TEDAVİSİNDE FAYDALI DİAZEPİNON TÜREVLERİ**

Buluş, diazepinon türevleri, bunların hazırlanması, diazepinon türevlerinin ilaç olarak
5 kullanılması ve bunları ihtiva eden ilaçlar ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. I formülüne sahip bir bileşik



veya bir tuzu olup, burada

- 5 A aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir kaynaşmış beş- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir;
- R₁ halojen; siyano; nitro; hidroksi; amino; -C(O)H; -C(O)NH₂; -X₁R₅; veya -X₂-B₂'dir;
- 10 X₁ bağ; karbonil; oksijen; kükürt; -S(O)-; -S(O)₂-; C₁₋₄alkil ile yer değiştirmiş olabilen amino; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; ve -NHC(O)NH- arasından seçilir;
- 15 R₅ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil'dir;
- 20 X₂ bağ veya C-1-3alkilen'dir, ki burada C₁₋₃alkilen'in bir karbon atomu şunlar arasından seçilecek bir grup ile yer değiştirmiş olabilir: karbonil; oksijen; kükürt; -S(O)-; -S(O)₂-; C₁₋₄alkil ile yer değiştirmiş olabilen amino; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; ve -NHC(O)NH-;
- 25 B₂ aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından

seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_6 ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R_6 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R_6 birlikte oksodur;

m eşittir 0, 1, 2, 3 veya 4;

her bir R_2 bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksi, amino, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} hidroksialkil; C_{1-4} aminoalkil; C_{1-4} alkilamino- C_{1-4} alkil; di-(C_{1-4} alkil)amino- C_{1-4} alkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil; C_{2-4} alkenil; C_{2-4} halojenalkenil; C_{2-4} alkinil; C_{2-4} halojenalkinil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi; C_{1-4} alkil-amino; di-(C_{1-4} alkil)amino veya C_{3-6} sikloalkil'dir, ki burada C_{3-6} sikloalkil'in bir karbon atomu bir oksijen atomu ile yer değiştirmiş olabilir ve burada C_{3-6} sikloalkil halka sistemine doğrudan veya bir C_{1-2} alkilen veya bir oksijen aracılığıyla bağlanabilir;

n eşittir 0, 1, 2, 3 veya 4;

her bir R_3 bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksi, amino, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} hidroksialkil; C_{1-4} aminoalkil; C_{1-4} alkilamino- C_{1-4} alkil; di-(C_{1-4} alkil)amino- C_{1-4} alkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil; C_{2-4} alkenil; C_{2-4} halojenalkenil; C_{2-4} alkinil; C_{2-4} halojenalkinil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi; C_{1-4} alkil-amino; di-(C_{1-4} alkil)amino veya C_{3-6} sikloalkil'dir, ki burada C_{3-6} sikloalkil'in bir karbon atomu bir oksijen atomu ile yer değiştirmiş olabilir ve burada C_{3-6} sikloalkil halka sistemine doğrudan veya bir C_{1-2} alkilen veya bir oksijen aracılığıyla bağlanabilir;

R_4 hidrojen, halojen, siyano, hidroksi, amino, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} hidroksialkil; C_{1-4} aminoalkil; C_{1-4} alkilamino- C_{1-4} alkil; di-(C_{1-4} alkil)amino- C_{1-4} alkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil; C_{2-4} alkenil; C_{2-4} halojenalkenil; C_{2-4} alkinil; C_{2-4} halojenalkinil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi; C_{1-4} alkil-amino; di-(C_{1-4} alkil)amino veya C_{3-6} sikloalkil'dir, ki burada C_{3-6} sikloalkil'in bir karbon atomu bir oksijen atomu ile yer değiştirmiş olabilir ve burada C_{3-6} sikloalkil halka sistemine doğrudan veya bir C_{1-2} alkilen veya bir oksijen aracılığıyla bağlanabilir;

B_1 bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva edebilir, ki burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_7 ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R_7 bağımsız şekilde

halojen, siyano, hidroksi, amino,

C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil;
di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil;

C₂₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₂₋₄alkinil; C₂₋₄halojenalkinil;

5 C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi C₁₋₄halojenalkoksi;

C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino;

C₁₋₄alkoksikarbonil;

veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve
10 azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir
üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir veya
birden fazla kez R₈ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₈ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₈ birlikte oksodur;

15 bitişik halka atomlarındaki iki R₇ atomu söz konusu halka atomları ile birlikte bir
kaynaşmış beş- ila yedi- elemanlı monosiklik doymamış aromatik-olmayan halka
sistemi oluşturur, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4
heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₉ ile
yer değiştirmiş olabilir;

20 her bir R₉ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₉ birlikte oksodur.

2. İstem 1'e göre I formülüne sahip bir bileşik, veya bir tuzu olup, burada A fenildir.

3. İstemler 1 veya 2'den herhangi birine göre I formülüne sahip bir bileşik, veya bir
25 tuzu olup, burada R₁ -X₂-B₂'dir, burada X₂ bağ olarak seçilir; B₂ bir veya birden
fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilen C₃₋₆sikloalkil'dir;

veya B₂ azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva
edebilen bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, burada halka sistemi
bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde

30 halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir.

4. İstemler 1-3'ten herhangi birine göre I formülüne sahip bir bileşik, veya bir tuzu olup, burada
m eşittir 0, 1 veya 2;
her bir R₂ bağımsız şekilde halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄halojenalkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir;
n eşittir 0; ve
R₄ hidrojenidir.
5. İstemler 1-4'ten herhangi birine göre I formülüne sahip bileşik, veya bir tuzu olup, burada B₁ bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva eder, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir; ve burada her bir R₇ bağımsız şekilde halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksi, C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir.
6. İstem 1'e göre I formülüne sahip bir bileşik, veya bir tuzu olup, burada
A fenildir;
R₁ -X₂-B₂'dir, burada X₂ bağ olarak seçilir;
B₂ bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilen C₃₋₆sikloalkil'dir; veya B₂ azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;
her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; m eşittir 0, 1 veya 2;
her bir R₂ bağımsız şekilde halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄halojenalkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir; n eşittir 0, 1 veya 2;
her bir R₃ bağımsız şekilde halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄halojenalkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir;
R₄ hidrojen, halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄halojenalkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir;
B₁ bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva eder, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir;
ve burada her bir R₇ bağımsız şekilde halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksi, C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir.

7. İstem 1'e göre I formülüne sahip bileşik olup, söz konusu bileşik aşağıdakilerden oluşan grup içerisinde seçilir:

- 5 9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 9-kloro-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 9-kloro-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 2-(tiyofen-2-il)-9-(triflorometil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 9-metoksi-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 9-kloro-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 9-metoksi-2-(5-metilfuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 9-metoksi-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 9-metoksi-2-(6-metoksipiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 2-(2-etilpiridin-4-il)-9-metoksi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 9-metoksi-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 9-metoksi-2-(3-(2-metoksietoksi)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30 10-kloro-9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 11-kloro-9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 2-(3-etoksifenil)-9-metoksi-7-metil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 9-metoksi-2-(3-(triflorometil)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 9-metoksi-2-(4-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(5-metoksi-2-metilfenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 9-floro-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-bromo-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-9-metoksi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 2-(2-metoksipiridin-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(5-metilfuran-2-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 9-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(furan-2-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-bromo-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 9-iyodo-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-iyodo-2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30 9-iyodo-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-iyodo-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(furan-3-il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 9-iyodo-2-(1-isopropil-1 H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-iyodo-2-(1-metil-1 H-imidazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 9-metoksi-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-7-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-etil-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 9-etinil-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5-okso-2-(tiyofen-2-il)-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-9-karbonitril;
- 2-(1 -metil-1 H-pirazol-3-il)-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-9- karbonitril;
- 15 2-(3-metoksifenil)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-(1H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-((dimetilamino)metil)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 9-((2-metoksietoksi)metil)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(hidroksimetil)-2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;
- 25 9-(hidroksimetil)-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;
- 9-(1-metoksietil)-2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;
- 9-asetil-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30 2-(3-metoksifenil)-9-fenil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(2-metoksipiridin-4-il)-9-(piridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 2-(furan-3-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(2-metoksipiridin-4-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(3-floropiridin-4-il)-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 2-(1-metil-1 H-imidazol-4-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;
- 2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-9-(2-metilpiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-metoksifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on,
- 15 (R) -2-(3-metoksifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (S) -2-(3-metoksifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(6-okso-1,6-dihidropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 9,10-dimetoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-metoksi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-kloro-2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)- on;
- 9-iyodo-2-(4-(triflorometil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;
- 30 1- (9-iyodo-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2-il)-1 H-imidazol-4- karbonitril;
- 2- (4-(hidroksimetil)-1H-imidazol-1-il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;

metil 1-(9-iyodo-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2-il)-1 H-imidazol- 4-karboksilat;

2-(2,4-dimetil-1 H-imidazol-1-il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

5 etil 1-(9-iyodo-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2-il)-1H-imidazol- 4-karboksilat;

2-(4-siklobutil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(1 H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;

10 2-(4-siklobutil-1 H-imidazol-1 -il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin- 5(4H)-on;

2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;

15 2-(4-isopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;

2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(oksazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;

20 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(furan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

2-(4-(2-metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(5-metil-tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

25 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;

2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;

30 2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;

9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;

- 2-(4-kloro-1 H-imidazol-1-il)-9-(5-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-
[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-(2-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(4-(metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-9-vinil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin- 5(4H)-on;
- 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(4-florofenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin- 5(4H)-on;
- 10 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(4-metiloksazol-2-il)-7,8-dihidro-
[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(5-metiloksazol-2-il)-7,8-dihidro-
[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(oksazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 9-etil-2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-5(4H)- on;
- 20 9-siklobutil-2-(4-(metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-
[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklobutil-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(3-(metoksietil)-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-
[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 4-(6-floropiridin-3-il)-1H-(4-isopropil-1 H-imidazol-1-il)-5,6-dihidro-
[1,4]diazepino[1,7- h][1,7]naftiridin-8(9H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-
[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2,6-difloropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(isoksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-etil-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-metilisotiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(oksazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 2-(4-etinil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(2-floropiridin-3-il)-2-(4-(oksazol-2-il)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-1-metil-9-(3-metilisoksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(oksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (R) -2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30 (S) -2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(tert-butil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;

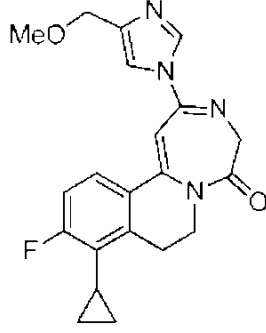
- (R) -2-(4-(tert-butil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (S) -2-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-florosiklobutil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(3-florooksetan-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroksietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin- 5(4H)-on;
- (R) -2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroksietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (S) -2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(1-hidroksietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 9-asetil-2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)- on;
- 9-asetil-2-(4-siklobutil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)- on;
- 20 2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (R) -2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (S) -2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 9-(siklopent-1-en-1 -il)-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30 (S)-9-siklopropil-2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (R)-9-siklopropil-2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 2-(4-siklobutil-1 H-imidazol-1-il)-9-propionil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on; ve
- 9-(tert-butil)-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(3-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(3-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiltiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 2-(3-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(2-metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 2-(4-(etoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(4-metiltiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(etoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(4-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-10-floro-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(3-(triflorometil)-1 H-pirazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(6-hidroksipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(6-metoksipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(2-floropirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(2-floropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-siklobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 9-siklopropil-12-floro-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (R)-9-siklopropil-12-floro-2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-11-floro-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 9-siklopropil-2-(4-(diflorometil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9- siklopropil-2-(4-(florometil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (R)-9-siklopropil-10-floro-2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 10- floro-9-(6-floropiridin-3-il)-2-(3-metil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9- siklopropil-10-floro-2-(3-(metoksimetil)-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-10-floro-9-(2-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10- floro-9-(2-floropiridin-3-il)-2-(3-metil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10-floro-9-(2-floropiridin-3-il)-2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-(1-metoksisiklopropil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin- 5(4H)-on;

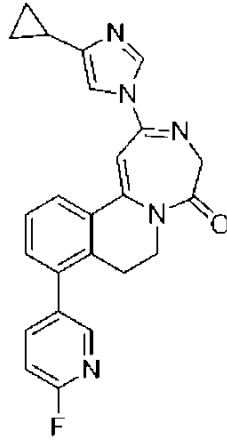
- 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-(3-hidroksioksetan-3-il)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(4-siklobutil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- 10 9-siklopropil-2-(3-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- (R)-9-siklopropil-2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- 15 9-siklopropil-2-(4-(diflorometil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(oksazol-5-il)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(isoksazol-5-il)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 9-siklopropil-2-(3-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-metoksi-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on;
- 25 9-siklopropil-2-(4-(triflorometil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(piridin-4-il)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(hidroksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on ;
- 30 9-siklopropil-2-(4-(1-hidroksisiklopropil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(2-hidroksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 9-siklopropil-2-(4-(1-hidroksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 9-siklopropil-2-(4-(siklopropil(hidroksi)metil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 5 9-siklopropil-2-(4-((triflorometoksi)metil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 metil 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-9-karboksilat;
 10 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(5-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(4-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
 15 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(5-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
 9-(5-floropirazin-2-il)-2-(3-metil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
 20 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(5-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(6-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on;
 25 9-isopropoksi-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
 veya bu bileşiklerin tuzları.
8. İstem 1'e göre bir bileşik olup, aşağıdaki formüle sahip 9-siklopropil-10-floro-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on
- 30



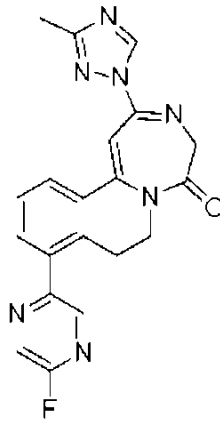
; veya tuzudur.

9. İstem 1'e göre bir bileşik olup, aşağıdaki formüle sahip 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on



; veya tuzudur.

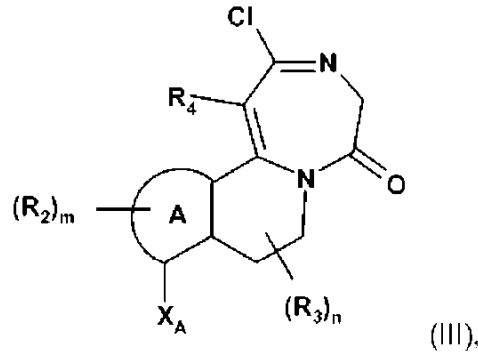
10. İstem 1'e göre bir bileşik olup, aşağıdaki formüle sahip 9-(5-floropirazin-2-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on



; veya tuzudur.

11. Terapötik olarak etkin miktarda İstemler 1 ila 10'dan herhangi birine göre bir bileşik, veya bir tuzu, ve bir veya birden fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ihtiva eden bir farmasötik bileşim.

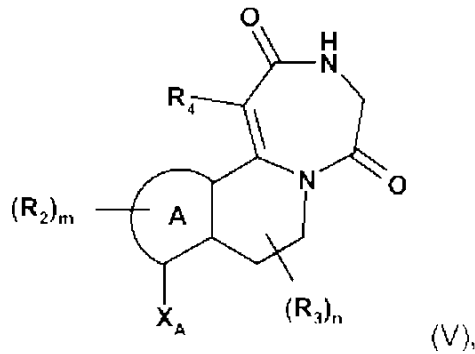
12. Terapötik olarak etkin miktarda İstemler 1 ila 10'dan herhangi birine göre bir bileşik, veya bir tuzu, ve bir veya birden fazla terapötik olarak aktif ajan ihtiva eden bir bileşim.
13. İstemler 1 ila 10'dan herhangi birine göre bir bileşik, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir ilaç olarak kullanılması.
14. İstemler 1 ila 10'dan herhangi birine göre bir bileşik, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, PD-LID, kırılğan X sendromu, obsesif kompulsif bozukluk ve madde-bağılantılı bozukluklar arasından seçilecek bozuklukların önlenmesi, tedavisi veya ilerlemesinin geciktirilmesinde kullanılması.
15. III formülüne sahip bir bileşik



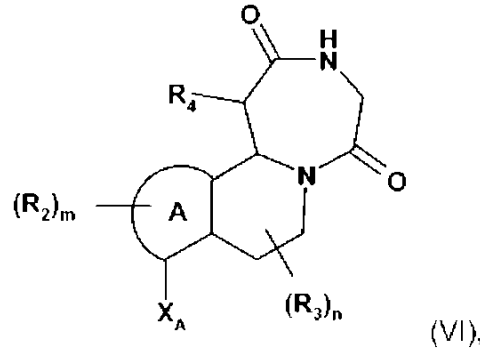
veya bir tuzu, burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ istem 1'de tanımlandıkları gibidir, ve X_A

halojendir; veya

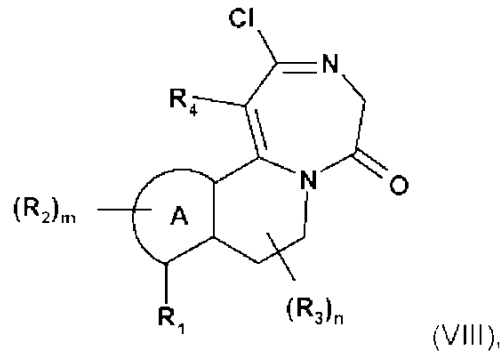
V formülüne sahip bir bileşik



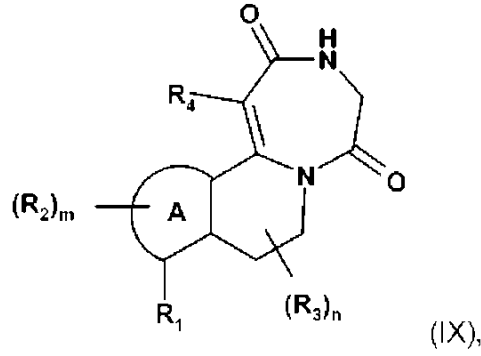
veya bir tuzu, burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ istem 1'de tanımlandıkları gibidir, ve X_A halojendir; veya VI formülüne sahip bir bileşik



veya bir tuzu, burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ istem 1'de tanımlandıkları gibidir, ve X_A halojendir; veya VIII formülüne sahip bir bileşik



- 5 veya bir tuzu, burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ istem 1'de tanımlandıkları gibidir, ve
- R₁ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi- C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda
- 10 olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva
- 15 edebilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur; veya IX
- 20 formülüne sahip bir bileşik



veya bir tuzu, burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ istem 1'de tanımlandıkları gibidir, ve R₁ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi- C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur.

TARİFNAME

KIRILGAN X SENDROMU, PARKİNSON VEYA REFLU HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE FAYDALI DİAZEPİNON TÜREVLERİ

Buluş diazepinon türevleri, bunların hazırlanması, diazepinon türevlerinin ilaç olarak kullanılması ve bunları ihtiva eden ilaçlar ile ilgilidir.

Bazı mGluR5 antagonistleri ör. W02003047581'de tarif edilmiştir.

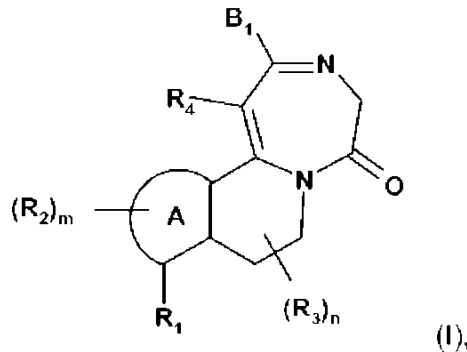
US3853851'de 5-(okso, tiyo veya imino)-7,8-dihidro[1,4]diazepino[7.1a] isokuinolinler ve nöroleptik ajanlar olarak kullanılmaları tarif edilmiştir.

mGluR5 antagonistlerinin çeşitli hastalıkların, özellikle kırılğan X sendromu (FXS), L-Parkinson hastalığında dopa indüklemeli diskineziler (PD-LID) ve Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığının (GERD) tedavisinde faydalı oldukları kabul edilir.

İyi ilaç adayları olan yeni mGluR5 antagonistleri temin edilmesine ihtiyaç vardır. Özellikle, tercih edilen bileşikler mGluR5'e potent şekilde bağlanırken diğer mGluR'lere karşı düşük afinite göstermelidir. Plazma proteinlerine düşük bağlanma göstermeleri gerekir. Gastrointestinal sistemden iyi absorbe edilmeleri, yeterli metabolik kararlılığa sahip olmaları ve uygun farmakokinetik özelliklere sahip olmaları gerekir. Toksik olmamaları ve az sayıda tan-etki göstermeleri gerekir. Ayrıca, ideal ilaç adayı kararlı, higroskopik-olmayan ve kolayca formüle edilir bir fiziksel formda olmalıdır.

Buluş bileşikleri mGluR5 antagonistleridir ve dolayısıyla çok çeşitli bozuklukların, özellikle FXS, PD-LID ve GERD'nin tedavisinde potansiyel olarak faydalıdır.

Bir birinci yöne göre, buluş I formülüne sahip bir bileşik



veya bir tuzu ile ilgilidir, ki burada

A bir kaynaşmış beş- ile yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir, ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva edebilir;

R₁ halojen; siyano; nitro; hidroksi; amino; -C(O)H; -C(O)NH₂; -X_r-R₅; veya -X₂-B₂'dir;

- 5 X₁ şunlar arasından seçilir: bağ; karbonil; oksijen; kükürt; -S(O)-; -S(O)₂-; C₁₋₄alkil ile yer değiştirmiş olabilen amino; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; ve -NHC(O)NH-;

- 10 R₅ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil;

C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil'dir;

- 15 X₂ şunlar arasından seçilir: bağ veya C₁₋₃alkilen, ki burada C₁₋₃alkilen'in bir karbon atomu şunlar arasından seçilecek bir grup ile yer değiştirmiş olabilir: karbonil; oksijen; kükürt; -S(O)-; -S(O)₂-; C₁₋₄alkil ile yer değiştirmiş olabilen amino; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; ve -NHC(O)NH-;

- 20 B₂ bir üç- ile yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur;

- 25 m eşittir 0, 1, 2, 3 veya 4;

- her bir R₂ bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksi, amino, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₁₋₄alkinil; C₁₋₄halojenalkinil; C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄halojenalkoksi; C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino veya C₃₋₆sikloalkil'dir, ki burada C₃₋₆sikloalkil'in bir karbon atomu bir oksijen atomu ile yer değiştirmiş olabilir ve burada C₃₋₆sikloalkil halka sistemine doğrudan veya bir C₁₋₂alkilen veya bir oksijen aracılığıyla bağlanabilir;

n eşittir 0, 1, 2, 3 veya 4;

her bir R₃ bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksi, amino, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil; C₂₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₁₋₄alkinil; C₁₋₄halojenalkinil; C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄halojenalkoksi; C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino veya C₃₋₆sikloalkil'dir, ki burada C₃₋₆sikloalkil'in bir karbon atomu bir oksijen atomu ile yer değiştirmiş olabilir ve burada C₃₋₆sikloalkil halka sistemine doğrudan veya bir C₁₋₂alkilen veya bir oksijen aracılığıyla bağlanabilir;

R₄ hidrojen, halojen, siyano, hidroksi, amino, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil; C₂₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₁₋₄alkinil; C₁₋₄halojenalkinil; C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄halojenalkoksi; C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino veya C₃₋₆sikloalkil'dir, ki burada C₃₋₆sikloalkil'in bir karbon atomu bir oksijen atomu ile yer değiştirmiş olabilir ve burada C₃₋₆sikloalkil halka sistemine doğrudan veya bir C₁₋₂alkilen veya bir oksijen aracılığıyla bağlanabilir;

B₁ bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₇ bağımsız şekilde

halojen, siyano, hidroksi, amino,

C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil;

C₂₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₂₋₄alkinil; C₂₋₄halojenalkinil;

C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi C₁₋₄halojenalkoksi;

C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino;

C₁₋₄alkilkarbonil;

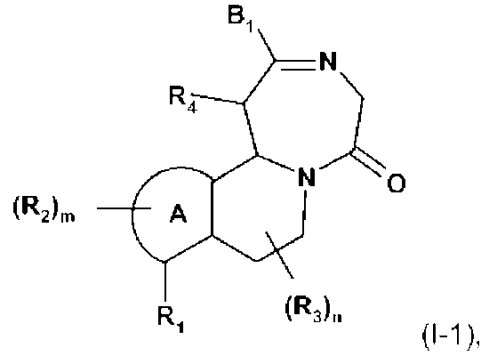
veya bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, bu sistem aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez

R₈ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R_8 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R_8 birlikte oksodur; bitişik halka atomlarındaki iki R_7 söz konusu halka atomları ile birlikte bir kaynaşmış beş- ila yedi- elemanlı monosiklik doymamış aromatik-olmayan halka sistemi oluşturur, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_9 ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R_9 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R_9 birlikte oksodur.

Bir başka yöne göre, buluş I-1 formülüne sahip bir bileşik



veya bir tuzu ile ilgilidir, ki burada

A bir kaynaşmış beş- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir;

R_1 halojen; siyano; nitro; hidroksi; amino; $-C(O)H$; $-C(O)NH_2$; $-X_1R_5$; veya $-X_2-B_2$ 'dir;

X_1 şunlar arasından seçilir: bağ; karbonil; oksijen; kükürt; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; C_{1-4} alkil ile yer değiştirmiş olabilen amino; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; ve $-NHC(O)NH-$;

R_5 C_{1-6} alkil; C_{1-6} halojenalkil; C_{1-6} siyanoalkil; C_{1-6} karboksialkil; C_{1-6} hidroksialkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-6} alkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkoksi- C_{1-6} alkil; C_{1-4} alkilkarbonil- C_{1-6} alkil; C_{1-4} alkoksikarbonil- C_{1-6} alkil; C_{1-4} alkilkarboniloksi- C_{1-6} alkil; C_{1-6} aminoalkil; C_{1-4} alkilamino- C_{1-6} alkil; di(C_{1-4} alkil)amino- C_{1-6} alkil; aminokarbonil- C_{1-6} alkil; C_{1-4} alkilaminokarbonil- C_{1-6} alkil; di(C_{1-4} alkil)aminokarbonil- C_{1-6} alkil; C_{1-4} alkilkarbonilamino- C_{1-6} alkil; C_{1-4} alkilaminosülfonil- C_{1-6} alkil; di(C_{1-4} alkil)aminosülfonil- C_{1-6} alkil; C_{2-6} alkenil; C_{2-6} halojenalkenil; C_{2-6} alkinil; C_{2-6} halojenalkinil'dir;

X₂ şunlar arasından seçilir: bağ veya C₁₋₃alkilen, ki burada C₁₋₃alkilen'in bir karbon atomu şunlar arasından seçilecek bir grup ile yer değiştirmiş olabilir: karbonil; oksijen; kükürt; -S(O)-; -S(O)₂-; C₁₋₄alkil ile yer değiştirmiş olabilen amino; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; ve -NHC(O)NH-;

- 5 B₂ bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

- 10 her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur;

m eşittir 0, 1, 2, 3 veya 4;

her bir R₂ bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksi, amino, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₂₋₄alkinil; C₂₋₄halojenalkinil; C₁₋₄alkoksi;

- 15 C₁₋₄halojenalkoksi; C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino veya C₃₋₆sikloalkil'dir, ki burada C₃₋₆sikloalkil'in bir karbon atomu bir oksijen atomu ile yer değiştirmiş olabilir ve burada C₃₋₆sikloalkil halka sistemine doğrudan veya bir C₁₋₂alkilen veya bir oksijen aracılığıyla bağlanabilir;

n eşittir 0, 1, 2, 3 veya 4;

- 20 her bir R₃ bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksi, amino, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₂₋₄alkinil; C₂₋₄halojenalkinil; C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄halojenalkoksi; C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino veya C₃₋₆sikloalkil'dir, ki burada C₃₋₆sikloalkil'in bir karbon atomu bir oksijen atomu ile yer değiştirmiş olabilir ve burada C₃₋₆sikloalkil halka sistemine doğrudan veya bir C₁₋₂alkilen veya bir oksijen aracılığıyla bağlanabilir;

- 30 R₄ hidrojen, halojen, siyano, hidroksi, amino, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil; C₂₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₂₋₄alkinil; C₂₋₄halojenalkinil; C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄halojenalkoksi; C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino veya C₃₋₆sikloalkil'dir, ki burada C₃₋₆sikloalkil'in bir karbon atomu bir oksijen atomu ile yer değiştirmiş olabilir ve burada C₃₋₆sikloalkil halka sistemine doğrudan veya bir C₁₋₂alkilen veya bir oksijen aracılığıyla bağlanabilir;

6sikloalkil halka sistemine doğrudan veya bir C₁₋₂alkilen veya bir oksijen aracılığıyla bağlanabilir;

B₁ bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez

5 R₇ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₇ bağımsız şekilde

halojen, siyano, hidroksi, amino,

C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil;

10 C₂₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₂₋₄alkinil; C₂₋₄halojenalkinil;

C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi C₁₋₄halojenalkoksi;

C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino;

C₁₋₄alkoksikarbonil;

veya bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, bu sistem aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₈ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₈ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₈ birlikte oksodur;

20 bitişik halka atomlarındaki iki R₇ söz konusu halka atomları ile birlikte bir kaynaşmış beş- ila yedi- elemanlı monosiklik doymamış aromatik-olmayan halka sistemi oluşturur, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₉ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₉ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₉ birlikte oksodur.

25 Aksi belirtilmediği sürece, "buluş bileşikleri" terimi ile kastedilen (I) formülüne veya bunun alt-formüllerine sahip bileşikler; bileşiklerin tuzları; bileşiklerin hidratları veya solvatları ve/veya tuzları; ve aynı zamanda tüm stereoizomerler (diastereoizomerler dahil), totomerler ve izotopik yolla etiketlenmiş bileşikler (döteryum yer değiştirmeleri dahil); ve 30 aynı zamanda doğal yolla oluşan yarı moleküllerdir (ör. polimorflar, solvatlar ve/veya hidratlar).

Aksi belirtilmediği sürece, bu buluşta kullanılan ifadeler aşağıdaki anlamlara sahiptir:

“alkil” bir düz-zincirli veya dallanmış-zincirli alkil grubunu temsil eder ve, örneğin metil, etil, n- veya iso-propil, n-, iso-, sec- veya tert-butil olabilir; C₁₋₄alkil tipik olarak bir düz-zincirli veya dallanmış-zincirli C₁₋₃alkil, ör. metil, etil, n-propil veya iso-propili temsil eder.

- 5 “Alkoksi”, “halojenalkil” ve benzerlerinin her bir alkil parçası, özellikle doğrusallık ve boyut bakımından yukarıdaki “alkil” tanımında verilen aynı anlama sahiptir.

“C₃₋₆sikloalkil” üç ila altı karbon atomuna sahip olan bir doymuş alisiklik yarı molekülü temsil eder. Bu terim siklopropil, siklobutil, siklopentil ve sikloheksil gibi grupları kapsar.

- 10 Halojen genel olarak flor, klor, brom veya iyoddur; ör. flor, klor veya brom. Halojenalkil grupları tipik olarak 1 ila 4 karbon atomu zincir uzunluğuna sahiptir ve örneğin, florometil, diflorometil, triflorometil, klorometil, diklorometil, triklorometil, 2,2,2-trifloroetil, 2-floroetil, 2-kloroetil, pentafloroetil, 1,1-difloro- 2,2,2-trikloroetil, 2,2,2-trikloroetil, 1,1,2,2-tetrafloroetil, 2,2,3,3-tetrafloropropil, 2,2,3,3,3-pentafloropropil veya 2,2,3,4,4,4-hexaflorobutil'dir.

- 15 Buluş bağlamında, “kaynaşmış beş- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemi, bu sistem aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir ve 1 ila 4 hetero atom ihtiva edebilir” şeklinde verilen A tanımı fenil, beş- ila altı-elemanlı monosiklik heterosiklik aromatik halka sistemleri, beş- ila yedi-elemanlı monosiklik aromatik-olmayan hidrokarbon/heterosiklik halka sistemlerini kapsar. Buluş bağlamında, (I) formülüne sahip
20 bileşikler için gösterildiği gibi, R₁ bir füzyon karbon atomuna bitişik bir karbon atomuna bağlanır.

- Buluş bağlamında, “üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemi, bu sistem aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir ve 1 ila 4 hetero atom ihtiva edebilir” şeklinde verilen B₂ ve R₇ tanımları üç- ila yedi-elemanlı monosiklik aromatik veya
25 aromatik-olmayan hidrokarbon gruplarını ve aynı boyuttaki aromatik veya aromatik-olmayan heterosiklik halka sistemlerini kapsar.

Buluş bağlamında, “beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemi, bu sistem 1 ila 4 hetero atom ihtiva edebilir” şeklinde verilen B₁ tanımı fenil veya bir beş- ila altı-elemanlı monosiklik heterosiklik aromatik halka sistemini kapsar.

- 30 Buluş bağlamında, “kaynaşmış beş- ila yedi-elemanlı monosiklik doymamış aromatik-olmayan halka sistemi, bu sistem 1 ila 4 hetero atom ihtiva edebilir” şeklinde verilen R₇ tanımı bir beş- ila yedi-elemanlı monosiklik doymamış aromatik-olmayan hidrokarbon

grubu veya bir beş- ile yedi-elemanlı monosiklik heterosiklik doymamış aromatik-olmayan halka sistemini kapsar. Söz konusu gruplar/halka sistemlerinin tümü, kaynaşmış oldukları aromatik halka sistemi B₁ ile paylaşılan en az bir adet ikili-bağ ihtiva eder.

Ornek heterosiklik halka sistemleri şunlardır: pirrol, pirrolin, pirrolidin, pirazol, pirazolin, 5 pirazolidin, imidazol, imidazolin, imidazolidin, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, furan, dihidrofuran, tetrahidrofuran, oksadiazol, dioksolan, tiyofen, dihidrotiyofen, tetrahidrotiyofen, oksazol, oksazolin, oksazolidin, isoksazol, isoksazolin, isoksazolidin, tiyazol, tiyazolin, tiyazolidin, isotiyazol, isotiyazolin, isotiyazolidin, tiyadiazol, tiyadiazolin, tiyadiazolidin, piridin, piperidin, piridazin, pirazin, piperazin, triazin, piran, tetrahidropiran, 10 tiyopirane, tetrahidrotiyopiran, oksazin, tiyazin, dioksin, morfolin, purin, pteridin.

I formülüne sahip bileşikler optik olarak aktif formda veya optik izomerlerin karışımları formunda, ör. in form of rasemik mixtures veya diastereomerik mixtures olabilir. Özellikle, I formülüne sahip bileşiklerde ve tuzlarında asimetric karbon atom(ları) mevcut olabilir. Burada aksi belirtilmediği sürece, tüm optik izomerler ve karışımları, rasemik karışımlar 15 dahil, buluş kapsamındadır.

Burada kullanıldığı haliyle, "izomerler" terimi ile kastedilen aynı moleküler formüle sahip olan fakat atomlarının dizilimi ve konfigürasyonu farklı olan bileşiklerdir. Ayrıca burada kullanıldığı haliyle, "bir optik izomer" veya "bir stereoizomer" terimi ile kastedilen, belirli bir buluş bileşiği için mevcut olabilen çeşitli stereo izomerik konfigürasyonlardan herhangi 20 biridir ve geometrik izomerleri kapsar. Anlaşılacağı gibi, bir yer değiştirici bir karbon atomunun kiral merkezine bağlanabilir. "Kiral" terimi ile kastedilen ayna görüntüsü partnerleri ile üstüste bindirilebilir-olmayan moleküllerdir, "akiral" terimi ile kastedilen ayna görüntüsü partnerleri ile üstüste bindirilebilir moleküllerdir. Dolayısıyla, buluş bileşiğinin enansiyomerleri, diastereomerleri veya rasematlarıdır. "Enansiyomerler" birbirinin üstüste 25 bindirilebilir-olmayan ayna görüntüleri olan bir çift stereoizomerdir. Enansiyomerlerin 1:1 karışımı bir "rasemik" karışımıdır. Terim uygun olduğunda bir rasemik karışımı belirtmek için kullanılır. "Diastereoizomerler" en az iki asimetric atoma sahip olan, fakat birbirinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerlerdir. Mutlak stereokimya Cahn-Ingold-Prelog R-S sistemine göre belirlenir. Bir bileşik saf enansiyomer olduğunda, her bir kiral karbondaki 30 stereokimya R veya S olarak belirlenebilir. Mutlak konfigürasyonu bilinmeyen ayrıştırılmış bileşikler sodyum D hattı dalga boyunda düzlem polarize ışığı döndürdükleri doğrultuya (dekstro- veya levo-rotatif) göre (+) veya (-) olarak adlandırılabilir. Burada tarif edilen bileşikler bir veya birden fazla asimetric merkeze sahip olabilir ve dolayısıyla mutlak

stereokimya yönünden (R)- veya (S)- olarak tanımlanabilecek enansiyomerler, diastereomerler, ve diğer stereoizomerik formlar temin edebilir. Burada aksi belirtilmediği sürece, buluş rasemik karışımlar, optik olarak saf formlar ve ara karışımlar dahil tüm muhtemel izomerleri kapsar. Optik olarak aktif (R)- ve (S)- izomerler kiral sentez ürünleri veya kiral reaksiyon ajanları kullanılarak hazırlanabilir, veya konvansiyonel teknikler kullanılarak ayrıştırılabilir.

Eğer bileşik bir ikili-bağ ihtiva ediyorsa, yer değiştirici E veya Z konfigürasyonunda olabilir.

Eğer bileşik bir çift-yer değiştirmiş sikloalkil ihtiva ediyorsa, sikloalkil yer değiştirici cis- veya trans-konfigürasyonuna sahip olabilir.

- 10 Buluş bileşik(ler)inin herhangi bir asimetric atomu (ör. karbon veya benzeri) rasemik veya enansiyomerik olarak zenginleşmiş, örneğin (R)-, (S)- veya (R,S)- konfigürasyonunda olabilir. Bazı gerçekleştirmelerde, her bir asimetric atom (R)- veya (S)- konfigürasyonunda en az %50 enansiyomerik fazlaya, en az %60 enansiyomerik fazlaya, en az %70 enansiyomerik fazlaya, en az %80 enansiyomerik fazlaya, en az %90 enansiyomerik fazlaya, en az %95 enansiyomerik fazlaya, veya en az %99 enansiyomerik fazlaya sahiptir. Doymamış bağlara sahip atomlardaki yer değiştiriciler, mümkün olduğunda, cis- (Z)- veya trans- (E)- formunda olabilirler.

- 20 Dolayısıyla, burada kullanıldığı haliyle, bir buluş bileşiği muhtemel izomerler, rotamerler, atropizomerler, totomerler veya bunların karışımlarından biri, örneğin, esasen saf geometrik (cis veya trans) izomerler, diastereomerler, optik izomerler (antipodlar), rasematlar veya bunların karışımları formunda olabilir.

Elde edilen tüm izomer karışımları bileşenlerin fizikokimyasal farkları bazında örneğin kromatografi ve/veya fraksiyonel kristalizasyon yoluyla saf veya esasen saf geometrik veya optik izomerler, diastereomerler, rasematlara ayrılabilir.

- 25 Nihai ürünler veya ara ürünlerin rasematları bilinen yöntemler ile, örneğin, optik olarak aktif bir asit veya baz ile elde edilmiş diastereomerik tuzları ayrılarak, ve optik olarak aktif asidik veya bazik bileşik serbest bırakılarak, optik antipodlara ayrılabilir. Özellikle, dolayısıyla bir bazik yarı molekül buluş bileşiklerini optik antipodlarına ayırmak için kullanılabilir, örneğin, optik olarak aktif bir asit, örneğin, tartarik asit, dibenzoil tartarik asit, diasetil tartarik asit, di-0,0-p-toluoil tartarik asit, mandelik asit, malik asit veya kamfor-10-sülfonik asit ile oluşturulmuş bir tuza fraksiyonel kristalizasyon uygulanabilir. Rasemik ürünler ayrıca kiral kromatografi yoluyla ayrıştırılabilir, örneğin, bir kiral soğurucu kullanılarak yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) uygulanabilir.

Yer değiştirici tanımına bağlı olarak, I formölüne sahip bileşikler çeşitli totomerik formlarda bulunabilirler. I formölüne sahip bileşiklerin tüm totomerik formları buluş kapsamında.

Burada kullanıldığı haliyle, “tuz” veya “tuzlar” terimi ile kastedilen bir bir buluş bileşiğinin asit eklenti veya baz eklenti tuzudur. “Tuzlar” özellikle “farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar”dır. “Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar” terimi ile kastedilen, mevcut buluş bileşiklerinin biyolojik etkinliğini ve özelliklerini koruyan, ve tipik olarak biyolojik veya başka yönden istenmeyen özelliğe sahip olmayan tuzlardır. Buluş bileşikleri amino ve/veya karboksil gruplarının veya bunlara benzer grupların mevcudiyeti sayesinde asit ve/veya baz tuzları oluşturabilir.

- 10 Farmasötik olarak kabul edilebilir asit eklenti tuzları inorganik asitler ve organik asitler ile oluşturulabilir, ör., asetat, aspartat, benzoat, besilat, bromür/hidrobromür, bikarbonat/karbonat, bisülfat/sülfat, kamforsülfonat, klorür/hidroklorür, klorteoillonat, sitrat, etandisülfonat, fümarat, glüseptat, glükonat, glükuronat, hippurat, hidroiyodür/iyodür, isetiyonat, laktat, laktobionat, laurilsülfat, malat, maleat, malonat, 15 mandelat, mesilat, metilsülfat, naftoat, napsilat, nikotinat, nitrat, oktadekanoat, oleat, oksalat, palmitat, pamoat, fosfat/hidrojen fosfat/dihidrojen fosfat, poligalaktüronat, propionat, stearat, süksinat, sülfosalisilat, tartrat, tosilat ve trifloroasetat tuzları.

Tuzların türetilebileceği inorganik asitlerin örnekleri arasında hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, nitrik asit, fosforik asit, ve benzerleri sayılabilir.

- 20 Tuzların türetilebileceği organik asitler arasında örneğin, asetik asit, propionik asit, glikolik asit, oksalik asit, maleik asit, malonik asit, süksinik asit, fümarik asit, tartarik asit, sitrik asit, benzoik asit, mandelik asit, metansülfonic asit, etansülfonic asit, toluensülfonic asit, sülfosalisilik asit, ve benzerleri sayılabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir baz eklenti tuzları inorganik ve organik bazlar ile oluşturulabilir.

- 25 Tuzların türetilebileceği inorganik bazlar arasında örneğin, amonyum tuzları ve periyodik tablonun I ila XII sütunlarındaki metallerin tuzları sayılabilir. Bazı gerçekleştirmelerde, tuzlar sodyum, potasyum, amonyum, kalsiyum, magnezyum, demir, gümüş, çinko, ve bakırdan türetilir; özellikle uygun tuzlar arasında amonyum, potasyum, sodyum, kalsiyum ve magnezyum tuzları sayılabilir.

- 30 Tuzların türetilebileceği organik bazlar arasında örneğin primer, sekonder ve tersiyer aminler, doğal yer değiştirmiş aminler dahil yer değiştirmiş aminler, siklik aminler, bazik iyon alış-veriş reçineleri, ve benzerleri sayılabilir. Bazı organik aminler arasında

isopropilamin, benzatin, kolinat, dietanolamin, dietilamin, lizin, meglümin, piperazin ve trometamin sayılabilir.

Buluş farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları konvansiyonel kimya yöntemleri ile bir bazik veya asidik yarı molekülden sentezlenebilir. Genellikle bu tür tuzlar bu bileşiklerin serbest asit formları stokiyometrik miktarda uygun baz (mesela Na, Ca, Mg, veya K hidroksit, karbonat, bikarbonat veya benzerleri) ile reaksiyona sokularak, veya bu bileşiklerin serbest baz formları stokiyometrik miktarda uygun asit ile reaksiyona sokularak hazırlanabilir. Bu tür reaksiyonlar tipik olarak su veya bir organik solvent, veya ikisinin bir karışımı içerisinde gerçekleştirilir. Genellikle, mümkün olduğunda eter, etil asetat, etanol, isopropanol, veya asetonitril gibi sulu-olmayan ortam kullanılması tercih edilir. Diğer uygun tuzların listesi ör., "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); ve "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)'de bulunabilir.

Aynı molekülde hem bir bazik grup hem de bir asit grup mevcut olduğunda, buluş bileşikleri ayrıca dahili tuzlar, ör., zwitteryonik moleküller oluşturabilir.

Burada verilen her bir formül bileşiklerin etiketlenmemiş formlarını ve aynı zamanda izotopik yolla etiketlenmiş formlarını kapsar. İzotopik yolla etiketlenmiş bileşikler, bir veya birden fazla atomun seçilmiş bir atom kütesine veya kütle numarasına sahip bir atom ile yer değiştirmesi dışında burada verilen formüllerde gösterilen yapıya sahiptir. Buluş bileşiklerine dahil edilebilecek izotopların örnekleri arasında hidrojen, karbon, azot, 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 , ^{125}I sayılabilir. Buluş burada tanımlanan çeşitli izotopik yolla etiketlenmiş bileşikleri, örneğin ^3H ve ^{14}C gibi radyoaktif izotopların, veya örneğin ^2H ve ^{13}C gibi radyoaktif-olmayan izotopların mevcut olduğu bileşikler kapsar. Bu tür izotopik yolla etiketlenmiş bileşikler metabolik araştırmalarda (^{14}C ile), reaksiyon kinetiği araştırmalarında (örneğin ^2H veya ^3H ile), görüntüleme ve tespit tekniklerinde, mesela ilaç veya substrat doku dağılımı deneyleri dahil pozitron emisyonu tomografisi (PET) veya tek-foton emisyonu bilgisayarlı tomografisinde (SPECT), veya hastaların radyoaktif tedavisinde faydalıdır. Özellikle, bir ^{18}F veya (EKSİK VAR GİBİ) etiketlenmiş bileşik PET veya SPECT araştırmalarında tercih edilebilir. İzotopik yolla-etiketlenmiş (I) formülüne sahip bileşikler genel olarak meslek adamlarınca bilinen konvansiyonel tekniklerle, veya daha önce kullanılan etiketlenmemiş reaksiyon ajanları yerine uygun izotopik yolla-

etiketlenmiş reaksiyon ajanları kullanılarak ekli Örnekler ve Hazırlanışlar'da tarif edilenlere benzer prosesler ile hazırlanabilir.

- Ayrıca, daha ağır izotoplar özellikle döteryum (yani, ^2H veya D) ile yer değiştirme, daha yüksek metabolik kararlılık, örneğin artan in vivo yarı-ömür veya azalan dozaj gereksinimi veya terapötik indis iyileşmesinden kaynaklanan bazı terapötik avantajlar sağlayabilir. Anlaşılabileceği gibi, bu bağlamda döteryum (I) formülüne sahip bir bileşiğin bir yer değiştiricisi olarak görülür. Bu tür bir ağır izotopun, spesifik olarak döteryumun konsantrasyonu izotopik zenginleşme faktörü ile tanımlanabilir. Burada kullanıldığı haliyle “izotopik zenginleşme faktörü” terimi ile kastedilen, belirtilen bir izotopun doğal miktarı ile izotopik miktarı arasındaki orandır. Eğer mevcut buluşa uygun bir bileşik içerisindeki bir yer değiştiricinin döteryum olduğu belirtiliyorsa, bu bileşiğin belirtilen her bir döteryum atomu için izotopik zenginleşme faktörü en az 3500 (%52.5 belirtilen her bir döteryum atomunda döteryum katılımı), en az 4000 (%60 döteryum katılımı), en az 4500 (%67.5 döteryum katılımı), en az 5000 (%75 döteryum katılımı), en az 5500 (%82.5 döteryum katılımı), en az 6000 (%90 döteryum katılımı), en az 6333.3 (%95 döteryum katılımı), en az 6466.7 (%97 döteryum katılımı), en az 6600 (%99 döteryum katılımı), veya en az 6633.3'tür (%99.5 döteryum katılımı).

Buluşa uygun farmasötik olarak kabul edilebilir solvatlarda, kristalizasyon solventi izotopik yolla yer değiştirmiş olabilir, örneğin D_2O , d_6 -aseton, d_6 -DMSO.

- Hidrojen bağları için verici ve/veya alıcı görevi görebilen gruplar ihtiva eden buluş bileşikleri uygun ortak-kristal oluşturucular ile ortak-kristaller oluşturabilir. Bu ortak-kristaller bilinen ortak-kristal oluşturma teknikleri ile (I) formülüne sahip bileşiklerden hazırlanabilir. Bu tür prosedürler arasında öğütme, ısıtma, birlikte-süblimasyon, birlikte-eritme, veya kristalizasyon şartları altında çözelti içerisinde I formülüne sahip bileşiklerin ortak-kristal oluşturucu ile temas ettirilmesi ve oluşan ortak-kristallerin izole edilmesi sayılabilir. Uygun ortak-kristal oluşturucular WO 2004/078163'te tarif edilmiştir. Dolayısıyla buluş ayrıca (I) formülüne sahip bir bileşik ihtiva eden ortak-kristaller temin eder.

- Ayrıca in vivo buluş bileşiklerine dönüşen buluş bileşiklerinin ön ilaçları tarif edilmiştir. Bir ön ilaç, bir hastaya administrasyondan sonra in vivo fizyolojik etki, mesela hidroliz, metabolizma ve benzerleri yoluyla bir buluş bileşiğine dönüşen bir aktif veya inaktif bileşiktir. Ön ilaçların uygunluğu hazırlanması ve kullanılmasında kullanılan teknikler meslek adamlarınca iyi bilinir. Ön ilaçlar kavramsal olarak iki kategoriye ayrılabilir, bunlar

biyo-öncü ön ilaçlar ve taşıyıcı ön ilaçlardır. Bkz. Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001).

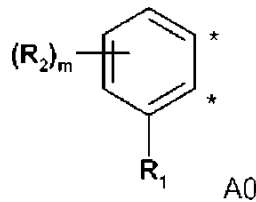
Ayrıca, tuzları dahil buluş bileşikleri, hidratları halinde elde edilebilir, veya kristalizasyonlarında kullanılan diğer solventleri ihtiva edebilir. Buluş bileşikleri doğal olarak veya tasarımları gereği farmasötik olarak kabul edilebilir solventler (su dahil) ile solventler oluşturabilir; dolayısıyla, buluş solvatlı ve solvatsız formları kapsar. "Solvat" terimi ile kastedilen bir buluş bileşiği (farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları dahil) ile bir veya birden fazla solvent molekülünün oluşturduğu bir komplekstir. Bu tür solvent molekülleri farmasötik mesleğinde yaygın olarak bilinen, hasta için zararsız olan, ör., su, etanol, ve benzerleri gibi solventlerin molekülleridir. "Hidrat" terimi ile kastedilen solvent molekülünün su olduğu bir komplekstir. Tuzları, hidratları ve solvatları dahil buluş bileşikleri doğal olarak veya tasarım gereği polimorflar oluşturabilir.

Tercih edilen yer değiştiriciler, sayısal aralıkların tercih edilen değerleri veya I formülüne sahip bileşiklerde ve ilgili ara ürün bileşiklerinde bulunan radikallerin tercih edilen aralıkları aşağıda tanımlanmıştır. Yer değiştiricilerin tanımı son-ürünler ve aynı zamanda ilgili ara ürünler için geçerlidir. Yer değiştiricilerin tanımları, ör. tercih edilen R₁ yer değiştiricilerin ve özellikle tercih edilen R₂ yer değiştiricilerin tanımları isteğe göre birleştirilebilir.

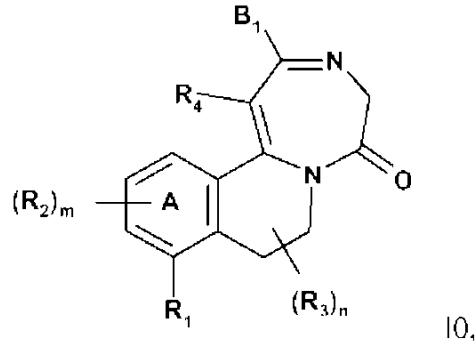
Tercih edilen yer değiştiriciler, sayısal aralıkların tercih edilen değerleri veya I formülüne sahip bileşiklerde bulunan radikallerin aşağıda tarif edilen tercih edilen aralıkları, I-1 veya 10-1 formülüne sahip bileşikler için de tercih edilir.

Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada A fenildir.

Buluşa göre, I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik, veya tuzu, ki burada A fenildir, ifadesi ile kastedilen I formülüne sahip bileşikte, R₁ ve R₂ yer değiştiricileri burada tanımlanan sıklı A, AO formülüne sahip bir yarı moleküldür ki burada asterisk ile işaretlenen iki karbon atomu I formülünde yarı molekülün bağlandığı konumları belirtir.

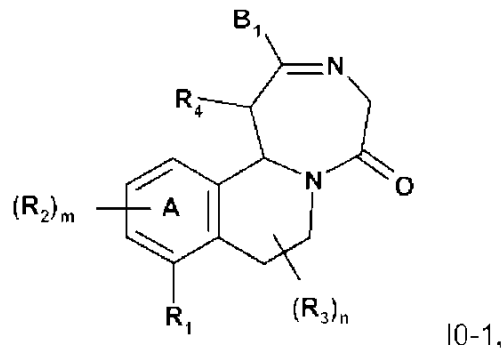


Dolayısıyla, bir yöne göre, buluş 10 formülüne sahip bir bileşik



veya bir tuzu ile ilgilidir, ki burada R1, R2, R3, R4, B1, m ve n burada tanımlandıkları gibidir.

Dolayısıyla, bir yöne göre, buluş 10-1 formülüne sahip bir bileşik

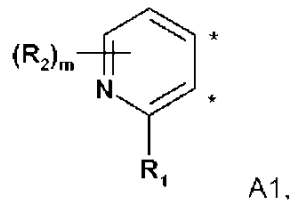


5

veya bir tuzu ile ilgilidir, ki burada R1, R2, R3, R4, B1, m ve n burada tanımlandıkları gibidir.

Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada A piridindir.

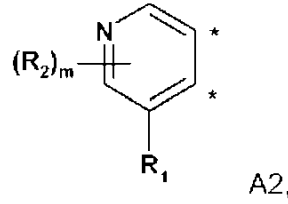
- 10 Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada A eşittir A1



burada A1 asterisk ile işaretlenen iki karbon atomu aracılığıyla kaynaşmıştır.

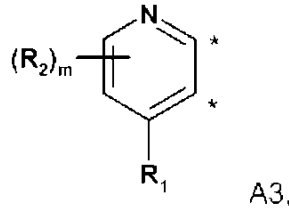
Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada A eşittir A2

15



burada A2 asterisk ile işaretlenen iki karbon atomu aracılığıyla kaynaşmıştır.

Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada A eşittir A3



5

burada A3 asterisk ile işaretlenen iki karbon atomu aracılığıyla kaynaşmıştır.

Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₁ -X₁-R₅, veya -X₂-B₂'dir.

10 Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₁ -X₂-B₂'dir.

Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₁ -X₂-B₂'dir, burada X₂ bağ olarak seçilir.

15 Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₁ -X₂-B₂'dir, burada X₂ bağ olarak seçilir ve B₂ azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç- ila yedi-elemanlı doymuş monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur.

20 Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₁ -X₂-B₂'dir, burada X₂ bağ olarak seçilir ve B₂ bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilen C₃₋₆sikloalkil'dir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir.

25 Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₁ -X₂-B₂'dir, burada X₂ bağ olarak seçilir ve B₂ azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka

sistemidir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_6 ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R_6 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir.

5 Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R_1 - X_2 - B_2 'dir, burada X_2 bağ olarak seçilir ve B_2 bir veya birden fazla kez R_6 ile yer değiştirmiş olabilen piridildir; her bir R_6 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir.

10 Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada m eşittir 0, 1 veya 2 ve her bir R_2 bağımsız şekilde halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkil veya C_{3-6} sikloalkil'dir.

Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada m eşittir 0.

15 Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada n eşittir 0, 1 veya 2 ve her bir R_3 bağımsız şekilde halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir.

Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada n eşittir 0.

20 Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R_4 hidrojen, halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir.

Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R_4 hidrojen'dir.

Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B_1 bir veya birden fazla kez R_7 ile yer değiştirmiş olabilen fenildir.

25 Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B_1 bir veya birden fazla kez R_7 ile yer değiştirmiş olabilen fenildir; ve burada her bir R_7 bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksi, amino, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} hidroksialkil; C_{1-4} aminoalkil; C_{1-4} alkilamino- C_{1-4} alkil; di-(C_{1-4} alkil)amino- C_{1-4} alkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil, C_{2-4} alkenil, C_{2-4} halojenalkenil, C_{2-4} alkinil, C_{2-4} halojenalkinil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkoksi C_{1-4} halojenalkoksi, C_{1-4} alkil-amino; di-(C_{1-4} alkil)amino, C_{1-4} alkoksikarbonil, veya bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, bu sistem aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir ve azot, oksijen ve

30

kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_8 ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R_8 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R_8 birlikte oksodur.

- 5 Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B_1 bir veya birden fazla kez R_7 ile yer değiştirmiş olabilen fenildir; ve burada her bir R_7 bağımsız şekilde halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir.

- 10 Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B_1 bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva eder, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_7 ile yer değiştirmiş olabilir.

- 15 Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B_1 bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva eder, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_7 ile yer değiştirmiş olabilir; ve burada her bir R_7 bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksi, amino, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} hidroksialkil; C_{1-4} aminoalkil; C_{1-4} alkilamino- C_{1-4} alkil; di- $(C_{1-4}$ alkil)amino- C_{1-4} alkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil, C_{2-4} alkenil, C_{2-4} halojenalkenil, C_{2-4} alkinil, C_{2-4} halojenalkinil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkoksi C_{1-4} halojenalkoksi, C_{1-4} alkil- amino; di- $(C_{1-4}$ alkil)amino, C_{1-4} alkoksikarbonil, veya
20 bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, bu sistem aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir ve bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_8 ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R_8 bağımsız şekilde halojen, hidroksi,
25 siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R_8 birlikte oksodur.

- Bir gerçekleştirilmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B_1 bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva eder, burada halka sistemi bir veya
30 birden fazla kez R_7 ile yer değiştirmiş olabilir; ve burada her bir R_7 bağımsız şekilde halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir.

Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B₁ bir beş-elemanlı aromatik halka sistemidir, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva eder, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir.

- 5 Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, burada B₁ 1 ila 2 azot atomu ihtiva eden bir beş-elemanlı aromatik halka sistemidir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir.

Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B₁ bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilen imidazol-1-il'dir.

- 10 Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B₁ bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilen imidazol-1-il'dir; ve burada her bir R₇ bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksi, amino, C₁₋₄alkil; C-1-4halojenalkil; C-1-4hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C-1-4alkoksi-C₁₋₄alkil, C₂₋₄alkenil, C₂₋₄halojenalkenil, C₂₋₄alkinil, C₂₋₄halojenalkinil, C-1-4alkoksi, C-1-4alkoksi-C-1-4alkoksi C-1-4halojenalkoksi, C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino, C-1-4alkoksikarbonil, veya bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, bu sistem aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₈ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₈ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C-1-4halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C-1-4halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₈ birlikte oksodur.
- 15
- 20

Bir gerçekleştirmede, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B₁ bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilen imidazol-1-il'dir; ve burada her bir R₇ bağımsız şekilde halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksi, C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir.

25

Gerçekleştirme E1'de, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada A fenildir;

R₁ -X₂-B₂'dir, ki burada X₂ bağ olarak seçilir;

- B₂ bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilen C₃₋₆sikloalkil'dir; veya B₂ azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, ki burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;
- 30

her bir R_6 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir; m eşittir 0, 1 veya 2;

her bir R_2 bağımsız şekilde halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir; n eşittir 0, 1 veya 2;

5 her bir R_3 bağımsız şekilde halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir;

R_4 hidrojen, halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir;

10 B_1 bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva eder, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_7 ile yer değiştirmiş olabilir;

ve burada her bir R_7 bağımsız şekilde halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir.

15 E_1 'in bir gerçekleştirmesinde, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R_1 - X_2 - B_2 'dir, burada X_2 bağ olarak seçilir;

B_2 bir veya birden fazla kez R_6 ile yer değiştirmiş olabilen C_{3-6} sikloalkil'dir;

her bir R_6 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir.

20 E_1 'in bir gerçekleştirmesinde, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R_1 - X_2 - B_2 'dir, burada X_2 bağ olarak seçilir;

B_2 bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_6 ile yer değiştirmiş olabilir;

25 her bir R_6 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir.

E_1 'in bir gerçekleştirmesinde, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada

m eşittir 0, 1 veya 2;

30 her bir R_2 bağımsız şekilde halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir;

n eşittir 0; ve

R₄ hidrojenidir.

E1'in bir gerçekleştirmesinde, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B₁ bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilen imidazol-1-il'dir; ve burada her bir R₇ bağımsız şekilde halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksi, C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir.

Bir E1-1 gerçekleştirmesinde, buluş burada tanımlanan I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada

A fenildir;

10 R₁ halojen; siyano; -X₁-R₅; veya -X₂-B₂'dir;

X₁ bağ; karbonil ve oksijen arasından seçilir; tercihen bağdır;

R₅ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆alkinil'dir;

X₂ bağ olarak seçilir;

15 B₂ aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıya sahip olan bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

20 her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur;

m eşittir 0 veya eşittir 1 ve R₂ halojen veya C₁₋₄alkoksi'dir; ve

n eşittir 0.

Bir E1-2 gerçekleştirmesinde, buluş burada tanımlanan I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada A fenildir;

25 R₁ -X₂-B₂'dir;

X₂ bağ olarak seçilir;

30 B₂ aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur; m eşittir 0 veya eşittir 1 ve R₂ bağımsız olarak halojen veya C₁₋₄alkoksi'dir; ve n eşittir 0.

- 5 E1-3 gerçekleştirmesinde, buluş burada tanımlanan I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada A fenildir;

R₁ halojen; siyano; -X₁-R₅; veya -X₂-B₂'dir;

X₁ bağ; karbonil ve oksijen arasından seçilir; tercihen bağdır;

- 10 R₅ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆alkinil'dir;

X₂ bağ olarak seçilir;

- 15 B₂ aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur;

m eşittir 0 veya eşittir 1 ve R₂ halojendir; ve

n eşittir 0.

- 20 E1-4 gerçekleştirmesinde, buluş burada tanımlanan I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada A fenildir;

R₁ -X₂-B₂'dir;

X₂ bağ olarak seçilir;

- 25 B₂ aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur;

m eşittir 0 veya eşittir 1 ve R₂ halojendir; ve

n eşittir 0.

E2-1 gerçekleştirmesinde, buluş burada tanımlanan I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada

5 A fenildir;

R₁ halojen; siyano; -X₁-R₅; veya -X₂-B₂'dir;

X₁ bağ; karbonil ve oksijen arasından seçilir; tercihen bağdır;

R₅ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆alkinil'dir;

10 X₂ bağ olarak seçilir;

B₂ aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

15 her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur;

m eşittir 0;

ve

n eşittir 0.

20 E2-2 gerçekleştirmesinde, buluş burada tanımlanan I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada

A fenildir;

R₁ -X₂-B₂'dir;

X₂ bağ olarak seçilir;

25 B₂ aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur;

m eşittir 0; ve

n eşittir 0.

- 5 E3-1 gerçekleştirmesinde, buluş burada tanımlanan I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada

A fenildir;

R₁ halojen; siyano; -X₁-R₅; veya -X₂-B₂'dir;

X₁ bağ; karbonil ve oksijen arasından seçilir; tercihen bağdır;

- 10 R₅ C₁₋₄alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆alkinil'dir;

X₂ bağ olarak seçilir;

B₂ aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila

- 15 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur;

m eşittir 1;

- 20 R₂ halojen veya C₁₋₄alkoksi'dir; ve

n eşittir 0.

E3-2 gerçekleştirmesinde, buluş burada tanımlanan I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada

A fenildir;

- 25 R₁ -X₂-B₂'dir;

X₂ bağ olarak seçilir;

B₂ aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila

4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_6 ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R_6 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R_6 birlikte oksodur;

5 m eşittir 1;

R_2 halojen veya C_{1-4} alkoksi'dir; ve

n eşittir 0.

E3-3 gerçekleştirmesinde, buluş burada tanımlanan I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada

10 A fenildir;

R_1 halojen; siyano; $-X_1-R_5$; veya $-X_2-B_2$ 'dir;

X_1 bağ; karbonil ve oksijen arasından seçilir; tercihen bağdır;

R_5 C_{1-6} alkil; C_{1-6} halojenalkil; C_{1-6} hidroksialkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-6} alkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkoksi- C_{1-6} alkil; di(C_{1-4} alkil)amino- C_{1-6} alkil; aminokarbonil- C_{1-6} alkil; C_{2-6} alkenil; C_{2-6} alkinil'dir;

15 X_2 bağ olarak seçilir;

B_2 aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_6 ile yer değiştirmiş olabilir;

20 her bir R_6 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R_6 birlikte oksodur;

m eşittir 1;

R_2 halojendir; ve

n eşittir 0.

25 E3-4 gerçekleştirmesinde, buluş burada tanımlanan I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada

A fenildir;

$R_1 - X_2-B_2$ 'dir;

X_2 bağ olarak seçilir;

B₂ aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

- 5 her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C-₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur;

m eşittir 1;

R₂ halojendir; ve

n eşittir 0.

- 10 Bir E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 ve E3-4 gerçekleştirmesinde buluş I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₄ hidrojendir.

Bir E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 ve E3-4 gerçekleştirmesinde buluş I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B1 azot,

- 15 oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₇ bağımsız şekilde

halojen, siyano, hidroksi, amino,

- 20 C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil;

C₂₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₁₋₄alkinil; C₂₋₄halojenalkinil;

C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi C₁₋₄halojenalkoksi;

C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino;

- 25 C₁₋₄alkoksikarbonil'dir;

aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₈ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₈ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₈ birlikte oksodur;

5 bitişik halka atomlarındaki iki R₇ atomu söz konusu halka atomları ile birlikte bir kaynaşmış beş- ila yedi- elemanlı monosiklik doymamış aromatik-olmayan halka sistemi oluşturur, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₉ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₉ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₉ birlikte oksodur.

10 Bir E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 ve E3-4 gerçekleştirilmesinde buluş, I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₄ hidrojen ve B₁ azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₇ bağımsız şekilde

15 halojen, siyano, hidroksi, amino,

C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄hidroksialkil; C₁₋₄aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₄alkil; di-(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil;

C₂₋₄alkenil; C₂₋₄halojenalkenil; C₂₋₄alkinil; C₂₋₄halojenalkinil;

C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi C₁₋₄halojenalkoksi;

20 C₁₋₄alkil-amino; di-(C₁₋₄alkil)amino;

C₁₋₄alkoksikarbonil;

veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen bir üç- ila yedi- elemanlı monosiklik halka sistemidir ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₈ ile yer değiştirmiş olabilir;

25 her bir R₈ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₈ birlikte oksodur;

30 bitişik halka atomlarındaki iki R₇ atomu söz konusu halka atomları ile birlikte bir kaynaşmış beş- ila yedi- elemanlı monosiklik doymamış aromatik-olmayan halka sistemi oluşturur, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₉ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R_9 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R_9 birlikte oksodur.

Bir E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 ve E3-4 gerçekleştirmesinde buluş I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B₁ imidazol-1-il, piridin-4-il, pirazol-4-il veya 1,2,4-triazol-1-il'dir ve bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir; ve burada her bir R₇ bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksil, di(C_{1-4} alkil)amino, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkoksi, C_{3-6} sikloalkil, C_{3-6} hidroksisikloalkil veya isoksazol-5-il'dir.

Bir E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 ve E3-4 gerçekleştirmesinde buluş I veya I-1 formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₄ hidrojendir ve B₁ imidazol-1-il, piridin-4-il, pirazol-4-il veya 1,2,4-triazol-1-il'dir ve bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir; ve burada her bir R₇ bağımsız şekilde halojen, siyano, hidroksil, di(C_{1-4} alkil)amino, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkoksi, C_{3-6} sikloalkil, C_{3-6} hidroksisikloalkil veya isoksazol-5-il'dir.

E2 gerçekleştirmesinde, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada A eşittir A1, A2 veya A3;

R₁ -X₂-B₂'dir, ki burada X₂ bağ olarak seçilir;

B₂ bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilen C_{3-6} sikloalkil'dir;

veya B₂ azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} halojenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} halojenalkoksi'dir; m eşittir 0, 1 veya 2;

her bir R₂ bağımsız şekilde halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir; n eşittir 0, 1 veya 2;

her bir R₃ bağımsız şekilde halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir;

R₄ hidrojen, halojen, C_{1-4} alkil; C_{1-4} halojenalkil; C_{1-4} alkoksi; C_{1-4} halojenalkoksi veya C_{3-6} sikloalkil'dir;

B₁ bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, bu sistem azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 hetero atom ihtiva eder, ki burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir;

ve burada her bir R₇ bağımsız şekilde halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksi, C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir.

Bir E2 gerçekleştirmesinde, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₁ -X₂-B₂'dir, burada X₂ bağ olarak seçilir;

B₂ bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilen C₃₋₆sikloalkil'dir;

her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya

C₁₋₄halojenalkoksi'dir.

Bir E2 gerçekleştirmesinde, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada R₁ -X₂-B₂'dir, burada X₂ bağ olarak seçilir;

B₂ azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir, burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir;

her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir.

Bir E2 gerçekleştirmesinde, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada

m eşittir 0, 1 veya 2;

her bir R₂ bağımsız şekilde halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi; C₁₋₄halojenalkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir;

n eşittir 0; ve

R₄ hidrojendir.

Bir E2 gerçekleştirmesinde, buluş I formülüne sahip bir bileşik veya bir tuzunu temin eder, ki burada B₁ bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilen imidazol-1-il'dir; ve burada her bir R₇ bağımsız şekilde halojen, C₁₋₄alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksi, C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi veya C₃₋₆sikloalkil'dir.

Uygun buluş bileşiklerinin diğer örnekleri P grubu içerisinde seçilecek bileşiklerdir:

Grup P: uygun buluş bileşikleri:

- 9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-kloro-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 9-kloro-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(tiyofen-2-il)-9-(triflorometil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-kloro-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(5-metilfuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 9-metoksi-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(6-metoksipiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(2-etilpiridin-4-il)-9-metoksi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 9- metoksi-2-(3-(2-metoksietoksi)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10- kloro-9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 11- kloro-9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 5(4H)-on;
- 2-(3-etoksifenil)-9-metoksi-7-metil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(3-(triflorometil)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(4-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(5-metoksi-2-metilfenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 on;
- 9-floro-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-bromo-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-9-metoksi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(2-metoksipiridin-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(5-metilfuran-2-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 9-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(furan-2-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 9-bromo-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-iyodo-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-iyodo-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-iyodo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-iyodo-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 2-(furan-3-il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-iyodo-2-(1-isopropil-1 H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-iyodo-2-(1-metil-1 H-imidazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 9-metoksi-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-7-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-etil-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-etinil-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5-okso-2-(tiyofen-2-il)-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-9-karbonitril;

- 2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-9-karbonitril;
- 2-(3-metoksifenil)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-(1H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-((dimetilamino)metil)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-((2-metoksietoksi)metil)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(hidroksimetil)-2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(hidroksimetil)-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(1-metoksietil)-2-(1 -metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-asetil-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-metoksifenil)-9-fenil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(2-metoksipiridin-4-il)-9-(piridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(furan-3-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(2-metoksipiridin-4-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(3-floropiridin-4-il)-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(1-metil-1 H-imidazol-4-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-9-(2-metilpiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 2-(3-metoksifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on,
- (R)-2-(3-metoksifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 (S)-2-(3-metoksifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-metoksi-2-(6-okso-1,6-dihidropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9,10-dimetoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 9-metoksi-2-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-metoksi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-kloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 on;
- 9-iyodo-2-(4-(triflorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 1- (9-iyodo-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2-il)-1H-imidazol-4-karbonitril;
- 20 2-(4-(hidroksimetil)-1H-imidazol-1-il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- metil 1-(9-iyodo-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2-il)-1H-imidazol-4-karboksilat;
- 2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 5(4H)-on;
- etil 1-(9-iyodo-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2-il)-1H-imidazol-4-karboksilat;
- 2-(4-siklobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(1H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 2-(4-siklobutil-1H-imidazol-1-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(4-isopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(oksazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(furan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(2-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(5-metil-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-9-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-kloro-1 H-imidazol-1-il)-9-(5-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-(2-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30

- 2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-9-vinil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(4-florofenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(4-metiloksazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(5-metiloksazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 2-(4-(oksazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-etil-2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 9-siklobutil-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklobutil-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(3-(metoksimetil)-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 4-(6-floropiridin-3-il)-11-(4-isopropil-1 H-imidazol-1-il)-5,6-dihidro-[1,4]diazepino[1,7-a][1,7]naftiridin-8(9H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 9-siklopropil-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30

- 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2,6-difloropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(isoksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-etil-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-metilisotiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(oksazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 2-(4-etinil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(2-floropiridin-3-il)-2-(4-(oksazol-2-il)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-1 -metil-9-(3-metilisoksazol-5-il)-7,8-dihidro-
- 20 [1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(oksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (R) -2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30

- (S) -2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(tert-butil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 (R) -2-(4-(tert-butil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (S) -2-(4-(tert-butil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-florosiklobutil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(3-florooksetan-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroksietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 (R) -2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroksietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (S) -2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroksietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-asetil-2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 on;
- 9-asetil-2-(4-siklobutil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 (R) -2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1-4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (S) -2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(siklopent-1-en-1 -il)-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-
- 30 [1-4]diazepino [7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 (S)-9-siklopropil-2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (R)-9-siklopropil-2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklobutil-1 H-imidazol-1 -il)-9-propionil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on; veya
- 10 9-(tert-butil)-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(3-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(3-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiltiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 2-(4-(2-metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(etoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(4-metiltiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(etoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30

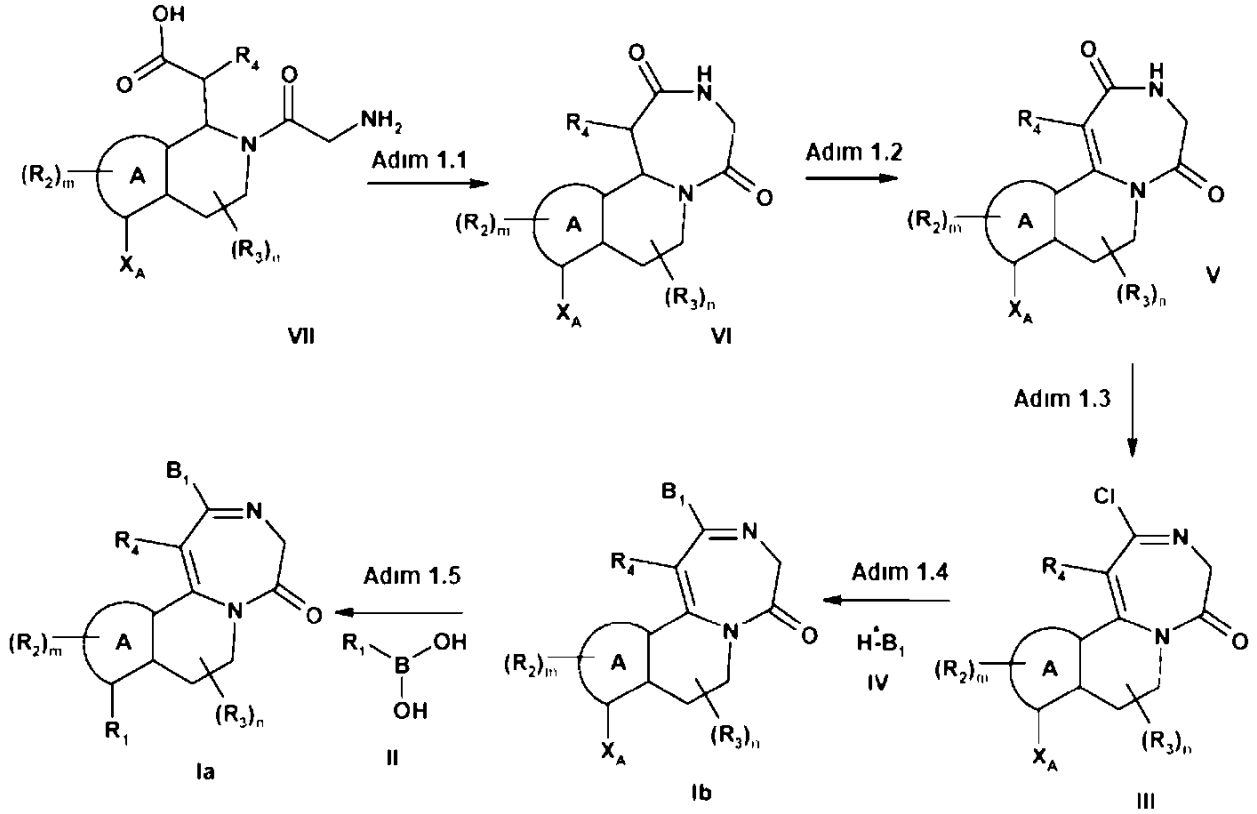
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(4-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-10-floro-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(3-(triflorometil)-1H-pirazol-5-il)-7,8-dihidro-[1-4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(6-hidroksipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(6-metoksipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(2-floropirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(2-floropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-siklobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 20 a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-12-floro-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- (R)-9-siklopropil-12-floro-2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 9-siklopropil-11-floro-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(diflorometil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(florometil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 30 a]isokuinolin-5(4H)-on;

- (R)-9-siklopropil-10-floro-2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10-floro-9-(6-floropiridin-3-il)-2-(3-metil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1-4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 9- siklopropil-10-floro-2-(3-(metoksimetil)-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-10-floro-9-(2-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1-4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10- floro-9-(2-floropiridin-3-il)-2-(3-metil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1-4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 10-floro-9-(2-floropiridin-3-il)-2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-(1-metoksisiklopropil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-(3-hidroksioksetan-3-il)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-
- 20 [1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklobutil-1 H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 9-siklopropil-2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1 -a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- (R)-9-siklopropil-2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1 -a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- 30

- 9-siklopropil-2-(4-(diflorometil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -
a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(oksazol-5-il)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 9-siklopropil-2-(4-(isoksazol-5-il)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -
a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(3-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-metoksi-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-
10 5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(triflorometil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(piridin-4-il)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 15 9-siklopropil-2-(4-((triflorometoksi)metil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4]
diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(1-hidroksisiklopropil)-1H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(2-hidroksietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
20 a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(1-hidroksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(siklopropil(hidroksi)metil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4]
diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 25 9-siklopropil-2-(4-((triflorometoksi)metil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1-4]
diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
- metil 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isokuinolin-9-karboksilat;
- 2-(3-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(5-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -
30 a]isokuinolin-5(4H)-on;

- 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(4-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 5 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(5-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-(5-floropirazin-2-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 10 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(5-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-siklopropil-2-(4-(1-florosiklopropil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a][2,6]naftiridin-5(4H)-on;
- 15 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(6-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- 9-isopropoksi-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on;
- veya bu bileşiklerin tuzları.
- 20 Bir başka yöne göre, Ia ve Ib formüllerine sahip bileşiklerin hazırlanması için bir proses açıklanmıştır. Söz konusu bileşikler Şema 1'de tarif edilen aşağıdaki prosese uygun şekilde elde edilebilir:

Şema 1:



Adım 1.1: VI formülüne sahip bir bileşik, ki burada A, R_2 , m, R_3 , n ve R_4 I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve X_A halojendir, VII formülüne sahip bir bileşik, ki burada A, R_2 , m, R_3 , n ve R_4 I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve X_A halojendir, uygun bir baz, ör. trietilamin mevcudiyetinde, uygun bir solvent, ör. diklorometan mevcudiyetinde propilfosfonik anhidrid reaksiyona sokularak elde edilebilir.

Adım 1.2: V formülüne sahip bir bileşik, ki burada A, R_2 , m, R_3 , n ve R_4 I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve X_A halojendir, uygun bir solvent, ör. piridin mevcudiyetinde VI formülüne sahip bileşik bir oksidasyon ajanı ör. SeO_2 ile oksitlenerek elde edilebilir.

Adım 1.3: III formülüne sahip bir bileşik, ki burada A, R_2 , m, R_3 , n ve R_4 I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve X_A halojendir, uygun bir solvent, ör. 1,2- dikloroetan mevcudiyetinde V formülüne sahip bir bileşik bir klorlama ajanı ör. $POCl_3$ ile klorlanarak elde edilebilir.

Adım 1-4: Ib formülüne sahip bir bileşik, ki burada A, R_2 , m, R_3 , n ve R_4 I formülünde tanımlandıkları gibidir, X_A halojendir, ve B_1 1 ila 4 azot atomu ihtiva eden bir beş-elemanlı aromatik halka sistemidir, ki burada halka sistemi bir azot atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_7 ile yer değiştirmiş olabilir, her bir R_7 bağımsız şekilde I formülünde tanımlandığı gibidir, III formülüne sahip bileşik ile IV formülüne sahip bir bileşik, ki burada B_1 1 ila 4 azot atomu ihtiva eden bir beş-elemanlı

aromatik halka sistemidir, burada halka sistemi bir azot atomu aracılığıyla bir asterisk ile işaretlenmiş hidrojene bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir, her bir R₇ bağımsız şekilde I formülünde tanımlandığı gibidir, uygun bir solvent örn. 1,2-dikloroetan mevcudiyetinde reaksiyona sokularak elde edilebilir.

5 **Adım 1.5:** Ia formülüne sahip bir bileşik,

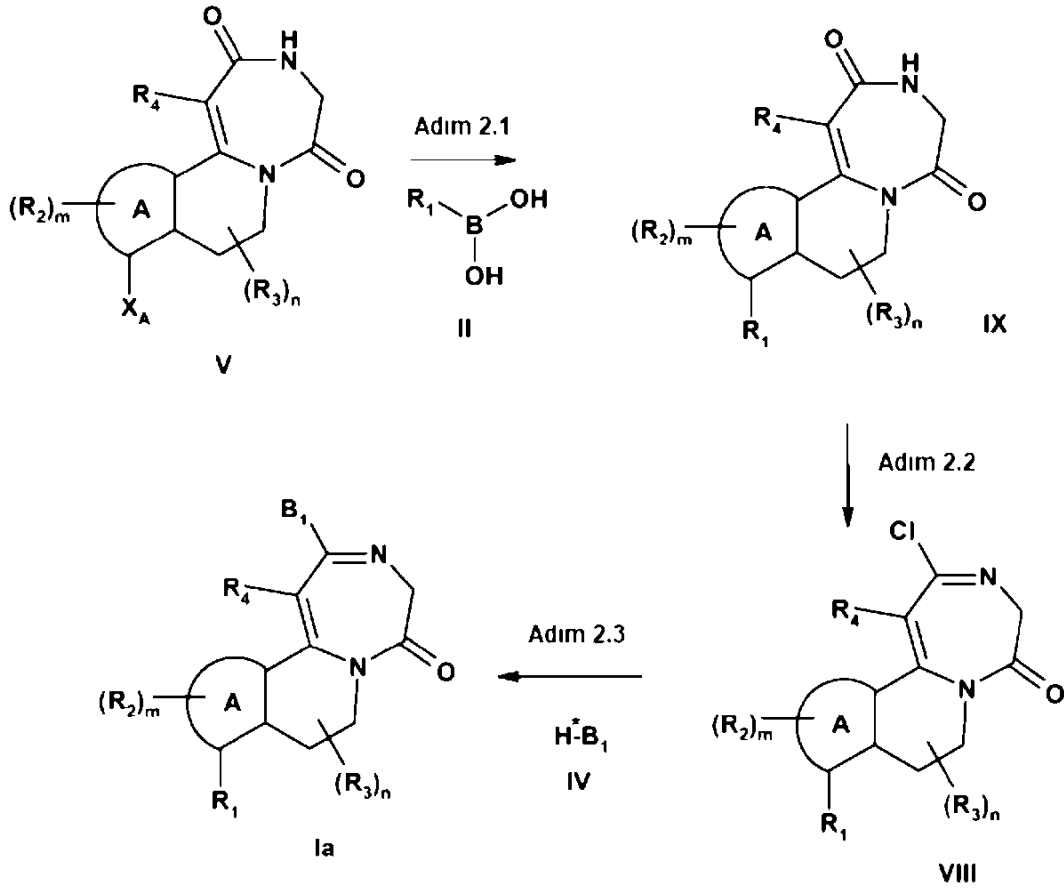
ki burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, R₁ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç- ila yedi-
15 elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya 4halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur; ve B₁ 1 ila 4 azot atomu ihtiva eden bir beş-elemanlı aromatik halka sistemidir, ki burada halka sistemi
20 bir azot atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir, her bir R₇ bağımsız şekilde I formülünde tanımlandığı gibidir,

Ib formülüne sahip bileşik ile II formülüne sahip bir bileşik, ki burada R₁ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot,
30 oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋

4alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur, bir katalizör ör. Pd(PPh)₃ mevcudiyetinde, uygun bir baz ör. Na₂CO₃ mevcudiyetinde, uygun bir solvent ör. 1,2-dimetoksietan mevcudiyetinde reaksiyona sokularak elde edilebilir.

- 5 Bir başka yöne göre, Ia formülüne sahip bileşiklerin üretilmesi için bir proses açıklanmıştır. Söz konusu bileşikler şema 2'de tarif edilen aşağıdaki prosese uygun şekilde elde edilebilir:

Şema 2:



Adım 2.1: IX formülüne sahip bir bileşik, ki burada

A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve

- 5 R₁ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç-ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer
- 10 C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç-ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer
- 15 değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur,

V formülüne sahip bir bileşik, ki burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve X_A halojendir,

ile II formülüne sahip bir bileşik, ki burada R₁ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur, bir katalizör ör. Pd(PPh)₃ mevcudiyetinde, uygun bir baz ör. Na₂CO₃ mevcudiyetinde, uygun bir solvent ör. 1,2-dimetoksietan mevcudiyetinde reaksiyona sokularak elde edilebilir.

Adım 2.2: VIII formülüne sahip bir bileşik, ki burada

A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, X_A halojendir, ve R₁ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur, IX formülüne sahip bileşik uygun bir solvent ör. 1,2-dikloroetan mevcudiyetinde bir klorlama ajanı ör. POCl₃ ile klorlanarak elde edilebilir.

Adım 2.3: Ia formülüne sahip bir bileşik, ki burada

A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, R₁ C₁₋₆alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç- ila yedi-
 10 elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur; ve B₁ 1 ila
 15 4 azot atomu ihtiva eden bir beş-elemanlı aromatik halka sistemidir, ki burada halka sistemi bir azot atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir, her bir R₇ bağımsız şekilde I formülünde tanımlandığı gibidir,

VIII formülüne sahip bileşik ile IV formülüne sahip bir bileşik, ki burada B₁ 1 ila 4 azot
 20 atomu ihtiva eden bir beş-elemanlı aromatik halka sistemidir, burada halka sistemi bir azot atomu aracılığıyla bir asterisk ile işaretlenmiş hidrojene bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₇ ile yer değiştirmiş olabilir, her bir R₇ bağımsız şekilde I formülünde tanımlandığı gibidir, uygun bir solvent ör. 1,2- dikloroetan mevcudiyetinde reaksiyona sokularak elde edilebilir.

25 Diğer I formülüne sahip bileşikler veya öncüleri, redüksiyon, oksidasyon ve/veya bileşikleri temin eden diğer fonksiyonlama ve/veya mevcut opsiyonel koruma grup(lar)ının kaldırılması, ve I formülüne sahip bileşiğe ulaşılması yoluyla Ia ve Ib formülüne sahip bileşikler veya öncülerinden (ör. III formülüne sahip bileşikler) - şema 1 veya şema 2 'de tarif edildiği şekilde hazırlanmış - elde edilebilir. I formülüne sahip bileşikler ayrıca ör.
 30 Örnekler'de tarif edildiği gibi diğer konvansiyonel prosesler ile hazırlanabilir, söz konusu prosesler daha detaylı açıklanacaktır.

Reaksiyonlar ör. Örnekler'de tarif edildiği gibi konvansiyonel yöntemlere uygun şekilde gerçekleştirilebilir.

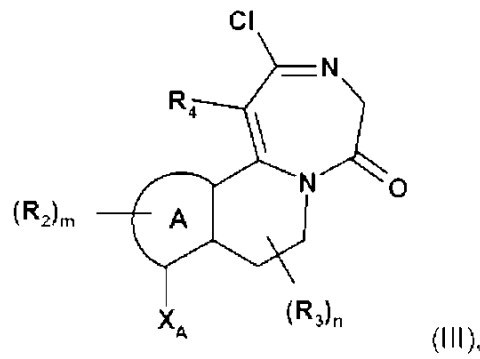
Reaksiyon karışımlarının işlenmesi ve bu şekilde elde edilebilen bileşiklerin saflaştırılması bilinen yöntemlere uygun şekilde gerçekleştirilebilir.

Asit eklenti tuzları, bilinen şekilde serbest bazlardan üretilebilir, ve tersi de doğrudur.

Başlangıç malzemeleri, ör. VII, IV ve II formüllerine sahip bileşikler bilinir veya örneğin

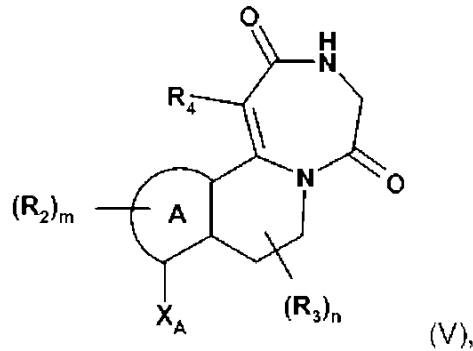
- 5 Örneklerde tarif edildiği gibi bilinen bileşiklerden başlayarak konvansiyonel prosedürler ile hazırlanabilir.

Bir başka yöne göre, buluş ayrıca III formülüne sahip yeni bir bileşik veya bir tuzunu temin eder,



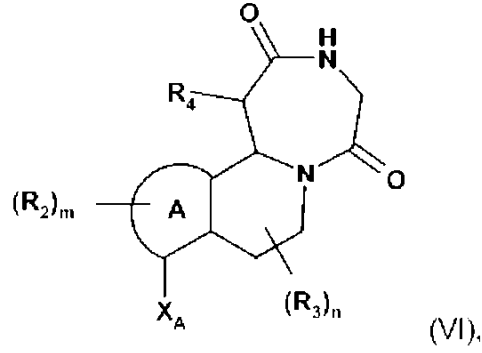
- 10 ki burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve X_A halojendir.

Bir başka yöne göre, buluş ayrıca V formülüne sahip yeni bir bileşik veya bir tuzunu temin eder,



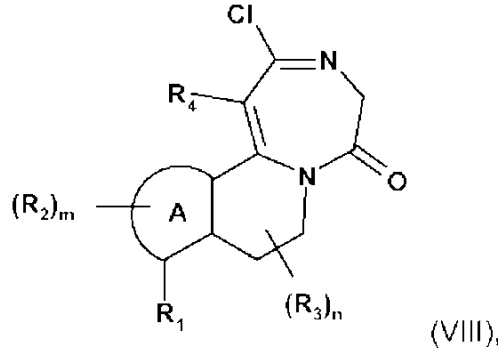
ki burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve X_A halojendir.

- 15 Bir başka yöne göre, buluş ayrıca VI formülüne sahip yeni bir bileşik veya bir tuzunu temin eder,



ki burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve X_A halojendir.

Bir başka yöne göre, buluş ayrıca provides VIII formülüne sahip yeni bir bileşik veya bir tuzunu temin eder,



5

ki burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve R₁ C₁₋₆alkil; C₁₋₄halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç- ila yedi-

10 6alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç- ila yedi-

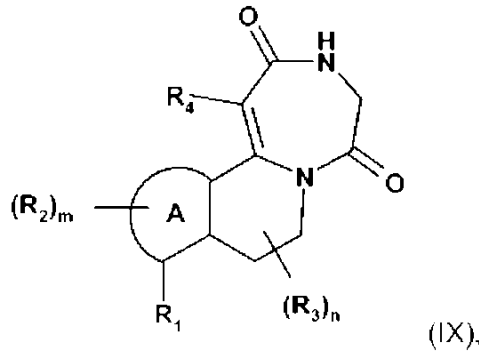
15 elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur.

Bir gerçekleştirmede, buluş VIII formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve R₁ -X₂-B₂'dir, ki burada X₂ bağ olarak seçilir; ve B₂ bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilen C₃₋₆sikloalkil

20

'dir; veya B₂ azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir; ki burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır; ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C-1-4halojenalkoksi'dir.

Bir başka yöne göre, buluş ayrıca IX formülüne sahip yeni bir bileşik veya bir tuzunu temin eder,



ki burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve R₁ C-1-6alkil; C₁₋₆halojenalkil; C₁₋₆siyanoalkil; C₁₋₆karboksialkil; C₁₋₆hidroksialkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkoksi-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkilkarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkoksikarbonil-C₁₋₆alkil; C₁₋₄alkilkarboniloksi-C₁₋₆alkil; C₁₋₆aminoalkil; C₁₋₄alkilamino-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)amino-C₁₋₆alkil; aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C-1-4alkilaminokarbonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminokarbonil-C₁₋₆alkil; C-1-4alkilkarbonilamino-C₁₋₆alkil; C-1-4alkilaminosülfonil-C₁₋₆alkil; di(C₁₋₄alkil)aminosülfonil-C₁₋₆alkil; C₂₋₆alkenil; C₂₋₆halojenalkenil; C₂₋₆alkinil; C₂₋₆halojenalkinil; veya aromatik, doymuş veya doymamış aromatik-olmayan yapıda olabilen ve azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir üç- ila yedi-elemanlı monosiklik halka sistemidir, burada halka sistemi bir karbon atomu aracılığıyla bağlanır, ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R₆ bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄halojenalkil, C₁₋₄alkoksi, veya C₁₋₄halojenalkoksi'dir; veya aynı halka atomundaki iki R₆ birlikte oksodur.

Bir gerçekleştirilmede, buluş IX formülüne sahip bir bileşik temin eder, ki burada A, R₂, m, R₃, n ve R₄ I formülünde tanımlandıkları gibidir, ve R₁ -X₂-B₂'dir, ki burada X₂ bağ olarak seçilir; ve B₂ bir veya birden fazla kez R₆ ile yer değiştirmiş olabilen C₃₋₆sikloalkil 'dir; veya B₂ azot, oksijen ve kükürt arasından seçilecek 1 ila 4 heteroatom ihtiva edebilen bir beş- ila altı-elemanlı aromatik halka sistemidir; burada halka sistemi bir karbon atomu

aracılığıyla bağlanır; ve burada halka sistemi bir veya birden fazla kez R_6 ile yer değiştirmiş olabilir; her bir R_6 bağımsız şekilde halojen, hidroksi, siyano, C_{1-4} alkil, C_{1-4} haloijenalkil, C_{1-4} alkoksi, veya C_{1-4} haloijenalkoksi'dir.

Bir başka yöne göre, buluş bir buluş bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı

- 5 ihtiva eden bir farmasötik bileşim temin eder. Farmasötik bileşim belirli administrasyon yolları mesela oral administrasyon, parenteral administrasyon, ve rektal administrasyon, vs. için formüle edilebilir. Buna ilave olarak, buluş farmasötik bileşimleri kapsüller, tabletler, haplar, granüller, tozlar veya süppozituarlar dahil katı formda, veya solüsyonlar, süspansiyonlar veya emülsiyonlar dahil sıvı formda hazırlanabilir.
- 10 Farmasötik bileşimler sterilizasyon gibi konvansiyonel farmasötik işlemlere tabi tutulabilir ve/veya konvansiyonel inert seyrelticiler, kaydırıcı ajanlar, veya tamponlayıcı ajanlar, ve aynı zamanda adjuvanlar, mesela koruyucular, stabilizatörler, ıslatıcı ajanlar, emülsiyonlayıcılar ve tamponlar vs. ihtiva edebilir.

Tipik olarak, farmasötik bileşimler aşağıdakiler ile birlikte etken maddeyi ihtiva eden

- 15 tabletler ve jelatin kapsüllerdir

- a) seyrelticiler, ör., laktoz, dekstroz, sükroz, mannitol, sorbitol, selüloz ve/veya glisin;
- b) kaydırıcılar, ör., silika, talk, stearik asit, its magnezyum veya kalsiyum tuzu ve/veya polietilenglikol; tabletler için ayrıca
- c) bağlayıcılar, ör., magnezyum alüminyum silikat, nişasta macunu, jelatin,
- 20 tragakant, metilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz ve/veya polivinilpirrolidon; eğer istenirse
- d) parçalayıcılar, ör., nişastalar, agar, aljinik asit veya sodyum tuzu, veya efervesan karışımlar; ve/veya
- e) absorbe ediciler, renklendiriciler, aromalar ve tatlandırıcılar.

- 25 Tabletler meslekte bilinen yöntemlere uygun şekilde film kaplamalı veya enterik kaplamalı olabilir.

Oral administrasyon için uygun bileşimler tabletler, pastiller, sulu veya yağlı süspansiyonlar, dispersiyonlanabilir tozlar veya granüller, emülsiyon, sert veya yumuşak kapsüller, veya şuruplar veya iksirler formunda etkin miktarda bir buluş bileşiği ihtiva eder.

- 30 Oral kullanıma yönelik bileşimler meslekte bilinen farmasötik bileşim üretme yöntemlerinden herhangi birine göre hazırlanır ve bu tür bileşimler aşağıdakilerden oluşan grup içerisinde seçilecek bir veya birden fazla ajan ihtiva edebilir: farmasötik

olarak hoş ve yutulabilir preparasyonlar hazırlamak için tatlandırıcı ajanlar, aroma verici ajanlar, renklendirici ajanlar ve koruyucu ajanlar. Tabletler, tablet üretimi için uygun toksik-olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenler ile karışım halinde aktif bileşen ihtiva eder. Bu eksipiyenler örneğin, inert seyrelticiler, mesela kalsiyum karbonat, sodyum karbonat, laktoz, kalsiyum fosfat veya sodyum fosfat; granüle edici ve parçalayıcı ajanlar, örneğin, mısır nişastası, veya aljinik asit; bağlayıcı ajanlar, örneğin, nişasta, jelatin veya akasya; ve kaydırıcı ajanlar, örneğin magnezyum stearat, stearik asit veya talk. Tabletler kaplanmaz veya gastrointestinal sistemde parçalanmayı ve emilimi geciktirmek amacıyla bilinen teknikler ile kaplanır ve böylece daha uzun bir süre boyunca devam eden etki elde edilir. Örneğin, bir geciktirici malzeme örneğin gliseril monostearat veya gliseril distearat kullanılabilir. Oral kullanıma yönelik formülasyonlar aktif bileşenin bir inert katı seyreltici, örneğin, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat veya kaolin ile karıştırıldığı sert jelatin kapsüller, veya aktif bileşenin su veya bir yağlı ortam, örneğin, fıstık yağı, sıvı parafin veya zeytin yağı ile karıştırıldığı yumuşak jelatin kapsüller halinde temin edilebilir.

Bazı injektabl bileşimler sulu izotonik solüsyonlar veya süspansiyonlardır, ve süppozituarlar avantajlı şekilde yağlı emülsiyonlar veya süspansiyonlardan hazırlanır. Söz konusu bileşimler sterilize edilebilir ve/veya adjuvants, örneğin koruyucular, stabilizatörler, ıslatıcı veya emülsiyonlayıcı ajanlar, çözünme hızlandırıcılar, ozmotik basıncı düzenleyici tuzlar ve/veya tamponlar ihtiva edebilir. İlave olarak, diğer terapötik olarak değerli maddeler ihtiva edebilirler. Söz konusu bileşimler sırasıyla konvansiyonel karıştırma, granülasyon veya kaplama yöntemlerine uygun şekilde hazırlanır, ve yaklaşık %0.1-75, veya yaklaşık %1-50 aktif bileşen ihtiva eder.

Transdermal uygulama için uygun bileşimler taşıyıcı ile birlikte etkin miktarda bir buluş bileşiği ihtiva eder. Taşıyıcılar hastanın cildinden geçişe yardımcı olmak için absorbe edilebilir farmakolojik olarak kabul edilebilir solventler ihtiva eder. Örneğin, transdermal cihazlar bir destek elemanı, opsiyonel olarak taşıyıcılar ile birlikte bileşiği ihtiva eden bir hazne, opsiyonel olarak bileşiği uzun bir sürede kontrollu ve önceden belirlenmiş bir hızda hastanın cildine uygulamak için bir hız kontrol bariyeri, ve cihazı cilde sabitleme düzeneği ihtiva eden bir bandaj formundadır.

Örneğin cilde ve gözlere topik uygulama için uygun bileşimler arasında sulu solüsyonlar, süspansiyonlar, merhemler, kremler, jeller veya ör., aerosol veya benzeri yolla kullanıma uygun püskürtülebilir formülasyonlar sayılabilir. Bu tür topik administrasyon sistemleri

özellikle ör. cilt kanseri tedavisinde dermal uygulama için, veya ör. güneş kremleri, losyonları, spreyleri ve benzerleri içerisinde profilaktik kullanım için uygundur. Dolayısıyla özellikle meslekte iyi bilinen kozmetik formülasyonlar dahil topik formülasyonlarda kullanılmaya uygundur. Bunlar çözündürücüler, stabilizanlar, tonisite artırıcı ajanlar, 5 tamponlar ve koruyucular ihtiva edebilir.

Burada kullanıldığı haliyle topik uygulama ayrıca bir inhalasyon veya bir intranazal uygulama ile ilgili olabilir. Bir kuru toz inhalatöründen veya uygun bir itici gaz kullanılarak veya kullanılmadan bir basınçlı kaptan, pompadan, spreyden, atomizörden veya nebulizatörden uygulanan bir aerosol sprey formundaki bir kuru toz (tek başına, bir 10 karışım ör. laktoz ile kuru bir karışım, veya örneğin fosfolipidler ile karıştırılmış bir bileşen parçacığı) halinde kolayca administre edilirler.

Buluş ayrıca aktif bileşenler olarak buluş bileşiklerini ihtiva eden susuz farmasötik bileşimler ve dozaj formları temin eder, çünkü su bazı bileşiklerin bozunmasını kolaylaştırabilir.

Buluşa uygun susuz farmasötik bileşimler ve dozaj formları susuz veya düşük nemli bileşenler ve düşük nem veya düşük ıslaklık şartları kullanılarak hazırlanabilir. Bir susuz farmasötik bileşim, susuz yapısı korunacak şekilde hazırlanabilir ve depolanabilir. Dolayısıyla, suzu bileşimler tercihen suyla teması önlediği bilinen malzemeler kullanılarak ambalajlanır böylece uygun formulasyon kitlerine dahil edilebilirler. Uygun ambalajlar 20 arasında, fakat sınırlayıcı olmadan, sızdırmaz şekilde kapatılmış folyolar, plastikler, birim doz kapları (ör. viyaller), blister paketler, ve şerit paketler sayılabilir.

Buluş ayrıca, etken madde olarak buluş bileşiğinin bozunma hızını azaltan bir veya birden fazla ajan ihtiva eden farmasötik bileşimler ve dozaj formları temin eder. Burada "stabilizanlar" olarak adlandırılan bu tür ajanlar arasında, fakat sınırlayıcı olmadan, 25 antioksidanlar mesela askorbik asit, pH tamponları, veya tuz tamponları, vs. sayılabilir.

Burada kullanıldığı haliyle, "farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı" terimi solventler, dispersiyon ortamı, kaplamalar, yüzey-aktif maddeler, antioksidanlar, koruyucular (ör., antibakteriyel ajanlar, antifungal ajanlar), izotonik ajanlar, emilim geciktirici ajanlar, tuzlar, koruyucular, ilaçlar, ilaç stabilizanları, bağlayıcılar, eksipyanlar, parçalayıcı ajanlar, 30 kaydırıcılar, tatlandırıcı ajanlar, aroma verici ajanlar, renklendiriciler, ve sıradan meslek bilgisi sahipleri tarafından bilinen bu tür malzemeler ve bunların kombinasyonlarının her birini ve tümünü kapsar (bkz., örneğin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Konvansiyonel taşıyıcı aktif bileşen ile

uyumlu olduğu sürece, terapötik veya farmasötik bileşimlerde kullanılması öngörülmüştür.

I formülüne sahip bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları değerli farmakolojik özellikler gösterir ve dolayısıyla farmasötik olarak faydalıdır.

- 5 Ayrıca, I formülüne sahip bileşikler mGluR5 araştırmalarında, ör. gereç bileşikler olarak faydalıdır.

- Ozellikle, I formülüne sahip bileşikler insan metabotropik glutamat reseptör 5 (insan mGluR5) antagonistik bir etki gösterir. Bu, rekombinant insan mGluR5'te in vitro, örneğin, L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 34, pages 871-886 (1995), P. J. Flor et al., J. Neurochem. Vol. 67, pages 58-63 (1996)'ya uygun şekilde intraselüler Ca^{2+} konsantrasyonunda agonist indüklemeli artış inhibisyonunun ölçülmesi, veya T. Knoepfel et al., Eur. J. Pharmacol. Vol. 288, pages 389-392 (1994), L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 67, pages 58-63 (1996)'da ve orada sözü edilen referanslarda tarif edildiği şekilde inositol fosfat transferinde agonist indüklemeli artışın hangi düzeyde inhibe edildiğinin ölçülmesi gibi farklı prosedürler kullanılarak belirlenebilir. İnsan mGluR alt-tiplerinin izolasyonu ve ekspresyonu US-Patent No. 5,521,297'de tarif edilmiştir.

- Seçilmiş (I) formülüne sahip bileşiklerinin, hmGluR5a ekspresyonlayan rekombinant hücrelerde ölçülen, agonist (ör. glutamat veya kuiskualat) indüklemeli intraselüler Ca^{2+} konsantrasyonu artışı veya agonist (ör. glutamat veya kuiskualat) indüklemeli inositol fosfat transferi inhibisyonu için IC_{50} değerleri yaklaşık 1 nM ila yaklaşık 10 μM 'dir.

Tercih edilen (I) formülüne sahip bileşiklerin, hmGluR5a ekspresyonlayan rekombinant hücrelerde söz konusu inositol fosfat transferi için IC_{50} değeri en az 1 μM 'dir.

- Diğer tercih edilen (I) formülüne sahip bileşiklerin, hmGluR5a ekspresyonlayan rekombinant hücrelerde söz konusu inositol fosfat transferi için IC_{50} değeri en az 500 nM'dir.

Diğer tercih edilen (I) formülüne sahip bileşiklerin, hmGluR5a ekspresyonlayan rekombinant hücrelerde söz konusu inositol fosfat transferi için IC_{50} değeri en az 250 nM'dir.

- Diğer tercih edilen (I) formülüne sahip bileşiklerin, hmGluR5a ekspresyonlayan rekombinant hücrelerde söz konusu inositol fosfat transferi için IC_{50} değeri en az 100 nM'dir.

Buluş bileşikler dolayısıyla gastro-intestinal ve idrar yollarının glutamaterjik sinyal iletimindeki düzensizlikler ile bağlantılı bozuklukların, ve tamamen veya kısmen mGluR5 aracılı sinir sisteminin bozukluklarının önlenmesi, tedavisi veya ilerlemesinin geciktirilmesinde faydalıdır.

- 5 Glutamaterjik sinyal iletimi düzensizlikleri ile bağlantılı bozukluklar örneğin status epileptikus sonrası nöronal koruma dahil epileptojenez, serebral iskemiler, özellikle akut iskemiler, gözün iskemik hastalıkları, kas spazmları örneğin lokal veya genel spastisite, cilt bozuklukları, obezite bozuklukları, özellikle, konvülsiyonlar veya ağrıdır.

Gastro-intestinal sistem bozuklukları arasında Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığı (GERD),

- 10 Fonksiyonel Gastro-intestinal Bozukluklar ve Post-operatif İleus sayılabilir.

Fonksiyonel Gastro-intestinal Bozukluklar (FGID'ler) konvansiyonel teşhis ölçümleri kullanılarak organik nedensiz abdominal semptomlar ile bağlantılı kronik veya tekrarlayan durumlar olarak tanımlanır. Birçok FGID'de görülen önemli bir semptom içorgan ağrısı ve/veya rahatsızlığıdır. FGID'ler arasında fonksiyonel dispepsi (FD), fonksiyonel mide yanması (GERD'nin bir alt-grubu), iritabl bağırsak sendromu (IBS), fonksiyonel şişkinlik, fonksiyonel ishal, kronik kabızlık, fonksiyonel safra sistemi bozuklukları ve aynı zamanda Gut 1999; Vol. 45 Suppl. II'ye uygun diğer durumlar sayılabilir. Özellikle ilgi çekici bir bozukluk GERD'dir.

- 20 Post-operatif İleus, abdominal cerrahi sonrası GI hareketliliğindeki geçici bir bzulmadan kaynaklanan bağırsak muhtevasının ilerlemesindeki bir başarısızlık olarak tanımlanır.

- İdrar Yolu bozuklukları, idrar yolunun fonksiyonel bozukluklarını ve/veya rahatsızlık/ağrı ile bağlantılı durumlarını kapsar. İdrar yolu bozuklukları arasında, fakat sınırlayıcı olmadan idrar kaçırma, selim prostatik hiperplazi, prostat, detrusor hiperrefleksisi, çıkış tıkanıklığı, idrar yapma sıklığı, gece idrara kalkma, acil idrar ihtiyacı, 25 aşırı-aktif mesane (OAB), pelvik hipersensitivite, sıkışma inkontinansı, üretrit, prostatodini, sistit, idyopatik mesane hipersensitivitesi ve benzerleri sayılabilir. OAB idrar kaçırma eşliğinde veya yokluğunda, ve genellikle boşaltma sıklığında artış ve gece idrara kalkma görülen, sıkışma ile karakterize edilen bir sendromdur.

- 30 Tamamen veya kısmen mGluR5 aracılı sinir sistemi bozuklukları örneğin sinir sisteminin akut, travmatik ve kronik dejeneratif prosesleri, örneğin Parkinson hastalığı, Parkinson diskinezisi (ör. L-dopa indüklemeli diskinezi), nöroleptik indüklemeli diskineziler (ör. tardif diskinezi), Tik bozuklukları, Tourette Sendromu, Huzursuz Bacak Sendromu, Periyodik Uzuv Hareketi Sendromları, yaşlılık demansı, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı,

amiyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz ve kırılğan X sendromu, madde-bağlantılı bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar mesela şizofreni, afektif ve kaygı bozuklukları, dikkat eksikliği bozuklukları ve bunlarla ve diğer MSS bozuklukları ile bağlantılı kognitif disfonksiyondur. Madde-bağlantılı bozukluklar arasında madde kullanımı, madde bağımlılığı ve maddeden uzak kalma ör. nikotinsiz kalma bozuklukları sayılabilir. Kaygı bozuklukları arasında panik bozukluğu, sosyal ve spesifik fobiler, kaygı, obsesif kompulsif bozukluk (OCD), travma sonrası stres bozukluğu (PTSD) ve genelleşmiş kaygı bozukluğu (GAD) sayılabilir. Afektif bozukluklar arasında depresif (ağır depresyon, distimi, depresif bozukluklar NOS) ve bipolar bozukluklar (bipolar I ve II disorders) sayılabilir. Bunlarla ve diğer MSS bozuklukları ile bağlantılı kognitif fonksiyon bozuklukları arasında dikkat ve uyaklıkta, hafıza ve yürütücü işlevlerde (örneğin işleyen bellek ve olaysal bellek) eksiklik ve anormallikler sayılabilir. Tamamen veya kısmen mGluR5 aracılı diğer bozukluklar ağır ve kaşınmadır.

Özellikle ilgi çekici bir bozukluk Parkinson Hastalığında L-dopa indüklemeli diskinezidir.

Buluş bileşikleri, özellikle Gerçekleştirme 8'de P grubunda tanımlanan bileşikler, Parkinson Hastalığındaki diskinezilerin, özellikle Parkinson Hastalığında L-dopa indüklemeli diskinezinin tedavisi, önlenmesi veya ilerlemesinin geciktirilmesinde faydalıdır. Parkinson Hastalığındaki diskineziler, her zaman olmasa da sıklıkla, bir dopamin öncüsü olan levodopa (L-dopa) ile Parkinson Hastalığı tedavisinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkar. Bu tür diskinezilerin karakteristikleri arasında motor bozukluk, ör. yavaş ve koordinasyonsuz istemsiz hareketlerin ortaya çıkması, titreme, tutukluk ve yürüme sorunları sayılabilir. L-dopa ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla Parkinson Hastalığı semptomları azalır, fakat ayakta durmakta hatta oturmakta giderek daha fazla zorlanırlar. Uzun süre L- dopa kullanıldıktan sonra, hastaların çoğunda diskinezi gelişir.

Diskinezi L-dopa ile tedavi döngüsü esnasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Bir gerçekleştirmede, buluş bileşikleri hastada pik L-dopa plazma konsantrasyonları döneminde ortaya çıkan diskinezinin tedavisinde kullanılmaya yöneliktir. Bir gerçekleştirmede, buluş bileşikleri hastada L-dopa plazma konsantrasyonlarının arttığı veya azaldığı dönemde ortaya çıkan diskinezinin tedavisinde kullanılmaya yöneliktir (difazik diskinezi).

Diskinezi ayrıca L-dopa almayan Parkinson hastalarında da ortaya çıkabilir. Bir gerçekleştirmede, buluş bileşikleri L-dopa indüklemeli-olmayan Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılmaya yöneliktir.

Bir buluş bileşiği, özellikle P grubunda tanımlanan bir bileşik ile tedavi, Parkinson diskinezi ile bağlantılı karakteristiklerde bir azalmayı kapsar, bu karakteristikler arasında örneğin, fakat bunlarla sınırlı olmadan, istemsiz hareketlerin ölçeğinde bir azalma, istemsiz hareketlerin sayısında bir azalma, normal görevleri yerine getirme kabiliyetinde
5 bir artış, yürüme kabiliyetinde iyileşme, diskinezi episodları arasındaki sürenin uzaması sayılabilir.

Profilaktik tedavide, buluş bileşikleri, özellikle P grubunda tanımlanan bileşikler Parkinson diskinezisinin ortaya çıkmasını geciktirmek veya önlemek için kullanılabilir.

Yukarıda sözü edilen endikasyonlar (durumlar ve bozukluklar) için uygun dozaj örneğin,
10 kullanılan bileşiğe, hastaya, administrasyon yoluna ve tedavi edilen durumun türüne ve ciddiyetine bağlı olarak değişir. Fakat, genel olarak, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 100 mg/kg vücut ağırlığı, tercihen yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 10 mg/kg vücut ağırlığı, ör. 1 mg/kg günlük dozajda hayvanlarda tatmin edici sonuçların elde edildiği belirtilmiştir. Daha büyük memelilerde, örneğin insanlarda, belirtilen günlük dozaj yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 1000 mg,
15 tercihen yaklaşık 1 ila yaklaşık 400 mg, en tercihen yaklaşık 10 ila yaklaşık 100 mg, kolay şekilde, örneğin günde dört kereye kadar bölünmüş dozlarda administre edilen buluş bileşiğidir.

Buluşa uygun kullanım için, bir buluş bileşiği, özellikle P grubunda tanımlanan bir bileşik, alışılmış herhangi bir yolla ör. oral yolla, örneğin tabletler veya kapsüller formunda, veya
20 parenteral yolla, örneğin injeksiyon solüsyonları veya süspansiyonlar halinde, tek başına bir aktif ajan olarak veya diğer aktif ajanlar ile kombinasyon halinde administre edilebilir. Bir buluş bileşiği ve bir başka aktif ajan ihtiva eden bir kombinasyon "buluş kombinasyonu" olarak anılacaktır.

L-dopa indüklemeli Parkinson diskinezisinde, buluş bileşiği, özellikle P grubunda
25 tanımlanan bir bileşik, L-dopa ve opsiyonel olarak aşağıdakilerden oluşan grup içerisinden seçilecek en az bir aktif ajan ile kombine edilir: bir dopa dekarboksilaz inhibitörü, a katekol-O-metil transferaz inhibitörü, bir dopamin agonisti, bir monoamin oksidaz-B inhibitörü, bir adrenerjik ilaç, solunum yolu tıkanıklığı bozuklukları için bir ilaç, bir beta bloke edici ajan, bir alfa-adrenoreseptör antagonisti, bir anjiyotensin II
30 antagonisti, bir antikolinergik, bir antikolinesteraz, bir antidepresan, bir anti-İflamatuvar ajan, bir anti-romatik ajan, bir antimigren ajan, bir anksiyolitik, bir barbiturat, bir barbiturat türevi, bir belladonna alkaloid, bir tersiyer amin ve bir benzotiyazepin türevi.

Dopa dekarboksilaz inhibitörleri, örneğin, karbidopa veya benseraziddir. Katekol-O-metil transferaz inhibitörleri örneğin, tolkapon veya entakapondur. Dopamin agonistleri örneğin, bromokriptin, pergolid, pramipeksol, ropinirol, kabergolin, apomorfin veya lisuriddir.

- 5 Monoamin oksidaz-B inhibitörleri örneğin, selegilin, rasagilindir.

Adrenerjikler ve/veya tıkanmış solunum yolu bozuklukları ilaçları örneğin, formoterol fümaratlı Budesonide, Combivent, Sertide mite veya Salbutamol'dur.

Beta bloke edici ajanlar örneğin, Acebutolol, Acebutolol hidroklorür, Atenolol, Betaxolol, Betaxolol hidroklorür, Bisoprolol, Bisoprolol fümarat, Bisoprolol hemifümarat, Carvedilol, Cosopt, Levobunolol hidroklorür, Metoprolol, Metoprolol süksinat, Metoprolol tartrat, Propranolol, Propranolol hidroklorür, Sotalol, Sotalol hidroklorür, Tenoretic, Timolol, Timolol maleat veya Timpilo'dur.

- 15 Alfa-adrenoreseptör antagonistleri örneğin, Alfuzosin, Alfuzosin hidroklorür, Doksazosin, Doksazosin mesilat, Tamsulosin, Tamsulosin hidroklorür, Terazosin veya Terazosin hidroklorürdür.

Anjiyotensin II antagonistleri örneğin Candesartan sileksetil, Irbesartan, Losartan, Losartan potasyum, Olmesartan medoksomil, Telmisartan veya Valsartan'dır.

Anjiyotensin II antagonisti kombinasyonları örneğin Blopress plus, Co-diovan, Hyzaar veya Karvea hct'dir.

- 20 Antikolinerjikler örneğin, Ipratropium bromür veya Tiotropium bromürdür. Antikolinesterazlar örneğin, Donepezil hidroklorürdür.

Antidepresanlar örneğin Amitriptyline, Amitriptyline hidroklorür, Bupropion hidroklorür, Citalopram, Citalopram hidrobromür, siklobenzaprin, siklobenzaprin hidroklorür, Escitalopram, Escitalopram oksalat, Fluoxetine, Fluvoxamin maleat, Imipramin hidroklorür, Mirtazapine, Paroxetine, Paroxetine hidroklorür, Sertraline, Sertraline hidroklorür, Trazodone, Trazodone hidroklorür, Venlafaxine veya Venlafaxine hidroklorürdür.

Antiepileptikler örneğin, Carbamazepine, Clonazepam, Gabapentin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin veya Topiramate'dir.

- 30 Anti-inflamatuvar ve/veya anti-romatiz ajanlar örneğin, Betamethasone, Betamethasone valerat, Cortisone, Cortisone asetat, Desonide, Diclofenac, Diclofenac sodyum,

Flurbiprofen, hidrokortizon, Indometacin, Salicylic asit, Triamcinolone asetonid, Aceclofenac, Aflexa, Arthrotec, Carbager-plus, Celecoxib, Glucosamin, Glucosamin sülfat, Glucosamin ile kondroitin, Ibuprofen, Ketoprofen, Meloxicam, Naproxen, Naproxen sodyum, Nimesulide, Osteo bi-flex veya Sulindac'dır.

- 5 Antimigren preparasyonları örneğin Naratriptan hidroklorür, Rizatriptan veya Sumatriptan'dır.

Anksiyolitikler örneğin, Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepate dipotasyum, Diazepam, etil iyoflazepat, hidroksizin, hidroksizin hidroklorür, Lorazepam, Oxazepam veya Tetrazepam'dır.

- 10 Barbitüratlar ve/veya barbitürat türevleri örneğin, Phenobarbital veya Phenobarbital'dir. Belladonna alkaloidler ve/veya tersiyer aminler örneğin, Hyoscyamin sülfattır. Benzodiazepin türevleri ve bağlantılı ilaçlar örneğin, Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepate dipotasyum, Diazepam, etil iyoflazepat, Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam, Tetrazepam, Triazolam, Eszopiclone, 15 Zolpidem, Zolpidem tartrat veya Zopiclone'dur.

Benzotiyazepin türevleri örneğin, Diltiazem veya Diltriazem hidroklorürdür.

Buluşun bir gerçekleştirmesinde bir spesifik buluş kombinasyonu kullanılır. Söz konusu kombinasyon şunları kapsar:

Bir buluş bileşiği, özellikle P grubunda tanımlanan bir bileşik; ve L-dopa.

- 20 Buluşun bir gerçekleştirmesinde bir spesifik buluş kombinasyonu kullanılır. Söz konusu kombinasyon şunları kapsar:

Bir buluş bileşiği, özellikle P grubunda tanımlanan bir bileşik;

L-dopa; ve

aşağıdakilerden oluşan grup içerisinde seçilecek en az bir aktif ajan:

- 25 karbidopa, benserazid, tolkapon, entakapon, bromokriptin, pergolid, pramipeksol, ropinirol, kabergolin, apomorfin, lisurid, selegilin, rasagilin, Budesonide ile formoterol fumarat, Combivent, Sertide mite, Salbutamol, Acebutolol, Acebutolol hidroklorür, Atenolol, Betaxolol, Betaxolol hidroklorür, Bisoprolol, Bisoprolol fumarat, Bisoprolol hemifumarat, Carvedilol, Cosopt, Levobunolol hidroklorür, Metoprolol, Metoprolol 30 süksinat, Metoprolol tartrat, Propranolol, Propranolol hidroklorür, Sotalol, Sotalol hidroklorür, Tenoretic, Timolol, Timolol maleat, Timpilo, Alfuzosin, Alfuzosin hidroklorür,

Doksazosin, Doksazosin mesilat, Tamsulosin, Tamsulosin hidroklorür, Terazosin, Terazosin hidroklorür, Candesartan sileksetil, Irbesartan, Losartan, Losartan potasyum, Olmesartan medoksomil, Telmisartan, Valsartan, Blopress plus, Co-diovan, Hyzaar, Karvea hct, Ipratropium bromür, Tiotropium bromür, Donepezil hidroklorür, Amitriptyline, Amitriptyline hidroklorür, Bupropion hidroklorür, Citalopram, Citalopram hidrobromür, siklobenzaprin, siklobenzaprin hidroklorür, Escitalopram, Escitalopram oksalat, Fluoxetine, Fluvoxamin maleat, Imipramin hidroklorür, Mirtazapine, Paroxetine, Paroxetine hidroklorür, Sertraline, Sertraline hidroklorür, Trazodone, Trazodone hidroklorür, Venlafaxine, Venlafaxine hidroklorür, Carbamazepine, Clonazepam, Gabapentin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramate, Betamethasone, Betamethasone valerat, Cortisone, Cortisone asetat, Desonide, Diclofenac, Diclofenac sodyum, Flurbiprofen, hidrokortizon, Indometacin, salisilik asit, Triamcinolone asetonid, Aceclofenac, Aflexa, Arthrotec, Carbager-plus, Celecoxib, Glucosamine, Glucosamine sülfat, Glucosamine ile kondroitin, Ibuprofen, Ketoprofen, Meloxicam, Naproxen, Naproxen sodyum, Nimesulide, Osteo bi-flex veya Sulindac.

Antimigren preparasyonları örneğin, Naratriptan hidroklorür, Rizatriptan, Sumatriptan, Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepate dipotasyum, Diazepam, etil iyoflazepat, hidroksizin, hidroksizin hidroklorür, Lorazepam, oksazepam, Tetrazepam, Phenobarbital, Phenobarbital, Hyoscyamin sülfat, Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepate dipotasyum, Diazepam, etil iyoflazepat, Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam, Tetrazepam, Triazolam, Eszopiclone, Zolpidem, Zolpidem tartrat, Zopiclone, Diltiazem ve Diltriazem hidroklorürdür.

Bir kombinasyon örneği P grubunda tanımlanan bir bileşik, L-dopa, ve dopa dekarboksilaz inhibitörü Carbidopa'dır.

Bir başka kombinasyon örneği P grubunda tanımlanan bir bileşik, L-dopa, ve Entacapone'dur.

Bir başka kombinasyon örneği P grubunda tanımlanan bir bileşik, L-dopa, Entacapone, ve Carbidopa'dır; bu tür kombinasyonların bir örneği P grubunda tanımlanan bir bileşik ve Stalevo®'dur.

Bir kombinasyon örneği P grubunda tanımlanan birinci bileşik, yani 9-metoksi-2- (3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on, L-dopa, ve dopa dekarboksilaz inhibitörü Carbidopa'dır.

Bir başka kombinasyon örneği P grubunda tanımlanan birinci bileşik, yani 9- metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on, L- dopa, ve Entacapone'dur.

5 Bir başka kombinasyon örneği P grubunda tanımlanan birinci bileşik, yani 9- metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on, L- dopa, Entacapone, ve Carbidopa'dır; bu tür kombinasyonların bir örneği P grubunda tanımlanan birinci bileşik, yani 9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro- [1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on, ve Stalevo® kombinasyonudur.

İşbu buluş ajanları ayrıca migrenin tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilir.

10 İşbu buluş ajanları ayrıca inflamatuvar hastalıklar örneğin yanıklar, burkulmalar, kırılmalar ve benzerleri ile bağlantılı travma sonrası ağrı, inflamasyon ve/veya ödem, inflamatuvar solunum yolu hastalıkları örneğin KOAH, astım, rinit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sistit, uveit, inflamatuvar cilt bozuklukları, örneğin sedef veya ekzema, romatoid artrit için faydalı olabilir, düz kas gevşetici olarak kullanılabilir ve örneğin gastro-intestinal sistem
15 veya rahim kasılmalarının tedavisinde faydalı olabilir, örneğin Crohn hastalığı, ülseratif kolit veya pankreatit tedavisinde faydalı olabilir, veya multipl skleroz, teno-sinovit, gut, glokom gibi oküler bozukluklar ve öksürükte, kas spastisitesi ve titremesinin tedavisinde faydalıdır.

İşbu buluş ajanları ayrıca kognitif bozulma ve/veya dikkat eksikliği bozukluğunun
20 tedavisinde faydalı olabilir.

kognitif fonksiyon bozuklukları arasında dikkat ve uyaklıkta, hafıza ve yürütücü işlevlerde (örneğin işleyen bellek ve olaysal bellek) eksiklik ve anormallikler sayılabilir. Kognitif fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı diğer bozukluklar arasında uyku esnasında solunum bozuklukları (SRBD), davranış bozuklukları, bilgi işleme yetersizlikleri ve yaş ile bağlantılı
25 bozukluklar sayılabilir.

Diğer kognitif fonksiyon bozuklukları ve/veya dikkat eksikliği bozuklukları şunlardır: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (ADHD), çocukluk ADHD'si, yetişkin ADHD'si, aşırı gündüz uykusu, uyku apnesi, vardiyalı işçilerde uyku-uyanıklık döngüsü bozulması, travmatik beyin zedelenmesi, hafıza ve kognitif sorunlar ile ilişkili nörodejeneratif
30 bozukluklar (örneğin Alzheimer hastalığı, Lewy cisimciği demansı, yaşlılık demansı, vasküler demans, Parkinson hastalığı), kronik yorgunluk sendromu, uykusuzluk veya uzun süreli uyanıklık ile bağlantılı yaşlılık, hafızada ve kognitif fonksiyonda yaş ile bağlantılı zayıflama (örneğin hafif kognitif bozulma), duygudurum bozuklukları ile

bağlantılı kognitif bozulma (örneğin depresyon) ve anksiyete, şizofreni, narkolepsi ile bağlantılı gündüz uyuklaması.

Ayrıca, işbu buluş bir hastada kognitif bozukluğun tedavisinde veya kognitif gelişimde kullanılacak ajanlar temin edebilir. “Kognitif gelişim” terimi sınırlayıcı olmadan bilişimsel gelişme, uyanıklık, yorgunluğun etkilerine karşı koyma, uyanıklığın, dikkatin, hafızanın (işleyen, olaysal) artırılması, öğrenme kabiliyeti, tepki süresi, bilişsel performans iyileşmesi, aşırı gündüz uyuklaması, bilgi işleme bozukluklarının geriletilmesi, organizasyonsuzluğun iyileştirilmesi, yani organizasyon kabiliyetleri / organizasyon kabiliyeti seviyesinin iyileştirilmesini kapsar.

- 10 İşbu buluş ajanları ayrıca yagın gelişimsel bozuklukların (PDD) tedavisi için faydalı olabilir. PDD sosyalleşme ve iletişim kabiliyetleri gelişiminde bir gecikme ile karakterize edilen bir hastalıklar grubudur. Aşağıdaki hastalıklar PDD grubuna dahildir: Otizm, Asperger sendromu, çocukluk dönemi dezintegratif bozukluğu, ve Rett sendromu, ve kırılğan X. Ana semptomlar şunlardır: Otistik—benzeri davranış, tekrarlayıcı davranış
- 15 (OCD), bazı durumlarda sinirlilik, ve ADHS. Kırılğan X Sendromu iki farklı genotip-fenotipe sahiptir: Tam mutasyon (zeka geriliği, ADHD, otizm, ve anksiyete), kısmi mutasyon (titreme-ataksi, Parkinson, anksiyete). Özellikle ilgi çekici olan bir bozukluk kırılğan X sendromudur.

- 20 Buluş bileşikleri yukarıda sözü edilen durumlar ve bozuklukların önlenmesi için faydalı olabilir.

Buluş bileşikleri yukarıda sözü edilen durumlar ve bozuklukların tedavisi için faydalı olabilir.

Buluş bileşikleri yukarıda sözü edilen durumlar ve bozuklukların ilerlemesinin geciktirilmesi için faydalı olabilir.

- 25 Buluş bileşikleri özellikle aşağıdakiler arasından seçilecek bir endikasyonun tedavisinde faydalı olabilir: Parkinson hastalığında L-dopa indüklemeli diskineziler ve kırılğan X sendromu.

Dolayısıyla, bir başka gerçekleştirme olarak, buluş (I) formülüne sahip bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ilaç olarak kullanılmasını temin eder.

- 30 Bir başka gerçekleştirme olarak, buluş (I) formülüne sahip bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun terapide kullanılmasını temin eder.

Bir başka gerçekleştirmede, terapi mGluR5 inhibisyonu yoluyla iyileştirilebilecek bir hastalık içindir. Bir başka gerçekleştirmede, hastalık yukarıda verilen liste içerisinde seçilir, örneğin Parkinson hastalığında L-dopa indüklemeli diskineziler ve kırılğan X sendromu.

Bir başka gerçekleştirmede buluş (I) formülüne sahip bir bileşiğin mGluR5 inhibisyonu yoluyla iyileştirilebilecek bir hastalığın tedavisinde kullanılmasını temin eder, söz konusu tedavi (I) formülüne sahip bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun terapötik olarak etkin bir miktarının administrasyonunu kapsar. Bir başka gerçekleştirmede, hastalık yukarıda verilen liste içerisinde seçilir, uygun şekilde Parkinson hastalığında L-dopa indüklemeli diskineziler ve kırılğan X sendromudur.

- 10 Bir buluş bileşiğinin “terapötik olarak etkin miktarı” terimi ile kastedilen, bir hastada biyolojik veya tıbbi cihazı sağlayan buluş bileşiği miktarıdır, örneğin, bir enzim veya bir protein aktivitesinin azaltılması veya inhibisyonu, veya semptomların iyileştirilmesi, durumun hafifletilmesi, ilerlemesinin geciktirilmesi veya yavaşlatılması, veya bir hastalığın önlenmesi, vs. Bir sınırlayıcı-olmayan gerçekleştirmede, “terapötik olarak etkin miktar”
- 15 terimi ile kastedilen, bir hastaya administre edildiğinde aşağıdaki yönlerden etkili olan buluş bileşiği miktarıdır: (i) mGluR5 aracılı, veya (ii) mGluR5 aktivitesi ile ilişkili, veya (iii) anormal mGluR5 aktivitesi ile karakterize edilen bir durum, veya bir bozukluk veya bir hastalığın (1) en az kısmen hafifletilmesi, inhibe edilmesi, önlenmesi ve/veya bir durum, veya bir bozukluk veya bir hastalığın iyileştirilmesi; veya (2) mGluR5 aktivitesinin
- 20 azaltılması veya inhibe edilmesi; veya (3) mGluR5 ekspresyonunun azaltılması veya inhibe edilmesi. Bir başka sınırlayıcı-olmayan gerçekleştirmede, “terapötik olarak etkin miktar” terimi ile kastedilen, bir hücreye, veya bir dokuya, veya hücresel olmayan bir biyolojik malzemeye, veya bir ortama administre edildiğinde, mGluR5 aktivitesinin en az kısmen azaltılması veya inhibe edilmesi; veya mGluR5 ekspresyonunun en az kısmen
- 25 azaltılması veya inhibe edilmesinde etkili olan buluş bileşiği miktarıdır.

Burada kullanıldığı haliyle, “hasta” terimi ile kastedilen bir hayvandır. Tercihen, hayvan bir memelidir.

Ayrıca bir hasta terimi ile kastedilen örneğin, primatlar (ör., insanlar), inekler, koyunlar, keçiler, atlar, köpekler, kediler, tavşanlar, fareler, sıçanlar, balık, kuşlar ve benzerleridir.

- 30 Tercih edilen bir gerçekleştirmede, hasta bir insandır.

Burada kullanıldığı haliyle, “inhibisyon” veya “inhibe etmek” terimi ile kastedilen belirli bir durum, semptom, veya bozukluk, veya hastalığın azaltılması veya baskılanması, veya bir biyolojik aktivite veya prosesin referans aktivitesindeki belirgin bir azalmadır.

Burada kullanıldığı haliyle, herhangi bir hastalık veya bozukluğun "tedavisi" veya "tedavi edilmesi" terimi ile kastedilen, bir gerçekleştirmede, hastalık veya durumun iyileştirilmesidir (yani, hastalığın veya klinik semptomlarından en az birinin yavaşlatılması veya durdurulması veya gelişmesinin azaltılması). Bir başka gerçekleştirmede "tedavi" veya "tedavi etmek" terimi ile kastedilen hasta tarafından fark edilmeyenler dahil en az bir fiziksel parametrenin hafifletilmesi veya iyileştirilmesidir. Daha başka bir gerçekleştirmede, "tedavi" veya "tedavi etmek" terimi ile kastedilen hastalık veya bozukluğun fiziksel olarak (ör., fark edilebilir bir semptomun kararlı hale getirilmesi), fizyolojik olarak (ör., fiziksel bir parametrenin kararlı hale getirilmesi), veya her iki şekilde modüle edilmesidir. Daha başka bir gerçekleştirmede "tedavi" veya "tedavi etmek" terimi ile kastedilen bir hastalık veya bozukluğun ortaya çıkmasının veya gelişmesinin veya ilerlemesinin önlenmesi veya geciktirilmesidir.

Farmasötik bileşim veya buluş kombinasyonu, 50-70 kg'lık bir hasta için yaklaşık 1-1000 mg aktif bileşen(ler), veya yaklaşık 1-500 mg veya yaklaşık 1-250 mg veya yaklaşık 1-150 mg veya yaklaşık 0.5-100 mg, veya yaklaşık 1-50 mg aktif bileşenler birim dozunda olabilir. Bir bileşik, farmasötik bileşim, veya kombinasyonlarının terapötik olarak etkin dozajı, hastanın türüne, vücut ağırlığına, yaşı ve bireysel durumuna, tedavi edilen bozukluk veya hastalığın türüne veya ciddiyetine bağlıdır. Sıradan meslek bilgisi sahibi bir hekim, klinisyen veya veteriner, aktif bileşenlerden her birinin hastalık veya bozukluğu önlemek, tedavi etmek veya ilerlemesini inhibe etmek için gerekli etkin miktarını kolayca belirleyecektir.

Yukarıda sözü edilen dozaj özellikleri avantajlı memeliler, ör., sıçanlar, fareler, köpekler, maymunlar veya izole organlar, dokular ve preparasyonlar kullanılarak in vitro ve in vivo testlerde gösterilebilir. Buluş bileşikleri solüsyonlar, ör., tercihen sulu solüsyonlar formunda in vitro, ve enteral, parenteral, avantajlı şekilde intravenöz yolla, ör., bir süspansiyon veya sulu solüsyon halinde in vivo uygulanabilir. İn vitro dozaj 10^{-3} molar ve 10^{-9} molar konsantrasyonlar arasında olabilir. İn vivo terapötikal olarak etkin miktar administrasyon yoluna bağlı olarak, yaklaşık 0.1-500 mg/kg aralığında, veya yaklaşık 1-100 mg/kg aralığında olabilir.

Bir buluş bileşiğinin aktivitesi burada tarif edilen in vitro & in vivo yöntemler ile değerlendirilebilir.

Buluş bileşiği en az bir diğer terapötik ajan ile eşzamanlı olarak, veya önce veya sonra administre edilebilir. Buluş bileşiği ayrı olarak, aynı veya farklı administrasyon yoluyla, veya aynı farmasötik bileşim içerisinde birlikte administre edilebilir.

Aşağıdaki Örnekler'de buluş açıklanmıştır.

5

Deneysel bölüm:

Genel:

Bir mikrodalga reaktöründe gerçekleştirilen reaksiyonlar için, 2.45 GHz yüksek-frekanslı mikrodalga ile ısıtılan Biotage model Initiator® kullanıldı.

- 10 Analitik UPLC/MS şartları (% = hacimce yüzde): Waters Acquity UPLC sistem, kolon Acquity HSS-T3 1.8 µm; 2.1 x 50 mm; T = 50°C; gradyan: A, su + 0.05% HCOOH + 0.05% amonyum asetat; B, asetonitril + 0.4% HCOOH; 1-4 dakikada A/B 98/2 'den 2/98 'e + 0.57 dak. isokratik; debi 1.2 mL/dak.

¹H NMR spektrumları bir Bruker spektrometrede elde edildi (360, 400 veya 600 MHz).

- 15 Kimyasal sapmalar kalıntı solvent pikine kıyasla milyonda kısım (ppm) olarak verildi.

Kısaltmalar:

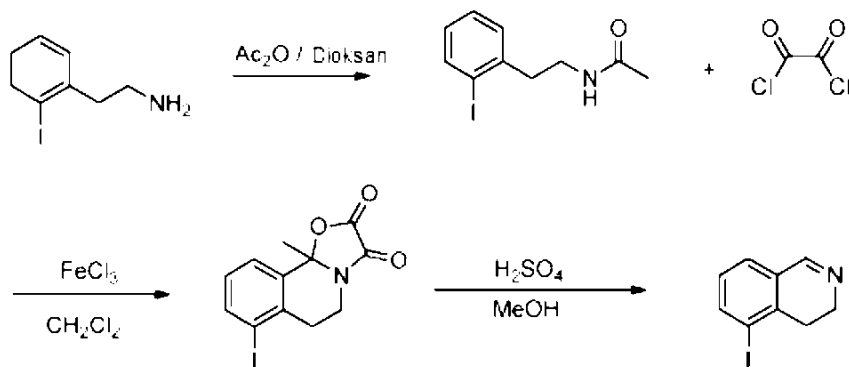
	AcOEt	etil asetat
	AcOH	asetik asit
20	cHekz	sikloheksan
	CO	karbon monoksit
	DCM	diklorometan
	DMA	dimetilasetamid
	DME	1,2-dimetoksietan
25	DMF	dimetilformamid
	DMF-DMA	N,N-Dimetilformamid dimetil asetal
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen
	eşd.	eşdeğer
	s	saat
30	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronyum hekzaflorofosfat
	MeOH	metanol

mg	miligram
dak.	dakika
mL	mililitre
MPLC	orta basınçlı kromatografi
5 MS	kütle spektrometrisi
NMM	N-metil morfolin
NMP	N-metil pirrolidon
PEPPSI-iPr	[1,3-Bis(2,6-Diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-kloropiridil)paladyum(II) diklorür
10 t.s.	tutma süresi
OS	oda sıcaklığı
T3P	propilfosfonik anhidrür çözeltisi
TBME	tert-bütilmetileter
15 TBTU	0-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronyum tetrafloroborat
TEA	trietylamin
TFA	trifloroasetik asit
THF	tetrahidrofuran
UPLC	ultra basınçlı sıvı kromatografi

20

Hazırlanışlar 1-27

Hazırlanış 1: 5-iyodo-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin



Adım 1. **N-(2-iyodofenetil)asetamid.** 1,4-dioksan (200 mL) içerisindeki 2-(2-iyodofenil)etanamin (13,5 g, 54.6 mmol) ve Ac₂O (10.3 mL, 109 mmol) çözeltisi 45 dak. süreyle 100 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon daha sonra OS 'a soğumaya bırakıldı ve vakum altında konsantre edildi. Oluşan kalıntı DCM içerisine alındı ve bir doymuş sulu NaHCO₃

25

çözeltisi ile yıkandı - gaz oluşumu! Organik faz ayrıldı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği sarı renkli bir yağ halinde elde edildi (16.2 g) ve bir sonraki adımda olduğu gibi kullanıldı. UPLC-MS: MS 290.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak.

- 5 Adım 2. **7-iyodo-10b-metil-5,6-dihidro-2H-oksazolo[2,3-a]isokuinolin-2,3(10bH)-dion.** N₂ altında DCM (600 mL) içerisindeki N-(2-iyodofenetil)asetamid (16.0 g, 55.3 mmol) çözeltisi, damla damla (COCl)₂ (5.33 mL, 60.9 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon 45 dak. süreyle OS'da karıştırıldı ve daha sonra 0 °C'ye soğutuldu. FeCl₃ (10.8 g, 66.4 mmol) daha sonra eklendi ve karışım yavaşça OS'a ısınmaya bırakıldı ve 18 saat
- 10 süreyle OS'da karıştırıldı. Bir sulu 2N HCl çözeltisi (50 mL) eklendi ve karışım 2 saat süreyle karıştırıldı. Organik faz ayrıldı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği kahverengi bir katı madde halinde elde edildi (20.8 g) ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 344.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.10 dak.
- 15 Adım 3. **5-iyodo-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin.** MeOH/H₂SO₄ (19:1, 750 mL) içerisindeki 7-iyodo-10b-metil-5,6- dihidro-2H-oksazolo[2,3-a]isokuinolin-2,3(10bH)-dion (20.7 g; 60.3 mmol) süspansiyonu 5 saat süreyle geri akışta ısıtıldı. Karışım OS'a soğutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Oluşan kalıntı H₂O içerisine alındı (200 mL) ve AcOEt ile ekstre edildi. Organik fazlar ayrıldı ve 1 N sulu HCl çözeltisi ile iki kez ekstre
- 20 edildi. Sulu fazlar birleştirildi, buz ile soğutuldu ve konsantre sulu amonyak çözeltisi ile bazik hale getirildi. Bu karışım DCM ile ekstre edildi, ve birleştirilen organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, DCM ila DCM/MeOH 95:5) sonuçta başlık bileşiği kahverengi bir katı madde halinde elde edildi (8.6 g). UPLC-MS: MS 272.3 (M+H⁺); UPLC
- 25 t.s. 0.606 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOROFORM-d): δ ppm 2.37 (s, 3 H); 2.68 - 2.78 (m, 2 H); 3.68 (td, J=7.62, 1.56 Hz, 2 H); 7.04 (t, J=7.82 Hz, 1 H); 7.46 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.84 (d, J=7.82 Hz, 1 H).

Yukarıda tarif edilen Hazırlanış 1 prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak,

30 mevcut buluşun aşağıdaki yapı blokları hazırlandı:

Hazırlanış 2: 5-floro-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin. MS 164.0 (M+H⁺). UPLC (2 dak.) t.s. 0.616 dak.

Hazırlanış 3: 5-kloro-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin. UPLC-MS: MS 180.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.25 dak.

Hazırlanış 4: 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin. MS 224.0 (M+H⁺). UPLC (2 dak.) t.s. 0.743 dak.

5 **Hazırlanış 5: 1-metil-5-(triflorometil)-3,4-dihidroisokuinolin.** MS 214.0 (M+H⁺). UPLC (2 dak.) t.s. 0.805 dak.

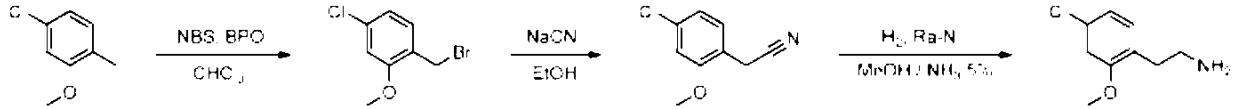
Hazırlanış 6: 5-metoksi-1,3-dimetil-3,4-dihidroisokuinolin. UPLC-MS: MS 190.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.58 dak.

10 **Hazırlanış 7: 6-kloro-5-metoksi-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin.** UPLC-MS: MS210.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.41 dak.

Hazırlanış 8: 7-kloro-5-metoksi-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin. UPLC-MS: MS210.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.59 dak.

Aşağıdaki örneklerde, bu buluşta tarif edilen bileşiklerin hazırlanmasında faydalı başlangıç malzemelerinin sentez yolu temin edilmiştir:

15 **Hazırlanış 9: 2-(3-kloro-2-metoksifenil)etanamin**



Adım 1. **1-(bromometil)-3-kloro-2-metoksibenzen.** CHCl₃ içerisinde karışım halindeki 4-kloro-2-metoksi-1- metilbenzen (26.5 g, 169 mmol), NBS (33.1 g, 186 mmol) ve benzoil peroksit (200 mg, 0.826 mmol) 24 saat süreyle geri akışta ısıtıldı. Reaksiyon OS'a soğumaya bırakıldı ve daha sonra vakum altında konsantre edildi. Kalıntı petrol eteri ile karıştırıldı ve oluşan süspansiyon filtre edildi ve filtrat vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği (30.9 g) kahverengi bir yağ halinde elde edildi, ve bir sonraki adımda olduğu gibi kullanıldı. UPLC (2 dak.) t.s. 1.708 dak.

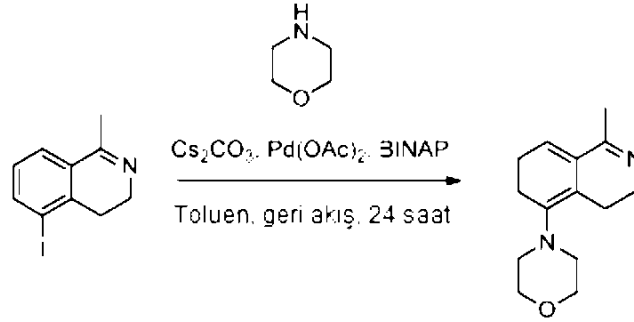
Adım 2. **2-(3-kloro-2-metoksifenil)asetonitril.** OS'da ve N₂ altında EtOH (150 mL) içerisindeki 1-(bromometil)-3-kloro- 2-metoksibenzen (30.8 g, 131 mmol) çözeltisi bir sulu NaCN çözeltisi (12.8 g, 50 mL H₂O içerisinde 262 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 3 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyon daha so nra OS'a soğutuldu ve Et₂O içerisinde alındı. Karışım H₂O ve tuzlu su ile yıkandı, ve sulu faz yeniden Et₂O ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, hekzan ila

hekzan/AcOEt 4:1) sonuçta başlık bileşiği (15.8 g) kahverengi bir yağ halinde elde edildi. UPLC (2 dak.) t.s. 1.383.

Adım 3. **2-(3-kloro-2-metoksifenil)etanamin.** MeOH/NH₃ (96:4, 200 mL) içerisindeki 2-(3-kloro-2- metoksifenil)asetonitril (15.8 g, 87 mmol) ve Ra-Ni (87 mmol) süspansiyonu bir H₂ atmosferi altında OS'da 33 saat süreyle karıştırıldı. Karışım daha sonra filtre edildi ve filtrat vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği (15.8 g) kahverengimsi bir sıvı halinde elde edildi ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 186.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.43 dak.

Yukarıda tarif edilen 2-(3-kloro-2-metoksifenil)etanamin prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki ara ürün hazırlandı:

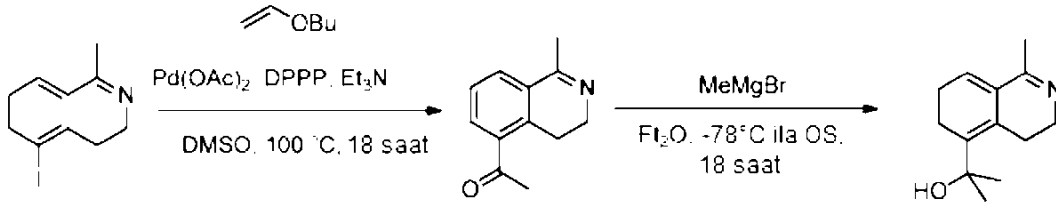
Hazırlanış 10: 2-(4-kloro-2-metoksifenil)etanamin. UPLC-MS: MS 186.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.62 dak.



Hazırlanış 11: 4-(1 -metil-3,4-dihidroisokuinolin-5-il)morfolin

Ar altındaki bir şişeye 5-iyodo-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin (8.0 g, 29.5 mmol), morfolin (3.1 g, 35.4 mmol) ve Cs₂CO₃(13.5 g, 41.3 mmol) koyuldu ve toluen (150 mL) içerisinde karışım halindeki Pd(OAc)₂ (0.33 g, 1.48 mmol) ve B1NAP (0.92 g, 1.48 mmol) eklendi. Reaksiyon 5 dak. süreyle OS'da karıştırıldı ve daha sonra 24 saat süreyle geri akışta ısıtıldı. Reaksiyon OS'a soğumaya bırakıldı, ve daha sonra Celite üzerinde filtre edildi. Filtrat vakum altında konsantre edildi ve ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, DCM ila DCM/MeOH 9:1) sonuçta başlık bileşiği elde edildi (3.05 g). UPLC-MS: MS 231.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.40 dak.

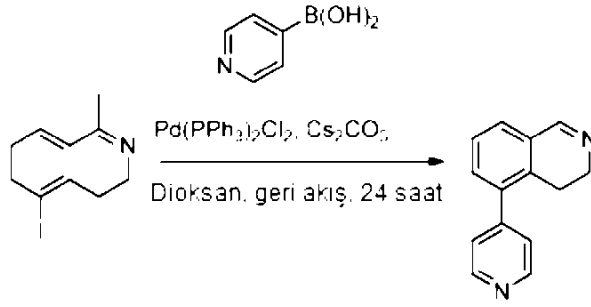
Hazırlanış 12: 2-(1-metil-3,4-dihidroisokuinolin-5-il)propan-2-ol.



Adım 1. **1-(1-metil-3,4-dihidroisokuinolin-5-il)etanon.** Kuru DMSO (15 mL) içerisindeki 5-iyodo-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin (2.0 g, 7.38 mmol), Pd(OAc)₂ (41 mg, 0.184 mmol) ve DPPP (85 mg, 0.207 mmol) çözeltisinin gazı alındı, ve bütülinil eter (4.80 mL, 36.9 mmol) ve Et₃N (1.24 mL, 8.85 mmol) daha sonra sırayla eklendi. Reaksiyon 18 saat süreyle 100 °C'ye ısıtıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı. Karışım Et₂O ile seyreltildi ve H₂O ile yıkandı. Organik faz daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, elde edilen kahverengi yağ THF (50 mL) içerisine alındı ve 2N sulu HCl çözeltisi (25 mL) ile işleme tabi tutuldu. Karışım 4 saat süreyle OS'da karıştırıldı, ve daha sonra AcOEt ile seyreltildi ve H₂O ile yıkandı. Sulu faz daha sonra nötralize edildi ve Na₂CO₃ eklenerek bazik hale getirildi ve daha sonra AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, DCM ila DCM/MeOH 9:1) sonuçta başlık bileşiği (1.06 g) kahverengi bir yağ halinde elde edildi, ve bir sonraki adımda olduğu gibi kullanıldı. UPLC-MS: MS 188.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.45 dak.

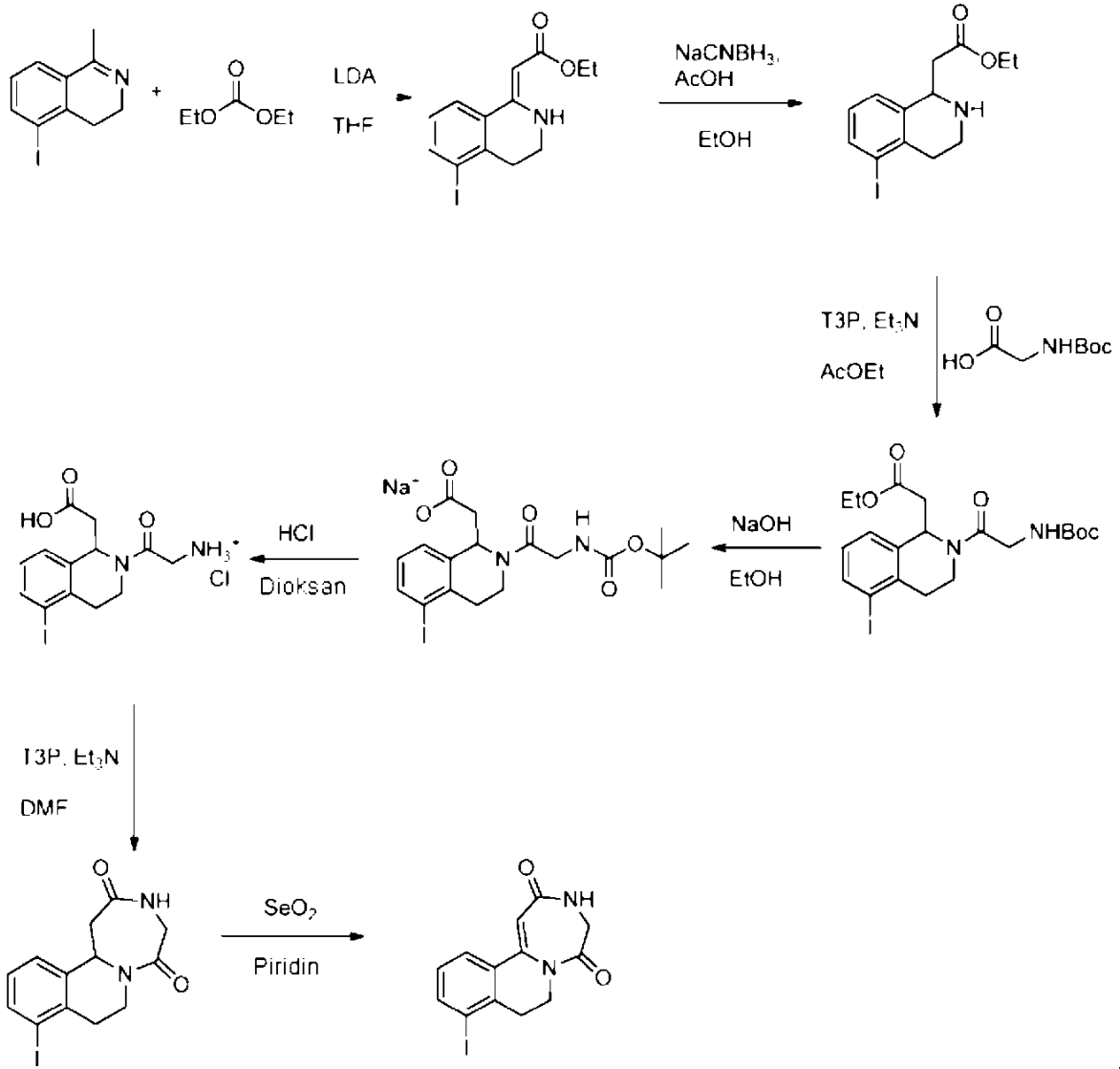
Adım 2. **2-(1-metil-3,4-dihidroisokuinolin-5-il)propan-2-ol.** Ar altında kuru Et₂O (10 mL) içerisindeki 1-(1-metil-3,4-dihidroisokuinolin-5-il)etanon (800 mg, 4.27 mmol) çözeltisi -78 °C'ye soğutuldu, ve daha sonra damla damla 3M MeMgBr (1.42 mL, 4.27 mmol) çözeltisi ile işleme tabi tutuldu. Karışım 30 dak. daha -78 °C'de karıştırıldı. Daha sonra OS'a ısınmaya bırakıldı ve 18 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Reaksiyon daha sonra AcOEt ile seyreltildi ve H₂O ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, DCM ila DCM/MeOH 9:1) sonucunda 2-(1-metil-3,4-dihidroisokuinolin-5-il)propan-2-ol (166 mg) kahverengi bir yağ halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 204.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.47 dak.

Hazırlanış 13: 1-metil-5-(piridin-4-il)-3,4-dihidroisokuinolin.



1,4-dioksan (45 mL) içerisinde karışım halindeki 5-iyodo-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin (3.0 g, 11.1 mmol), piridin-4-ilboronik asit (2.04 g, 16.6 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3.88 g, 5.53 mmol) ve Cs_2CO_3 (10.8 g, 33.2 mmol) 24 saat süreyle geri akışta ısıtıldı. Karışım OS'a
 5 soğumaya bırakıldı, ve daha sonra filtre edildi. Filtre çamuru AcOEt ile yıkandı, ve filtrat daha sonra vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO_2 , DCM ila DCM/MeOH 9:1) sonuçta başlık bileşiği (1.82 g) gri renkli bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 223.0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC t.s. 0.38 dak.

Hazırlanış 14: 9-iyodo-3.4.7.8-tetrahidro-H.41diazepino[7.1-a]isokuinolin-2.5-dion.



Adım 1. **(Z)-etil 2-(5-iyodo-3,4-dihidroisokuinolin-1(2H)-iliden)asetat.** Soğutulmuş kuru THF (900 mL) içerisindeki sarı renkli 5-iyodo-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin (30.1 g, 111 mmol) çözeltisine, - 78 °C'de LDA çözeltisi (TH F içerisinde 2M, 111 mL, 222 mmol) damla damla eklendi. Oluşan kahverengi çözelti - 78 °C'de 45 dak. süreyle karıştırıldı ve THF (80 mL) içerisindeki dietil karbonat çözeltisi (14 mL, 116 mmol) damla damla eklendi. Karışım - 78 °C'de 45 dak. daha karıştırıldı, ve daha sonra tuzlu suyun üzerine döküldü. Oluşan sarı renkli süspansiyon filtre edildi ve filtre çamuru AcOEt ile yıkandı. Filtrat AcOEt ile ekstre edildi, ve birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği (40.0 g) kahverengi bir yağ halinde elde edildi ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 344.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.28 dak.

Adım 2. **etil 2-(5-iyodo-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat.** Kuru EtOH (430 mL) içerisindeki (Z)-etil 2-(5-iyodo-3,4-dihidroisokuinolin-1(2H)-iliden)asetat (40.0 g, 116

mmol) çözeltisi OS'da Ar altında porsiyonlar halinde AcOH (33 mL) ve NaBH₃CN (9.63 g, 146 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım 1.5 saat süreyle OS'da karıştırıldı, ve daha sonra bir miktar daha NaBH₃CN (3.85 g, 58 mmol) porsiyonlar halinde eklendi. Karışım 1.5 saat daha karıştırıldı, ve daha sonra bir doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisinin üzerine döküldü. PH 8'e ayarlandı, ve karışım daha sonra AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği (39.5 g) turuncu bir yağ halinde elde edildi ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 346.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.66 dak.

Adım 3. **etil 2-(2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-5-iyodo-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat**. AcOEt (570 mL) içerisinde karışım halindeki etil 2-(5-iyodo-1,2,3,4- tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat (39.5 g, 114 mmol), Boc-Gly-OH (20.1 g, 114 mmol) ve Et₃N (32 mL, 230 mmol), DMF içerisinde T3P çözeltisi (80 mL, 137 mmol) ile işleme tabi tutuldu - ekzotermik. Karışım 15 saat süreyle OS'da karıştırıldı ve daha sonra H₂O (200 mL) eklendi. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklenerek pH 8'e ayarlandı, ve sulu faz AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik fazlar tuzlu su ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği elde edildi (57.4 g) ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 503.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.20 dak.

Adım 4. **sodyum 2-(2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-5-iyodo-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat**. EtOH (800 mL) içerisindeki etil 2-(2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-5-iyodo-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat (57.4 mmol, 114 mmol) turuncu renkli çözeltisine sulu NaOH çözeltisi (4M, 33 mL, 132 mmol) eklendi ve karışım 60 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım daha sonra filtre edildi ve filtre çamuru Et₂O ile yıkandı. Filtrat daha sonra bir başka çökelti oluşuncaya kadar vakum altında konsantre edildi. Karışım daha sonra yeniden filtre edildi ve filtre çamuru Et₂O ile yıkandı. Birleştirilen filtre çamurları daha sonra vakum altında kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği (49.8 g) bej rengi bir toz halinde elde edildi ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 475.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.00 dak.

Adım 5. **2-(1 -(karboksimetil)-5-iyodo-3,4-dihidroisokuinolin-2(1 H)-il)-2-oksoetanaminyum klorür**. Kuru dioksan (1 L) içerisindeki sodyum 2-(2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-5-iyodo-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat (49.8 g, 100 mmol) süspansiyonu bir sulu HCl çözeltisi (4M, 280 mL, 1.12 mol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 18 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra

vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği (46.1 g) bej rengi bir toz halinde elde edildi ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 375.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.60 dak.

Adım 6. **9-iyodo-1,3,4,7,8,12b-hekzahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion.**

5 Kuru DMF (1.1 L) içerisindeki 2-(1-(karboksimetil)-5-iyodo-3,4-dihidroisokuinolin-2(1 H)-il)-2- oksoetanaminyum klorür (46.1 g, 112 mmol) ve Et₃N (95 mL, 682 mmol) süspansiyonu DMF içerisinde T3P çözeltisi (98 mL, 169 mmol) ile işleme tabi tutuldu - ekzotermik. Karışım OS'da gece boyunca karıştırıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi ve elde edilen kalıntı AcOEt içerisine alındı ve bir doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi ile seyreltilti. Sulu faz AcOEt ile ekstre edildi ve birleştirilen organik katmanlar daha sonra tuzlu su ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta kahverengi bir katı madde elde edildi. Elde edilen ham ürün MeOH içerisinde süspansiyonlandı ve filtre edildi. Filtre çamuru MeOH ve DCM ile yıkandı, ve daha sonra vakum altında kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği (12.4 g) bej rengi bir toz halinde elde edildi ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 357.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.73 dak.

Adım 7. **9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion.** Piridin

(650 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-1,3,4,7,8,12b-hekzahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (15.5 g, 43 mmol), SeO₂ (9.63 g, 87 mmol) bir mikrodalga reaktörü içerisinde 20 dak. süreyle 160 °C'de ısıtıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi ve elde edilen kalıntı AcOEt içerisine alındı (1L) ve H₂O (1L) ile seyreltilti. Organik katman ayrıldı ve sulu katman AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen AcOEt fazları daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, heptan ila AcOEt ila DCM/MeOH 9:1) sonucunda 7.25 g bej rengi katı madde elde edildi. Sulu faz daha sonra yeniden DCM ile ekstre edildi ve birleştirilen organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntının flaş kromatografi ile saflaştırılması (SiO₂, heptan ila AcOEt ila AcOEt/MeOH 50:1) sonucunda 1.15 g kahverengimsi katı madde elde edildi. Elde edilen iki katı madde daha sonra birleştirildi ve Et₂O'dan kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği (8.15 g) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 355.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.78 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.83 (t, J=6.06 Hz, 2 H); 3.76 (d, J=5.47 Hz, 4 H); 6.36 (s, 1 H); 7.07 (t, J=7.82 Hz, 1 H); 7.90 (d, J=7.43 Hz, 2 H); 8.28 (br. s., 1 H).

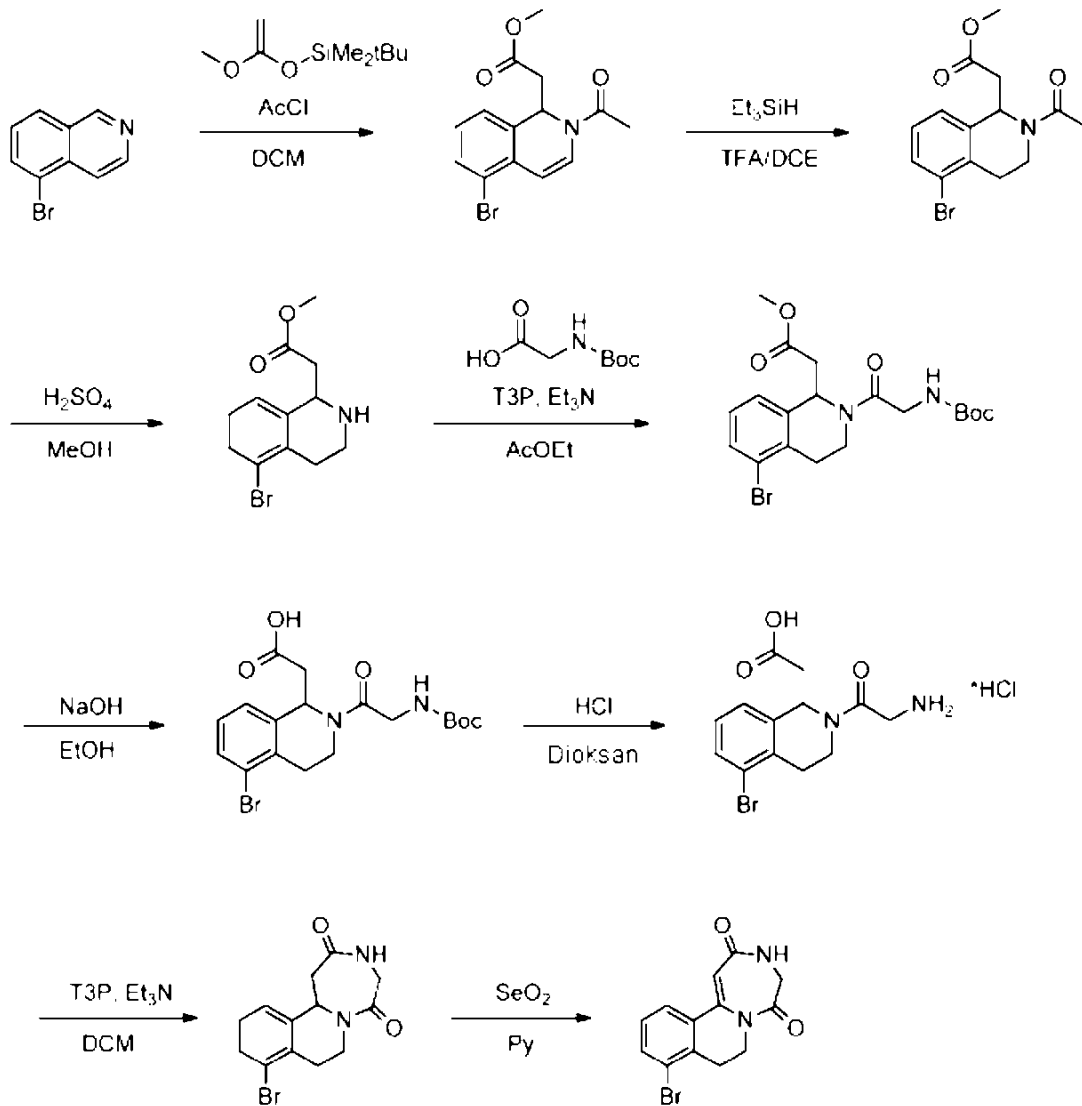
Yukarıda tarif edilen **Hazırlanış 14** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş ara ürünleri hazırlandı:

Hazırlanış 15: 9-kloro-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-2,5-dion.

5 UPLC-MS: MS 263.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.75 dak.

Hazırlanış 16: 9-metoksi-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion. UPLC-MS: MS 259.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.67 dak.

Hazırlanış 17: 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-r1,4diazepinor7,1-a1isokuinolin-2,5-dion



10 Adım 1. **metil 2-(2-asetil-5-bromo-1,2-dihidroisokuinolin-1-il)asetat.** Karıştırılan DCM (1900 mL) içerisindeki 5-bromoisokuinolin (100 g, 481 mmol) çözeltisine asetil klorür (35.9 mL, 505 mmol) OS'da damla damla eklendi ve çözelti 60 dak. süreyle karıştırıldı. Çözelti -78°C'ye soğutuldu (sarı renkli süspansiyon) ve daha sonra DCM (500 mL)

içerisindeki tert-bütill((1- metoksivinil)oksi)dimetilsilan (95 g, 505 mmol) çözeltisi bir porsiyon halinde eklendi. Oluşan sarı renkli çözelti -78°C'de 1 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra gece boyunca OS'a ısınmaya bırakıldı. 2N sulu HCl (400 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 10 dak. süreyle karıştırıldı. Organik katman ayrıldı ve tuzlu su ile yıkandı (2x). Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı dietil eter (1000 mL) içerisinde çözündürüldü, odun kömürü eklendi ve karışım bir Celite tabakasından filtre edildi. Solvent buharlaştırıldı ve ham ürün gece boyunca güçlü vakum altında kurutuldu, elde edilen başlık bileşiği (147 g) daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. UPLC-MS: MS 324.0/326.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.03 dak.

Adım 2. metil 2-(2-asetil-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat. Karıştırılan 1,2- dikloroetan (1100 mL) içerisindeki metil 2-(2-asetil-5-bromo-1,2-dihidroisokuinolin-1-il)asetat (147 g, 453 mmol), trietilsilan (388 g, 3333 mmol) ve trifloroasetik asit (266 mL, 3446 mmol) çözeltisi 80°C'de 3 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Geriye kalan uçucu bileşenler güçlü vakum altında ve 40°C banyo sıcaklığında buharlaştırıldı. Oluşan sarı renkli kalıntıya karıştırarak doymuş sulu NaHCO₃ (500 mL) eklendi ve karışım DCM (3 x 400 mL) ile ekstre edildi. Organik katman doymuş sulu NaHCO₃ (300 mL) ve tuzlu su (300 mL) ile yıkandı. Organik katman odun kömürü ile işleme tabi tutuldu, daha sonra sodyum sülfat ile kurutuldu, bir Hyflo tabakasından filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün dietil eterden (300 mL) kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli kristaller halinde elde edildi (90 g). UPLC-MS: MS 326.0/328.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.94 dak.

Adım 3. metil 2-(5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat. MeOH (1280 mL) - 15°C'ye soğutuldu ve konsantre sülfürik asit (147 mL, 2759 mmol) soğutma altında yavaşça eklendi (ekzoterm). Bu çözeltiye, metil 2-(2-asetil-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat (90 g, 276 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımı 96 saat süreyle geri akış altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve su (1.35 L) içerisindeki NaHCO₃ (540 g) çözeltisine yavaşça eklendi. Hafifçe bazik sulu çözelti AcOEt ile ekstre edildi (3 x 500 mL). Birleştirilen organik katmanlar doymuş sulu NaHCO₃ (300 mL) ve tuzlu su (300 mL) ile yıkandı. Organik katman sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün güçlü vakum altında kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği sarı renkli bir köpük halinde elde edildi (76 g) ve daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. UPLC-MS: MS 284.1/286.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.50 dak.

Adım 4. **metil 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat**. Karıştırılan AcOEt (1350 mL) içerisindeki metil 2-(5-bromo-1,2,3,4- tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat (76 g, 267 mmol), Boc-glisin (51.5 g, 294 mmol) ve trietilamin (74.6 mL, 535 mmol) çözeltisine, T3P (191 mL, 321 mmol, AcOEt içerisinde %50 m/m) eklendi ve çözelti 90 dak. süreyle OS'da karıştırıldı. 0.2N sulu HCl (400 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 5 dak. süreyle karıştırıldı. Organik katman ayrıldı ve 0.2N sulu HCl (1 x 250 mL), doymuş sulu NaHCO₃ (2 x 250 mL) ve tuzlu su (1 x 250 mL) ile yıkandı. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli bir köpük halinde elde edildi (113 g) ve daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. UPLC-MS: MS 441.2/443.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.12 dak.

Adım 5. **2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetik asit**. Karıştırılan EtOH (1000 mL) içerisindeki metil 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat (113 g, 257 mmol) çözeltisine, 4N sulu NaOH (74.5 mL, 298 mmol) eklendi ve çözelti 2 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Beyaz renkli çökelti filtre edildi ve beyaz renkli katı madde az miktarda EtOH (1x) ve dietil eter (2x) ile yıkandı. Sodyum tuzu 0.5N sulu HCl ve DCM arasında katmanlara bölündü, organik katman ayrıldı ve 0.5N sulu HCl (1 x) ve tuzlu su (1 x) ile yıkandı. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli bir köpük halinde elde edildi (110 g). UPLC-MS: MS 427.2/429.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.98 dak.

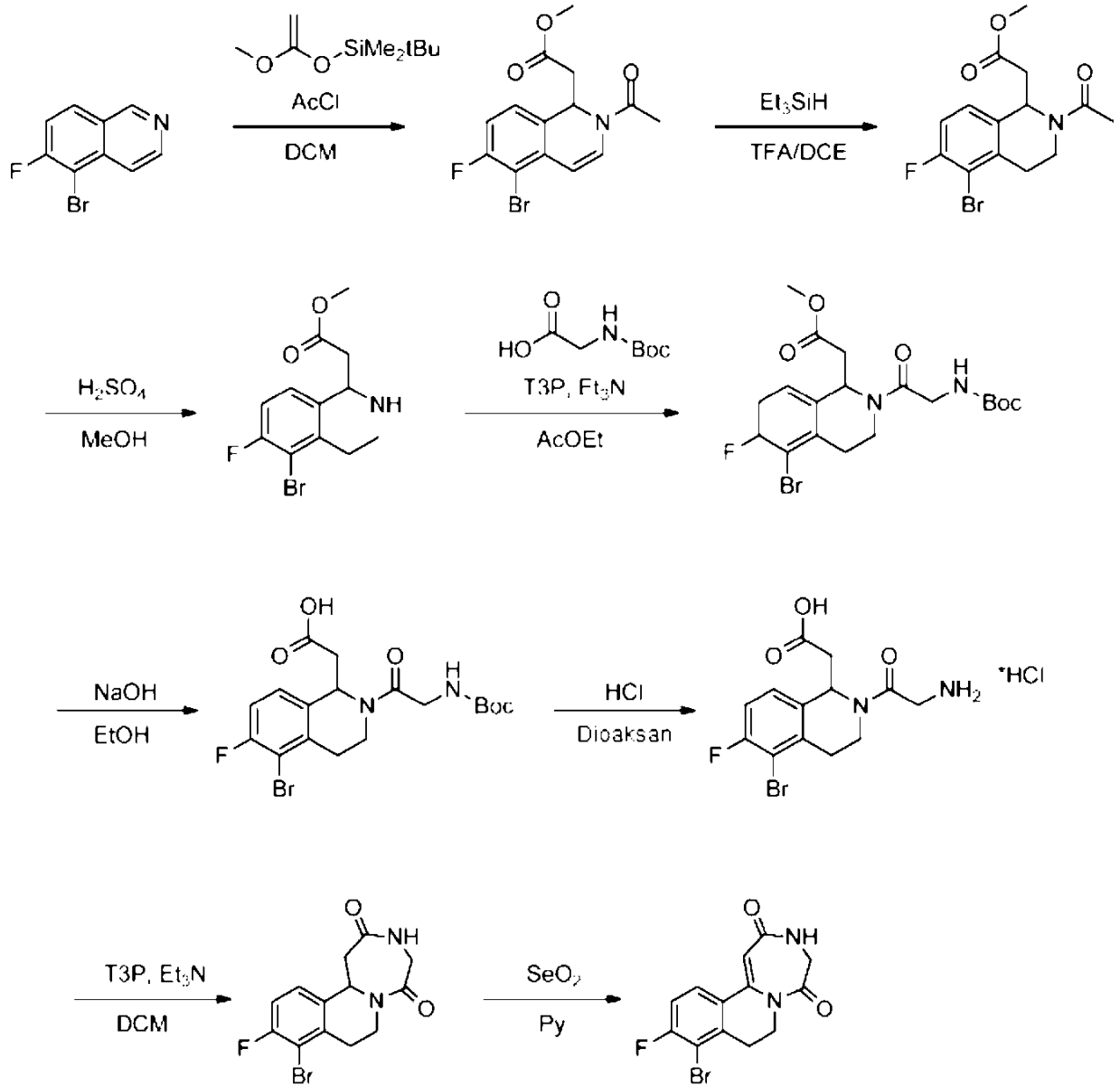
Adım 6. **2-(5-bromo-1-(karboksimetil)-3,4-dihidroisokuinolin-2(1 H)-il)-2-oksoetanaminyum klorür**. Karıştırılan dioksan (1290 mL) içerisindeki 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetik asit (110 g, 257 mmol) çözeltisine, dioksan içerisinde 4N HCl (644 mL, 2574 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımı 24 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Beyaz renkli çökelti filtre edildi ve beyaz renkli katı madde az miktarda dietil eter (2x) ile yıkandı. HCl tuzu güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli bir katı madde halinde elde edildi (88 g). UPLC-MS: MS 327.1/329.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.56 dak.

Adım 7. **9-bromo-1,3,4,7,8,12b-hekzahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion**. Karıştırılan DCM (960 mL) içerisindeki 2-(5-bromo-1-(karboksimetil)-3,4-

dihidroisokuinolin-2(1 H)-il)-2- oksoetanaminyum klorür (88 g, 242 mmol) ve trietilamin (169 mL, 1210 mmol) çözeltisine, T3P (212 mL, 363 mmol, AcOEt içerisinde %50 m/m) yavaşça eklendi (ekzoterm) ve süspansiyon OS'da 1 saat süreyle karıştırıldı. Solvent düşük basınç altında az bir miktara düşürüldü ve koyu kıvamlı süspansiyon 2N sulu HCl (500 mL) ile işleme tabi tutuldu. Beyaz renkli süspansiyon 15 dak. süreyle OS'da karıştırıldı ve katı madde filtre edildi. Katı madde yeniden 2N sulu HCl (300 mL) ile işleme tabi tutuldu, 10 dak. süreyle karıştırıldı ve filtre edildi. Hafifçe sarı renkli katı madde su (1 x) ve dietil eter (2 x) ile yıkandı. Oluşan katı madde güçlü vakum altında gece boyunca 50°C 'de kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği bej rengi bir katı madde halinde elde edildi (71 g). UPLC-MS: MS 309.1/311.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.72 dak.

Adım 8. **9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion**. 4 adet büyük boyutlu mikro dalga reaktörüne bölünmüş, piridin (2400 mL) içerisindeki 9-bromo-1,3,4,7,8,12b-hekzahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (84.4 g, 273 mmol) ve SeO₂ (53 g, 476 mmol) karışımı, mikrodalga şartları altında 160°C'de 30 dak. süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı, bir Celite tabakasından filtre edildi ve solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı DCM içerisinde alındı ve 0.25N sulu HCl (2 x) ve tuzlu su (1 x) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (1^{nci} kromatografi: %100 AcOEt; 2^{nci} kromatografi: DCM/ MeOH 95:5) sonuçta bir katı madde elde edildi. Kalıntı dietil eter ile öğütüldü, sonuçta başlık bileşiği sarımsı renkli kristaller halinde elde edildi (25 g). UPLC-MS: MS 307.1/309.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.77 dak.

Hazırlanış 17a: 9-bromo-10-floro-3.4.7,8-tetrahidro-H.41diazepino[7.1-a]isokuinolin-2,5-dion



Adım 1. metil 2-(2-asetil-5-bromo-6-floro-1,2-dihidroisokuinolin-1-il)asetat.

Karıştırılan DCM (880 mL) içerisindeki 5-bromo-6-floroisokuinolin (43.9 g, 194 mmol) çözeltisine asetil klorür (14.49 mL, 204 mmol) OS'da damla damla eklendi ve çözelti 60 dak. süreyle karıştırıldı. Çözelti -78°C'ye soğutuldu (sarı renkli süspansiyon) ve daha sonra DCM (220 mL) içerisindeki tert-bütil((1- metoksivinil)oksi)dimetilsilan (38.4 g, 204 mmol) çözeltisi bir porsiyon halinde eklendi. Oluşan sarı renkli çözelti -78°C'de 1 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra gece boyunca OS'a ısınmaya bırakıldı. 2N sulu HCl eklendi ve reaksiyon karışımı 10 dak. süreyle karıştırıldı. Organik katman ayrıldı ve tuzlu su ile yıkandı (2x). Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı dietil eter içerisinde çözündürüldü, odun kömürü eklendi ve karışım bir Celite tabakasından filtre edildi. Solvent buharlaştırıldı ve ham ürün güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği (70.6

g) daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. UPLC-MS: MS 342.2/344.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.05 dak.

Adım 2. metil 2-(2-asetil-5-bromo-6-floro-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat.

Karıştırılan 1,2-dikloroetan (500 mL) içerisindeki metil 2-(2-asetil-5-bromo-6-floro-1,2-dihidroisokuinolin-1-il)asetat (70.6 g, 206 mmol), trietilsilan (176 g, 1517 mmol) ve trifloroasetik asit (121 mL, 1568 mmol) çözeltisi 80°C'de 3.5 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Geriye kalan uçucu bileşenler güçlü vakum altında ve 40°C banyo sıcaklığında buharlaştırıldı. Oluşan sarı renkli kalıntıya karıştırarak doymuş sulu NaHCO₃ (500 mL) eklendi ve karışım DCM (3 x 400 mL) ile ekstre edildi. Organik katman doymuş sulu NaHCO₃ (250 mL) ve tuzlu su (200 mL) ile yıkandı. Organik katman odun kömürü ile işleme tabi tutuldu, daha sonra sodyum sülfat ile kurutuldu, bir Hyflo tabakasından filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün dietil eterden (200 mL) kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli kristaller halinde elde edildi (47.6 g). UPLC-MS: MS 344.1/346.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak.

Adım 3. metil 2-(5-bromo-6-floro-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat. -15°C 'ye

soğutulmuş MeOH (620 mL) ve konsantre sülfürik asit (73.7 mL, 1383 mmol) soğutarak yavaşça eklendi (ekzoterm). Bu çözeltiye, metil 2-(2-asetil-5-bromo-6-floro-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat (47.6 g, 138 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımı 96 saat süreyle geri akış altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve yavaşça su (500 mL) içerisindeki NaHCO₃ (244 g) çözeltisine eklendi. Hafifçe bazik sulu çözelti AcOEt ile ekstre edildi (3 x). Birleştirilen organik katmanlar doymuş sulu NaHCO₃ ve tuzlu su ile yıkandı. Organik katman sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün güçlü vakum altında kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği sarı renkli bir köpük halinde elde edildi (41.58 g) ve daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. UPLC-MS: MS 302.1/304.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.51 dak.

Adım 4. metil 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-6-floro-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat.

Karıştırılan AcOEt (690 mL) içerisindeki metil 2-(5-bromo-6-floro-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat (41.58 g, 138 mmol), Boc-glisin (26.5 g, 151 mmol) ve trietilamin (38.4 mL, 275 mmol) çözeltisine, T3P (98 mL, 165 mmol, AcOEt içerisinde %50 m/m) eklendi ve çözelti 1 saat süreyle OS'da karıştırıldı. 0.2N sulu HCl (200 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 5 dak. süreyle karıştırıldı. Organik katman ayrıldı ve 0.2N sulu HCl (1 x 200 mL), doymuş sulu NaHCO₃ (2 x 200 mL) ve tuzlu su (1

x 200 mL) ile yıkandı. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli bir köpük halinde elde edildi (62.6 g) daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. UPLC-MS: MS 459.3/461.3 (M+H⁺); UPLC t.s.

5 1.13 dak.

Adım 5. **2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-6-floro-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetik asit.** Karıştırılan EtOH (500 mL) içerisindeki metil 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-6-floro-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetat (62.6 g, 136 mmol) çözeltisine, 4N sulu NaOH (39.5 mL, 158 mmol) eklendi ve
10 çözelti 2 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Beyaz renkli çökelti filtre edildi ve beyaz renkli katı madde az miktarda EtOH (1x) ve dietil eter (2x) ile yıkandı. Sodyum tuzu arasında 0.5N sulu HCl ve DCM katmanlara bölündü, organik katman ayrıldı ve 0.5N sulu HCl (1 x) ve ve tuzlu su (1 x) ile yıkandı. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı güçlü vakum
15 altında gece boyunca kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli bir köpük halinde elde edildi (58.45 g). UPLC-MS: MS 445.2/447.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.99 dak.

Adım 6. **2-(2-(2-aminoasetil)-5-bromo-6-floro-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetik asit (HCl tuzu).** Karıştırılan dioksan (600 mL) içerisindeki 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-6-floro-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetik asit (58.45
20 g, 131 mmol) çözeltisine, dioksan içerisinde 4N HCl (328 mL, 1313 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımı 24 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı ve HCl tuzu güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği sarı renkli bir köpük halinde elde edildi (54.6 g). UPLC-MS: MS 345.2/347.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.56 dak.

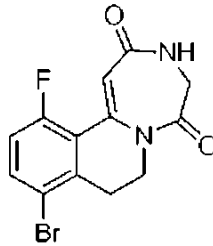
Adım 7. **9-bromo-10-floro-1,3,4,7,8,12b-hekzahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion.** Karıştırılan DCM (570 mL) içerisindeki 2-(2-(2-aminoasetil)-5-bromo-6-floro-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)asetik asit (HCl tuzu) (54.6 g, 143 mmol) ve trietilamin (100 mL, 715 mmol) çözeltisine, T3P (125 mL, 215 mmol, AcOEt içerisinde %50 m/m) yavaşça eklendi (ekzoterm) ve süspansiyon 1 saat süreyle OS'da karıştırıldı.
25 Solvent düşük basınç altında az bir miktara düşürüldü ve koyu kıvamlı süspansiyon su (500 mL) ile işleme tabi tutuldu ve süspansiyon gece boyunca karıştırıldı. Süspansiyon filtre edildi ve katı madde yeniden su (200 mL) ile işleme tabi tutuldu, 10 dak. süreyle karıştırıldı ve filtre edildi. Hafifçe sarı renkli katı madde su (1 x) ve dietil eter (2 x) ile ile
30

yıkandı. Oluşan katı madde OS'da güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği hafifçe sarımsı renkli bir katı halinde elde edildi (40.5 g). UPLC-MS: MS 327.1/329.1 ($M+H^+$); UPLC t.s. 0.73 dak.

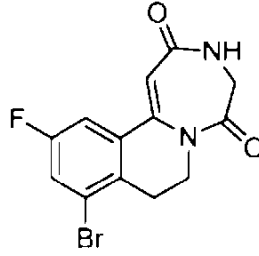
- Adım 8. **9-bromo-10-floro-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion.** Piridin (1240 mL) içerisinde karışım halindeki 9-bromo-10-floro-1,3,4,7,8,12b-hekzahidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-2,5-dion (40.5 g, 124 mmol) ve SeO_2 (24.1 g, 217 mmol) $130^\circ C$ 'de 4 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı, bir Celite tabakasından filtre edildi ve solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı DCM içerisinde alındı ve 1N sulu HCl (2 x) ve tuzlu su (1 x) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 40 dak. boyunca DCM içerisinde %90 AcOEt, daha sonra 50 dak. içerisinde DCM içerisinde %0 MeOH'tan DCM içerisinde %5 MeOH'a , ardından 15 dak. boyunca DCM içerisinde %5 MeOH). Buharlaştırma esnasında bileşik kristalleşti ve hafifçe turuncu renkli kristaller elde edildi (9.3 g). UPLC-MS: MS 325.2/327.2 ($M+H^+$); UPLC t.s. 0.78 dak.

Yukarıda tarif edilen Hazırlanış 17a prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş ara ürünleri hazırlandı:

- 20 **Hazırlanış 17b (5-bromo-8-floroisokuinolin'den): 9-bromo-12-floro-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion.** UPLC-MS: MS 325.1/327.1 ($M+H^+$); UPLC t.s. 0.77 dak.



- 25 **Hazırlanış 17c (5-bromo-7-floroisokuinolin'den): 9-bromo-11-floro-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion.** UPLC-MS: MS 325.0/327.0 ($M+H^+$); UPLC t.s. 0.79 dak.



Yukarıda tarif edilen **Hazırlanış 17** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş ara ürünleri hazırlandı:

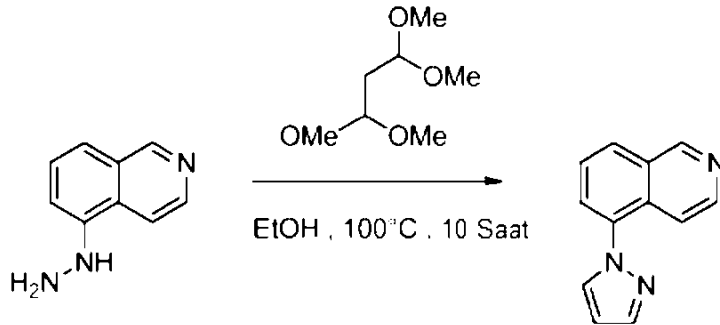
5 **Hazırlanış 18: 9-(1 H-pirazol-1-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-2,5- dion.** UPLC-MS: MS 295.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.62 dak.

Hazırlanış 19: 9-morfolino-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-2,5- dion. UPLC-MS: MS 314.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.67 dak.

10 **Hazırlanış 20: 9-iyodo-1-metil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5- dion.** UPLC-MS: MS 369.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.84 dak.

Aşağıdaki örneklerde mevcut buluş bileşiklerinin hazırlanmasında faydalı yapı blokları için sentez yolu temin edilmiştir.

Hazırlanış 21: 5-(1H-pirazol-1-il)isokuinolin

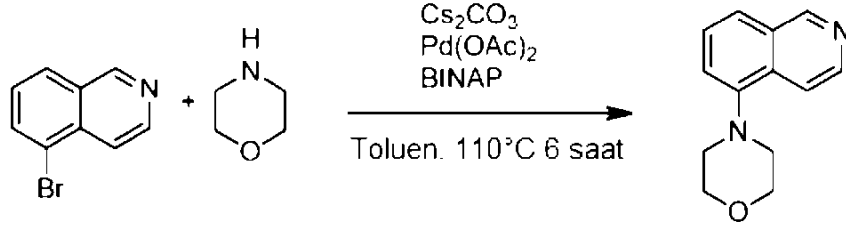


15 EtOH (300 mL) içerisindeki 5-hidrazinilisokuinolin (22.0 g, 112 mmol) süspansiyonu 1,1,3,3-tetrametoksipropan (27.7 g, 169 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 10 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra vakum altında konsantre edildi ve elde edilen kalıntı DCM içerisinde alındı (500 mL) ve bir doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı – gaz oluşumu. Sulu katman DCM ile iki kez ekstre edildi ve birleştirilen organik

20 katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, DCM/MeOH 95:5

ila DCM/MeOH 9:1) sonuçta başlık bileşiği elde edildi (16.1 g). UPLC-MS: MS 196.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.62 dak.

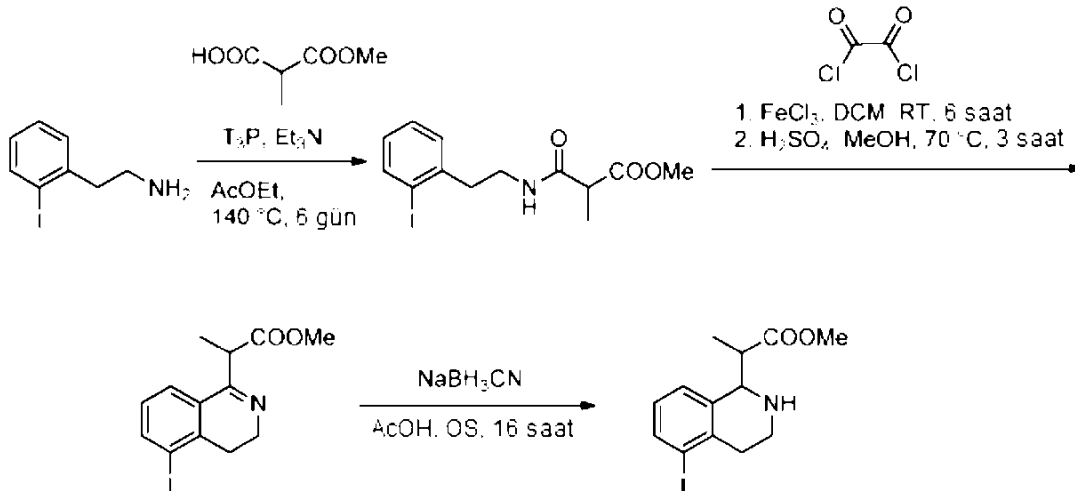
Hazırlanış 22: 4-(isokuinolin-5-il)morfolin



- 5 Toluen (160 mL) içerisinde karışım halindeki 5-bromoisokuinolin (4.07 g, 19.6 mmol), morfolin (3.41 mL, 39.1 mmol), Cs₂CO₃ (12.75 g, 39.1 mmol), Pd(OAc)₂ (220 mg, 0.98 mmol) ve BINAP (609 mg, 0.98 mmol) 6 saat süreyle 110 °C'de N₂ altında ısıtıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi ve elde edilen siyah renkli kalıntı DCM içerisine alındı ve Celite üzerinde filtre edildi. Filtrat vakum altında konsantre edildi ve
- 10 elde edilen kahverengi yağ flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, cHekz ila AcOEt), sonuçta başlık bileşiği (4.17g) kahverengi bir yağ halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 215.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.57 dak.

Hazırlanış 23: metil 2-(5-iyodo-1.2.3.4-tetrahidroisokuinolin-1-il)propanoat.

- Adım 1: metil 3-((2-iyodofenetil)amino)-2-metil-3-oksopropanoat. AcOEt içerisindeki
- 15 T3P çözeltisi (%50, 26.2 mL, 44.0 mmol), 0 °C'de N₂ altında AcOEt (350 mL) içerisindeki 2-(2-iyodofenil)etanamin (9.45 g, 38.2 mmol), 3-metoksi-2-metil-3-oksopropanoik asit (5.05 g, 38.2 mmol) ve Et₃N (10.7 mL, 76.0 mmol) berrak çözeltisine damla damla eklendi.

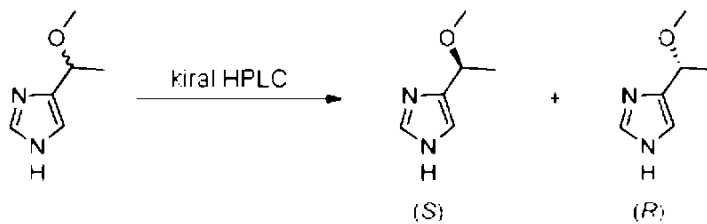


- Karışım 6 gün süreyle OS'da karıştırıldı. Bir 2N sulu NaOH çözeltisi (50 mL) daha sonra eklendi reaksiyona eklendi ve karışım AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen org . katmanlar
- 20

daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen sarı renkli yağ flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, cHekz/AcOEt 100:0 ila 50:50) sonuçta başlık bileşiği (10.83 g) berrak bir yağ halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 362.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak.

- 5 Adım 2: **metil 2-(5-iyodo-3,4-dihidroisokuinolin-1-il)propanoat**. DCM (120 mL) içerisindeki metil 3- ((2-iyodofenetil)amino)-2-metil-3-oksopropanoat (9.9 g, 27.4 mmol) çözeltisi oksalil klorür (2.59 mL, 30.2 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 30 dak. süreyle OS'da karıştırıldı. FeCl₃ (5.34 g, 32.9 mmol) daha sonra porsiyonlar halinde 0 °C'de eklendi ve oluşan kahverengi karışım 4 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Bir 2N sulu HCl çözeltisi (35 mL) daha sonra eklendi ve karışım 2 saat daha OS'da karıştırıldı. Karışım daha sonra H₂O ile seyreltildi ve DCM ile ekstre edildi. Birleştirilen organik fazlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kahverengi kalıntı 19:1 MeOH/H₂SO₄ (120 mL) karışımı içerisine alındı ve geri akışta 3 saat süreyle karıştırıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi ve elde edilen kahverengi kalıntı H₂O içerisine alındı. Karışım amonyak ile bazik hale getirildi ve daha sonra AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, cHekz/AcOEt 100:0 ila 70:30) sonucunda başlık bileşiği (1.15 g) sarı renkli bir yağ halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 344.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak.
- 20 Adım 3: **metil 2-(5-iyodo-1,2,3,4-tetrahidroisokuinolin-1-il)propanoat**. Saf AcOH (12 mL) içerisinde karışım halindeki metil 2-(5-iyodo-3,4-dihidroisokuinolin-1-il)propanoat (1.15 g, 3.35 mmol) OS'da N₂ altında NaBH₃CN (421 mg, 6.70 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım 16 saat süreyle OS'da karıştırıldı, ve daha sonra H₂O üzerine döküldü. Karışım %50 sulu NaOH çözeltisi ile bazik hale getirildi ve AcOEt ile ekstre edildi.
- 25 Birleştirilen organik fazlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği elde edildi (1.17 g) ve olduğu gibi kullanıldı. UPLC-MS: MS 346.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.65 dak.

Hazırlanış 24: (S)-4-(1-metoksietil)-1H-imidazol: Hazırlanış 25: (R)-4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol



Preparatif HPLC (kolon: Kiralpak AD 20 μ m, 5 x 50 cm; seçici: n-heptan:1-propano:MeOH 90:6:4; debi 50 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) yoluyla rasemik 4-(1-metoksietil)-1H-imidazol'un (17.3 g, 137 mmol) kiral ayrıştırılması başlık bileşiklerini verdi.

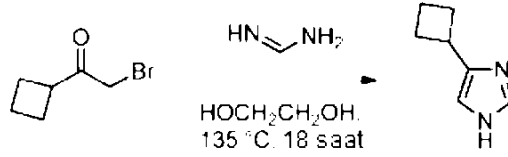
Pik 1 (birinci seçilen): 8.2 g (>98%ee) (S)-4-(1-metoksietil)-1H-imidazol UPLC-MS: MS 127.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.25 dak.

kiral LC: cihaz Shimadzu SCL 10A, enjeksiyon hacmi 5 μ L, debi 1 mL/dak, kolon AD 10 μ M 4.6 x 250 mm, 220 nm'de UV algılama, seçici: n-heptan/n-propanol/MeOH 90:6:4, t.s. 5.39 dak.

Pik 2 (ikinci seçilen): 7.8 g (>98%ee) (R)-4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol UPLC-MS: MS 127.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.25 dak. kiral LC: cihaz Shimadzu SCL 10A, enjeksiyon hacmi 5 μ L, debi 1 mL/dak, kolon AD 10 μ M 4.6 x 250 mm, 220 nm'de UV algılama, seçici: n-heptan/n-propanol/MeOH 90:6:4, t.s. 6.43 dak.

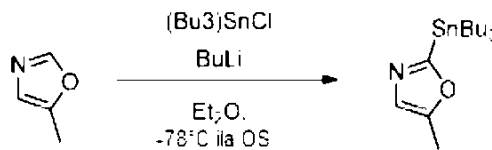
Her iki enansiyomerin mutlak konfigürasyonu X-ışını analizi yoluyla belirlendi.

Hazırlanış 26: 4-siklobütil-1 H-imidazol



Etilenglikol (150 mL) içerisinde karışım halindeki 2-bromo-1-siklobütiletanon (27.2 g, 154 mmol) ve formamidin asetat (80.0 g, 768 mmol) 18 saat süreyle 135 °C'de ısıtıldı. Karışım daha sonra H₂O ile seyreltildi ve daha sonra 18 saat boyunca sürekli şekilde Et₂O ile ekstre edildi. Organik faz daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Bir Kugelrohr fırını içerisinde distilasyon ve flaş kromatografi (SiO₂, DCM ila DCM/MeOH 9:1) yoluyla saflaştırma sonucunda başlık bileşiği elde edildi (3.5 g). UPLC-MS: MS 123.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.36 dak.

Hazırlanış 27: 5-metil-2-(tribütilstannil)oksazol



Et₂O (100 mL) içerisindeki 5-metiloksazol (5.0 g, 60.2 mmol) çözeltisi N₂ altında - 78 °C'ye soğutuldu ve hekzan içerisinde 1.6 M BuLi çözeltisi (41.4 mL, 66.2 mmol) ile damla damla işleme tabi tutuldu. Karışım - 78 °C'de 30 dak. süreyle karıştırıldı ve Et₂O (50 mL)

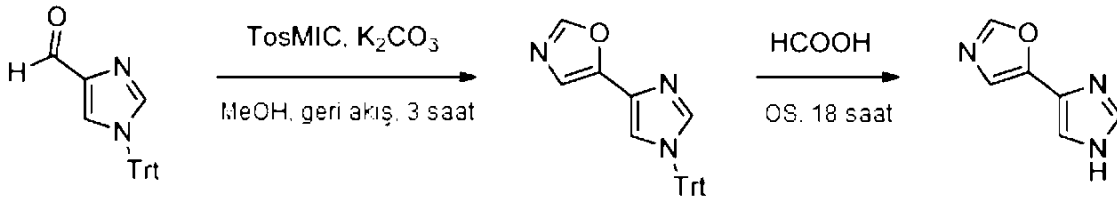
içerisindeki Bu_3SnCl (16.31 mL, 60.2 mmol) çözeltisi daha sonra damla damla eklendi. Karışım - 78 °C'de 30 dak. daha karıştırıldı ve daha sonra OS'a ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı Celite üzerinde filtre edildi, ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Distilasyon yoluyla saflaştırma (0.1 Torr, 128-130 °C) sonucunda başlık bileşiği (3.5 g) sarı renkli bir sıvı halinde elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, KLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (m, 12 H) 1.14 - 1.22 (m, 6 H) 1.27 - 1.38 (m, 6 H) 1.52 - 1.61 (m, 6 H) 2.17 - 2.21 (m, 3 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H).

Hazırlanış 28: 4-(((tert-bütildifenilsilil)oksi)metil)-1 H-imidazol



DMF (100 mL) içerisindeki (1 H-imidazol-4-il)metanol (14.6 g, 108 mmol) çözeltisi imidazol (22.16 g, 325 mmol) 6 saat süreyle karıştırıldı ve 50°C'ye ısıtıldı. Daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, H_2O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO_2 , DCM/MeOH 100:0 ila 90:10) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (35.3 g). UPLC-MS: MS 337.2 (M+H+); UPLC t.s. 1.04 dak.

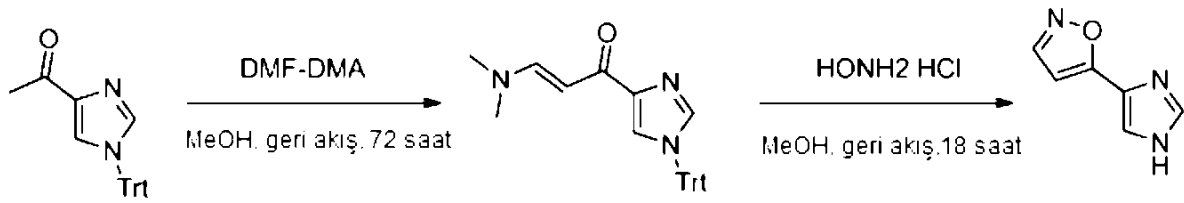
Hazırlanış 29: 5-(1H-imidazol-4-il)oksazol



Adım: 1 **5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)oksazol**. MeOH (750 mL) içerisinde karışım halindeki 1-tritil-1 H-imidazol-4-karbaldehid (25.0 g, 73.9 mmol), TosMIC (14.42 g, 73.9 mmol) ve K_2CO_3 (10.21 g, 73.9 mmol) 3 saat süreyle geri akışta ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, H_2O ile seyreltildi, ve AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar daha sonra tuzlu su ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO_2 , heptan/AcOEt 100:0 ila 0:100) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (14.6 g). UPLC (2 dak.) t.s. 1.415 dak.

Adım 2: **5-(1H-imidazol-4-il)oksazol**. 5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)oksazol (14.5 g, 38.4 mmol) çözeltisi bir %90 sulu formik asit çözeltisi (90 mL) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 18 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım daha sonra DCM ile seyreltildi, ve H₂O ve doy. sulu NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı. Birleştirilen sulu katmanlar DCM ile yıkandı ve daha sonra vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı bir Soxlet cihazına koyuldu ve 12 saat boyunca sürekli biçimde DCM ile ekstre edildi. Organik faz daha sonra konsantre edildi ve ham ürün DCM içerisinde kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği elde edildi (2.68 g). UPLC-MS: MS 136.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.25 dak.

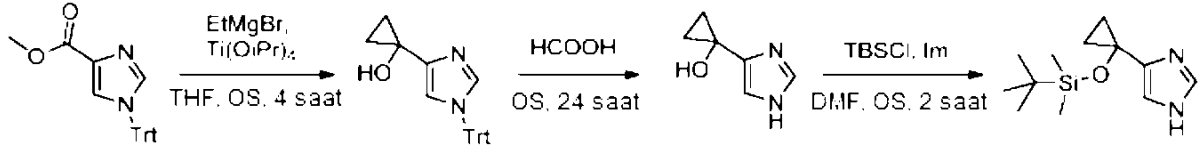
Hazırlanış 30: 5-(1H-imidazol-4-il)isoksazol



Adım 1: **(E)-3-(dimetilamino)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)prop-2-en-1-on**. MeOH (500 mL) içerisinde karışım halindeki 1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)etanon (81.0 g, 230 mmol) ve DMF-DMA (77.0 mL, 575 mmol) 72 saat süreyle geri akışta ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı ve daha sonra 0 °C'ye soğutuldu. Süspansiyon filtre edildi ve filtre çamuru 40 °C'de vakum altında kurutuldu, son uçta başlık bileşiği elde edildi (72.7 g) ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 408.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.08 dak.

Adım 2: **5-(1H-imidazol-4-il)isoksazol**. MeOH (800 mL) içerisinde karışım halindeki (E)-3-(dimetilamino)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)prop-2-en-1-on (54.0 g, 133 mmol) ve HONH₂·HCl (10.13 g, 146 mmol) 18 saat süreyle geri akışta ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı DCM içerisine alındı ve H₂O ile yıkandı. Organik faz daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı Et₂O içerisinde karıştırıldı, ve süspansiyon filtre edildi. Filtre çamuru vakum altında 40 °C'de kurutuldu. Sulu faz daha sonra vakum altında konsantre edildi ve elde edilen kalıntı bir Soxlet cihazına koyuldu ve 36 saat boyunca sürekli biçimde DCM ile ekstre edildi. Organik faz daha sonra vakum altında konsantre edildi ve elde edilen kalıntı DCM içerisinde karıştırıldı. Süspansiyon daha sonra filtre edildi ve filtre çamuru vakum altında 40 °C'de kurutuldu. İki filtre çamuru daha sonra AcOEt içerisinde kristalleştirildi, sonuçta başlık bileşiği elde edildi (5.44 g). UPLC-MS: MS 136.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.33 dak.

Hazırlanış 31: 4-n-((tert-bütildimetilsilil)oksi)siklopropil)-1H-imidazol

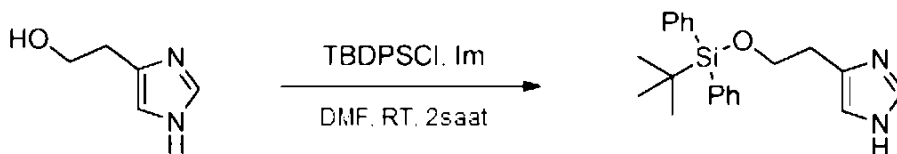


Adım 1: **1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)siklopropanol**. THF (3 mL) içerisindeki metil 1-tritil-1 H- imidazol-4-karboksilat (11.0 g, 29.9 mmol) ve $Ti(OiPr)_4$ (12.37 mL, 41.8 mmol) çözeltisi 1M EtMgBr çözeltisi (76 mL, 76 mmol) ile sıcaklığı 35 °C'nin altında tutmak için damla damla işleme tabi tutuldu . Karışım daha sonra 4 saat süreyle OS'da karıştırıldı, ve daha sonra H_2O üzerine döküldü. Çökelti filtre edildi, ve filtrat AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO_2 , AcOEt/heptan 30:70 ila 100:0) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (440 mg). UPLC-MS: MS 367.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.01 dak.

Adım 2: **1-(1H-imidazol-4-il)siklopropanol**. 1-(1-tritil-1 H-imidazol-4-il)siklopropanol (2.4 g, 6.55mol) karışımı, bir %90 sulu formik asit çözeltisi (50 mL) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 24 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi, küçük hacimde MeOH içerisinde seyreltildi, ve çözelti MeOH içerisinde 7M NH_3 çözeltisi ile bazik hale getirildi. Beyaz renkli çökelti filtre edildi ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO_2 , DCM/MeOH 100:0 ila 85:15) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (920 mg). UPLC-MS: MS 125.1 (M+H⁺).

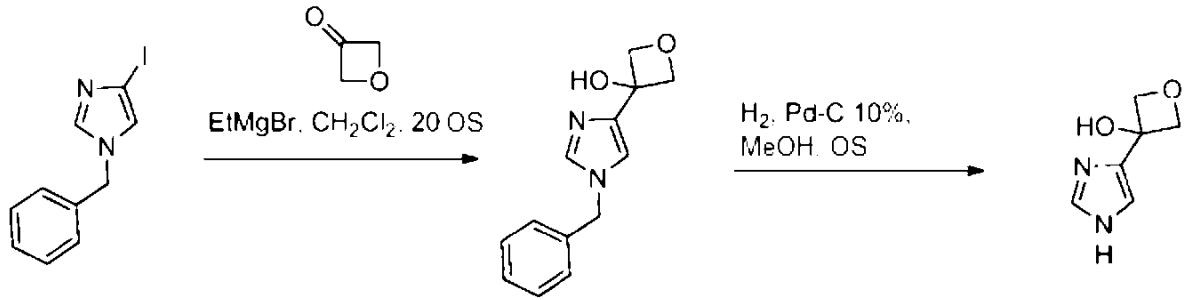
Adım 3: **4-(1-((tert-bütildimetilsilil)oksi)siklopropil)-1H-imidazol**. DMF (1 mL) içerisindeki 1-(1H- imidazol-4-il)siklopropanol (700 mg, 5.64 mmol) çözeltisi imidazol (768 mg, 11.28 mmol) ve TBSCl (935 mg, 6.20 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 2 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım daha sonra H_2O üzerine döküldü, ve AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği elde edildi (850 mg) ve olduğu gibi kullanıldı. UPLC-MS: MS 239.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.82 dak.

Hazırlanış 32: 4-(2-((tert-bütildifenilsilil)oksi)etil)-1 H-imidazol



DMF (10 mL) içerisindeki 2-(1H-imidazol-4-il)etanol (1.24 g, 11.1 mmol) çözeltisi imidazol (1.51 g, 22.1 mmol) ve TBDPSCI (3.12 mL, 12.2 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 2 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım daha sonra H₂O üzerine döküldü ve AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, AcOEt/heptan 0:100 ila 100:0) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (1.6 g). UPLC-MS: MS 351.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.02 dak.

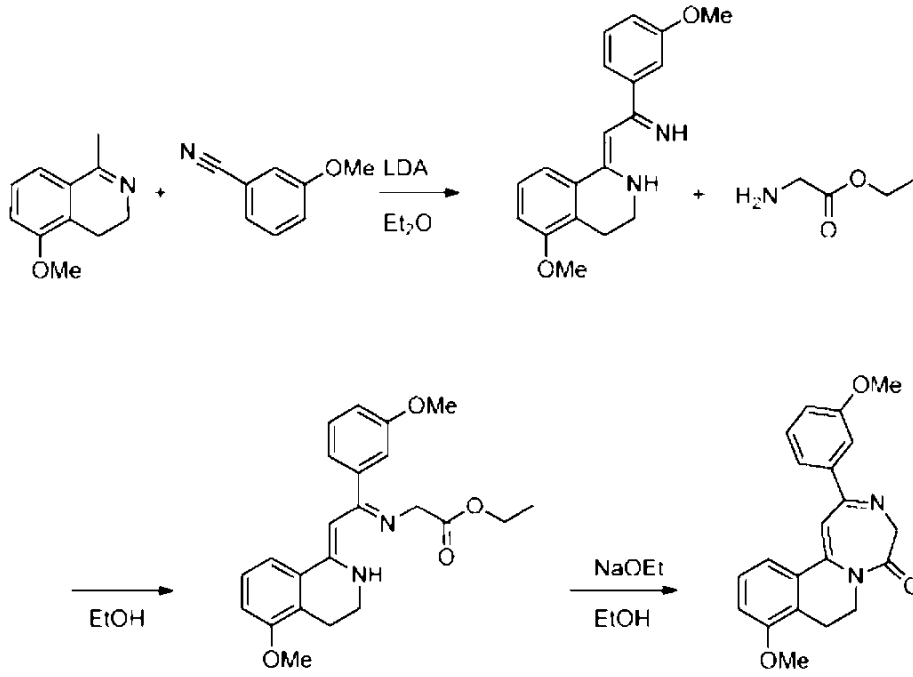
Hazırlanış 33: 3-(1H-imidazol-4-il)oksetan-3-ol



Adım 1. **3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)oksetan-3-ol.** DCM (80 mL) içerisindeki 1-benzil-4-iyodo-1H-imidazol (6.0 g, 21.12 mmol) çözeltisi OS'da EtMgBr (eter içerisinde 3M, 7.74 mL, 23.23 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım OS'da gece boyunca karıştırıldı. Karışım daha sonra doymuş sulu NH₄Cl çözeltisinin üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 3 dak. boyunca DCM içerisinde %1 MeOH, daha sonra 25 dak. sürede DCM içerisinde %1 MeOH'tan DCM içerisinde %5 MeOH'a, ardından 6 dak. boyunca DCM içerisinde %5 MeOH). Kalıntı EtOAc'den kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli kristaller halinde elde edildi (2.35 g). UPLC-MS: MS 231.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.43 dak.

Adım 2. **3-(1H-imidazol-4-il)oksetan-3-ol.** MeOH (85 mL) içerisindeki 3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)oksetan-3-ol (2.35 g, 10.21 mmol), %10 Pd/C (600mg, 1.02 mmol) çözeltisi 20 saat süreyle OS'da hidrojenlendi. Katalizör filtre edildi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı, sonuçta başlık bileşiği bej rengi kristaller halinde elde edildi (1.43 g). UPLC-MS: MS 141.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.17 dak.

Örnek 1: 9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]-diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1. **(Z)-2-(5-metoksi-3,4-dihidroisokuinolin-1(2H)-iliden)-1-(3-metoksifenil)etanimin.**

1-1. Bir şişeye N₂ altında 5-metoksi-1-metil-3,4-dihidroisokuinolin (3.0 g, 17.1 mmol) ve Et₂O (100 mL) koyuldu ve - 30 °C'ye soğutuldu. 2M LDA çözeltisi (8.56 mL, 17.1 mmol) damla damla eklendi. Oluşan kahverengi süspansiyon bu sıcaklıkta 30 dak. süreyle karıştırıldı, ve daha sonra - 78 °C'ye soğutuldu. Et₂O (25 mL) içerisindeki 3-metoksibenzonitril (2.28 g, 17.1 mmol) çözeltisi damla damla eklendi. Karışım - 78 °C'de 1 saat süreyle karıştırıldı, ve daha sonra OS'a ısınmaya bırakıldı ve 18 saat daha karıştırıldı. Karışım daha sonra H₂O üzerine döküldü ve AcOEt ile ekstre edildi. Organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği (5.9 g) kahverengi bir yağ halinde elde edildi ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 309.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.73 dak.

Adım 2. **etil 2-((E)-((Z)-2-(5-metoksi-3,4-dihidroisokuinolin-1(2H)-iliden)-1-(3-metoksifenil)etiliden)amino)asetat.**

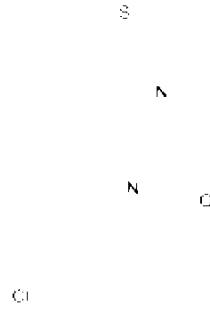
1-2. EtOH (200 mL) içerisinde karışım halindeki 1-1 (5.8 g, 18.81 mmol) ve glisin etil ester hidroklorür (13.1 g, 94 mmol) 100 °C'ye ısıtıldı ve 2 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon daha sonra OS'a soğutuldu ve karışım vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı DCM içerisine alındı ve bir 1M sulu NaOH çözeltisi ile yıkandı. Organik katman daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği (7.0 g) kahverengi bir yağ halinde elde edildi ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 395.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.80 dak.

Adım 3. **9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 1.** EtOH (200 mL) içerisindeki 1-2 (6.9 g, 17.5 mmol) çözeltisi, EtOH

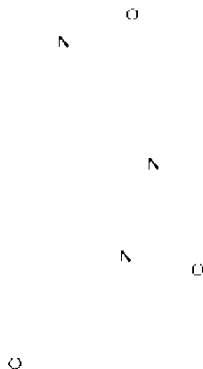
içerisindeki NaOEt çözeltisi (ağırlık % 21, 32.7 mL, 87 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 2 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Reaksiyon daha sonra vakum altında konsantre edildi ve kalıntı DCM içerisinde alındı. Organik faz 1N sulu NaOH çözeltisi ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, hekzan ila hekzan/AcOEt 1:1), elde edilen kırmızı katı madde heptan/AcOEt'den yeniden-kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği (1.37 g) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. MS 349.2 (M+H⁺). UPLC (2 dak.) t.s. 1.147 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOROFORM-d): δ ppm 2.87-2.97 (m, 2 H); 3.86 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.90-3.96 (br s, 2H); 4.45-4.56 (br s, 2H); 6.94 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 7.00 (dd, J=8.02, 2.93 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 7.29 - 7.40 (m, 4 H); 7.42 - 7.52 (m, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 1** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

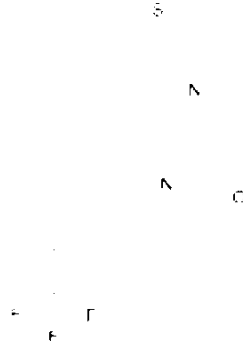
Örnek 2: 9-kloro-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin- 5(4H)-on. UPLC-MS: MS 329.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.09 dak.



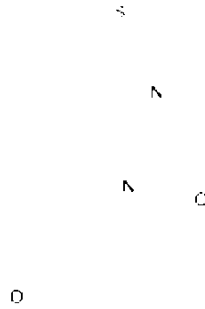
Örnek 3: 9-kloro-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. MS 353.1 (M+H⁺). UPLC (3.5 dak) t.s. 1.195 dak.



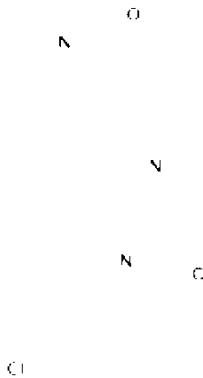
Örnek 4: 2-(tiyofen-2-il)-9-(triflorometil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 363.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.12 dak.



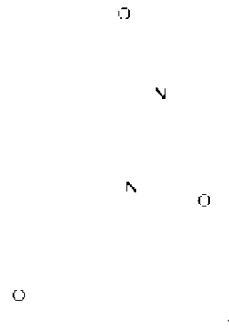
Örnek 5: 9-metoksi-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 325.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak.



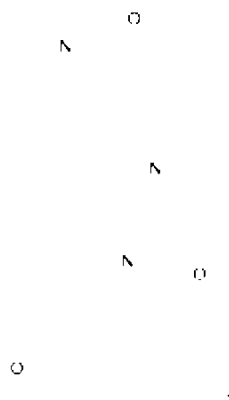
Örnek 6: 9-kloro-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 354.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.11 dak.



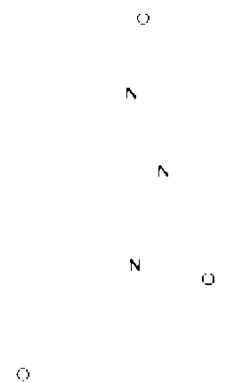
Örnek 7: 9-metoksi-2-(5-metilfuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. MS 323.2 (M+H⁺). UPLC (3.5 dak) t.s. 0.896 dak.



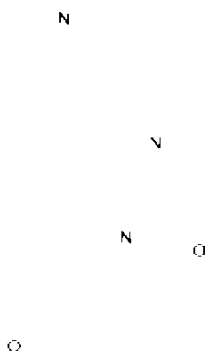
Örnek 8: 9-metoksi-2-(2-metoksi-4-piridinil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. MS 350.2 (M+H⁺). UPLC (2 dak) t.s. 1.098.



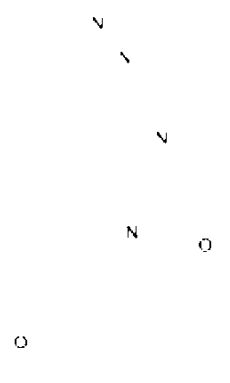
5 Örnek 9: 9-metoksi-2-(6-metoksi-2-piridinil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 350.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.12 dak.



Örnek 10: 2-(2-etil-4-piridinil)-9-metoksi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 348.5 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.04 dak.



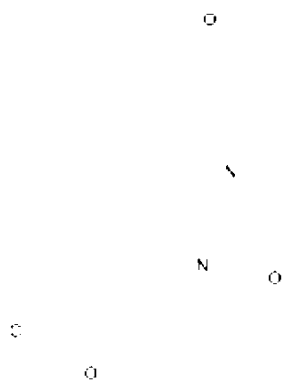
Örnek 11: 9-metoksi-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 323.1 (M+H⁺); UPLC rt0.77 dak.



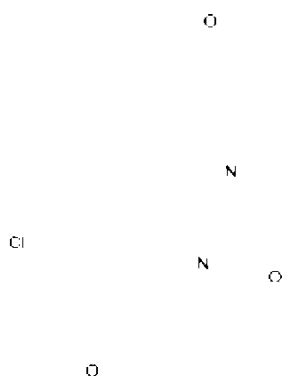
5 **Örnek 12:** 9-metoksi-2-(3-(2-metoksietoksi)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 393.5 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.89 dak.



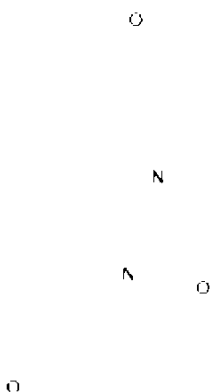
Örnek 13: 10-kloro-9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 383.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.06 dak.



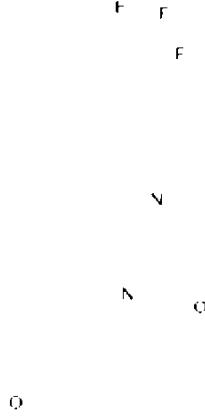
Örnek 14: 11-kloro-9-metoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS383.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.35 dak.



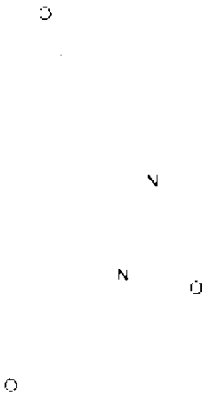
5 **Örnek 15:** 2-(3-etoksifenil)-9-metoksi-7-metil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.12 dak.



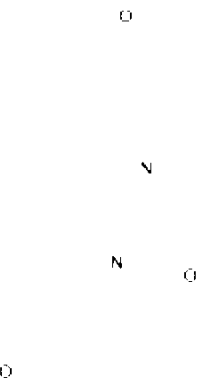
Örnek 16: 9-metoksi-2-(3-(triflorometil)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. MS 387.2 (M+H⁺). UPLC (3.5 dak) t.s. 1.477 dak.



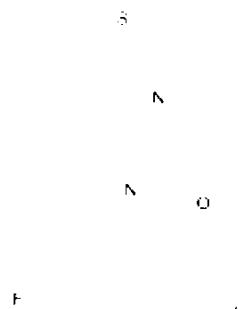
Örnek 17: 9-metoksi-2-(4-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.84 dak.



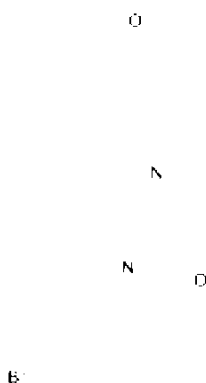
5 Örnek 18: 9-metoksi-2-(5-metoksi-2-metilfenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. MS 363.2 (M+H⁺). UPLC (3.5 dak) t.s. 1.115 dak.



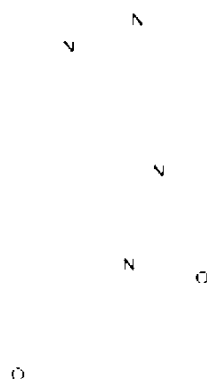
Örnek 19: 9-floro-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on. UPLC-MS: MS 313.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.97 dak.



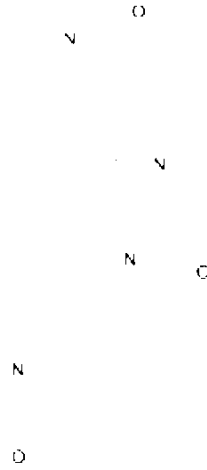
Örnek 20: 9-bromo-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 397.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.09 dak.



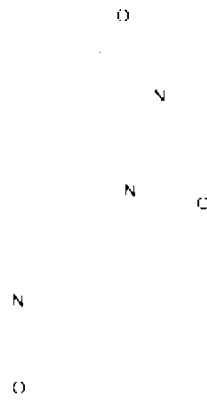
5 **Örnek 21: 2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-9-metoksi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 363.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.85 min.**



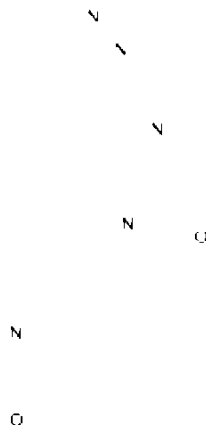
Örnek 22: 2-(2-metoksipiridin-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 405.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak.



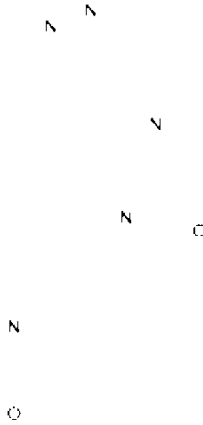
Örnek 23: 2-(5-metilfuran-2-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 378.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.70 dak.



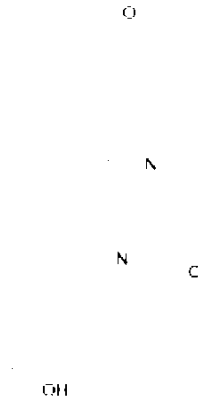
5 **Örnek 24:** 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 378.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.64 dak.



Örnek 25: 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. MS 378.2 (M+H⁺). UPLC (3-5 dak) t.s. 0.771 dak.

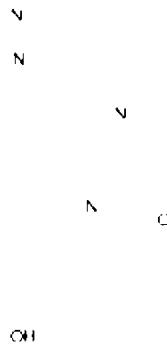


Örnek 26: 9-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.84 dak.

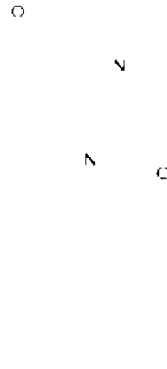


5

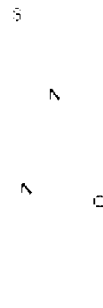
Örnek 27: 9-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 351.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.65 dak.



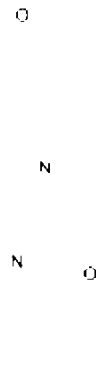
10 **Örnek 28:** 2-(furan-2-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 356.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.65 dak.



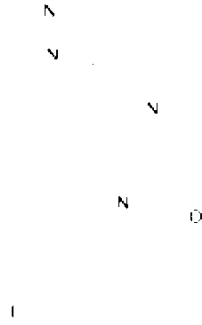
Örnek 29: 9-bromo-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 373.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.09 dak.



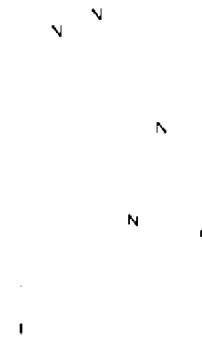
5 **Örnek 30: 9-iyodo-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 445.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.32 dak.**



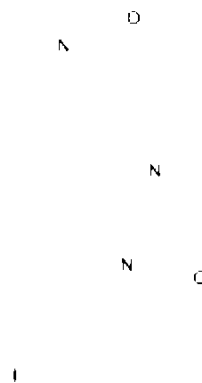
Örnek 31: 9-iyodo-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 419.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.01 dak.



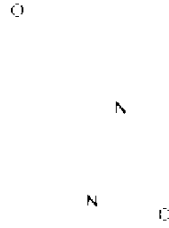
Örnek 32: 9-iyodo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 419.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.75 dak.



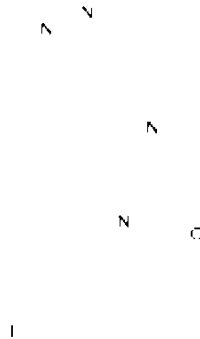
5 **Örnek 33:** 9-iyodo-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 446.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.13 dak.



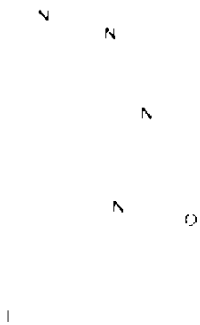
Örnek 34: 2-(furan-3-il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 405.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.94 dak.



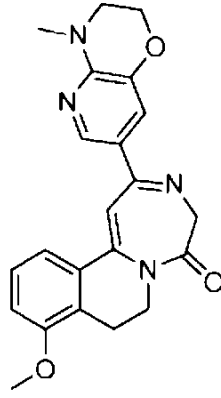
Örnek 35: 9-iyodo-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 447.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.86 dak.



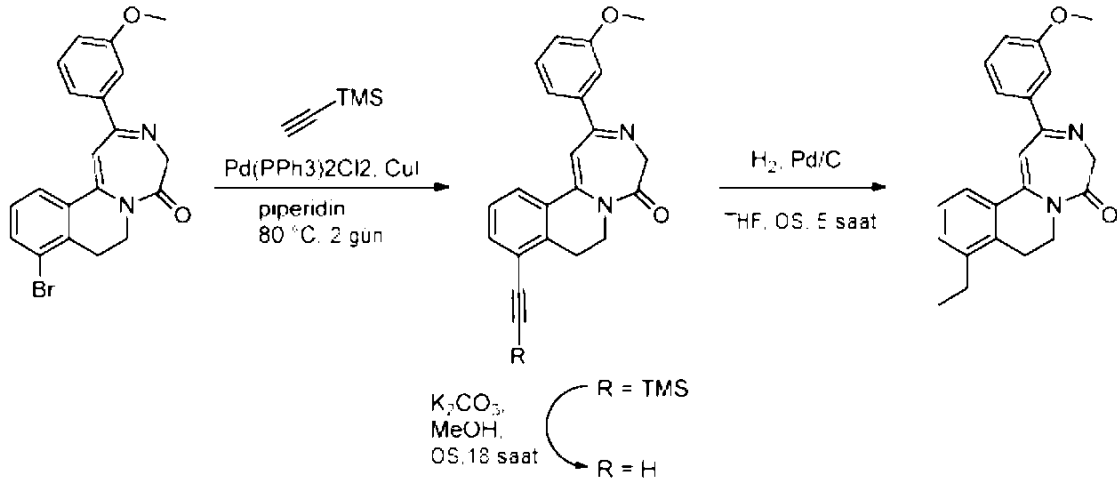
5 **Örnek 36:** 9-iodo-2-(1-metil-1H-imidazol-4-yl)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 419.0 (M+H⁺); UPLC o.s. 0.69 dak.



Örnek 36a: 9-metoksi-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazin-7-yl)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 391.1 (M+H⁺);
10 UPLC o.s. 0.95 dak.



Örnek 37: 9-etil-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on



- 5 Adım 1. **2-(3-metoksifenil)-9-((trimetilsilil)etinil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. 37-1.** Piperidin (15 mL) içerisindeki 9-bromo-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (**Örnek 20**) (1.0 g, 2.52 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (88 mg, 0.13 mmol) ve CuI (48 mg, 0.25 mmol) karışımının bir Ar akımı ile gazı alındı (sonikleme), ve trimetilsililasetilen (1.06 mL, 7.55 mmol) daha sonra eklendi.
- 10 Karışım 18 saat süreyle 80 °C'de ısıtıldı. İlave trimetilsililasetilen (1.00 mL, 7.12 mmol) ve Pd(PPh₃)₂Cl₂ (88 mg, 0.13 mmol) eklendi ve karışım 24 saat daha 80°C'de ısıtıldı. OS'a soğuduktan sonra, reaksiyon AcOEt ile seyreltildi, ve H₂O ile yıkandı. Organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, hekzan ila hekzan/AcOEt 1:1) sonucunda başlık bileşiği (700 mg) kahverengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 415.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.43 dak.
- 15

Adım 2. **9-etinil-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. 40-2.** MeOH (20 mL) içerisindeki 37-1 (700 mg, 1.69 mmol) çözeltisi K₂CO₃

(467 mg, 3.38 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 18 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım vakum altında konsantre edildi, ve kalıntı AcOEt içerisinde alındı ve H₂O ile yıkandı. Organik katman daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün heptan/AcOEt'den yeniden-kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği (410 mg) kahverengi kristaller halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 343.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.03 dak.

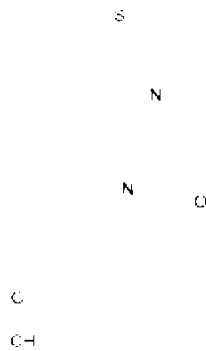
Adım 3. 9-etil-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.

Ornek 37. THF (20 mL) içerisinde karışım halindeki 37-2 (200 mg, 0.58 mmol), Pd/C (%10, 100 mg, 0.94 mmol) 5 saat süreyle bir H₂ atmosferi altında OS'da karıştırıldı.

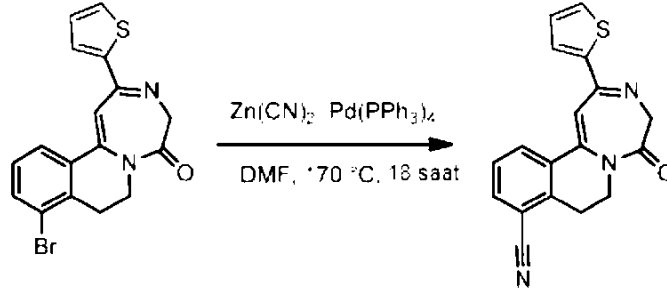
Karışım daha sonra filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, hekzan ila hekzan/AcOEt 1:1) sonucunda başlık bileşiği (160 mg) bir katı madde halinde elde edildi. MS 347.2 (M+H⁺). UPLC (2 dak) t.s. 1.263 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOROFORM-d): δ ppm 2.87 - 2.97 (m, 2 H); 3.86 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.90-3.96 (br s, 2H); 4.45-4.56 (br s, 2H); 6.94 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 7.00 (dd, J=8.02, 2.93 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 7.29 - 7.40 (m, 4 H); 7.42 - 7.52 (m, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Ornek 37** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

Ornek 38: 9-etinil-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. MS 319.0 (M+H⁺). UPLC (2 dak) t.s. 1.086 dak.



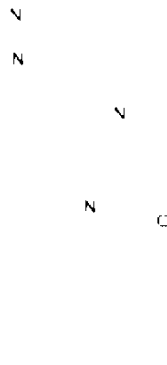
Ornek 39: 5-okso-2-(tiyofen-2-il)-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-9-karbonitril.



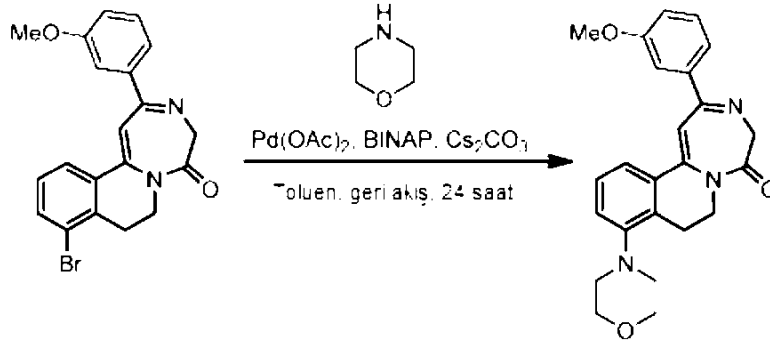
Bir mikrodalga şişesine DMF (4mL) içerisinde 9-bromo-2-(tiyofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (**Örnek 29**) (145 mg, 0.39 mmol), Zn(CN)_2 (191 mg, 1.63 mmol) ve $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (47 mg, 0.041 mmol) koyuldu, 18 saat süreyle 170 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon OS'a soğumaya bırakıldı, AcOEt içerisine alındı ve H_2O ile yıkandı. Organik katman Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flaş kromatografi (SiO_2 , hekzan ila hekzan/AcOEt 1:1) ve prep. HPLC (kolon: RP-C18 Sunfire, 5 μm , 100x300 mm; solvent A: H_2O + %0.1 TFA; solvent B: CH_3CN ; gradyan (%B): 16 dak. sürede %10-30; 50 mL/dak) yoluyla saflaştırıldı. Elde edilen ürün bir SPE kartuşuna geçirilerek serbest baz serbest bırakıldı, ve elde edilen kalıntı heptan/AcOEt içerisinde öğütüldü, sonuçta başlık bileşiği (8 mg) bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 320.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC t.s. 0.87 dak. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)- δ ppm 3.07 (t, $J=5.55$ Hz, 2 H); 3.87 (br. s., 2 H); 4.29 (br. s., 2 H); 7.11 (t, $J=4.14$ Hz, 1 H); 7.51 (s, 1 H); 7.56 (t, $J=7.87$ Hz, 1 H); 7.66 (d, $J=4.24$ Hz, 2 H); 7.93 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H); 8.42 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 39** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

Örnek 40: 2-(1 -metil-1 H-pirazol-3-il)-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-9-karbonitril. UPLC-MS: MS 318.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC t.s. 0.66 dak.



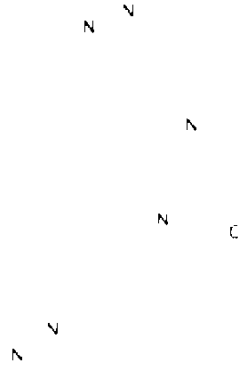
Örnek 41: 2-(3-metoksifenil)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



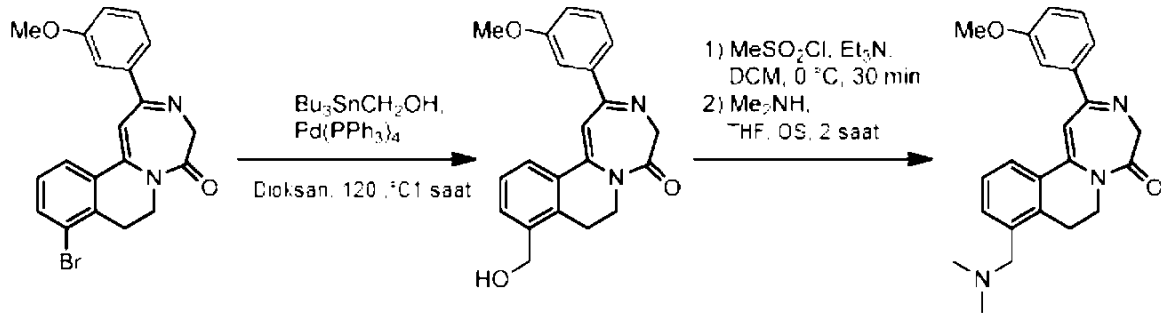
Toluen (5 mL) içerisindeki Pd(OAc)₂ (4.0 mg, 0.017 mmol), ve B1NAP (10.5 mg, 0.017 mmol) çözeltisi OS'da N₂ altında 10 dak. süreyle karıştırıldı, ve daha sonra toluen (5 mL) içerisindeki 9-iyodo-2-(3- metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (**Örnek 30**) (150 mg, 0.34 mmol), morfolin (35 µL, 0.41 mmol) ve Cs₂CO₃ (550 mg, 1.69 mmol) karışımına aktarıldı. Reaksiyon OS'da N₂ altında 5 dak. süreyle karıştırıldı, ve daha sonra 24 saat süreyle geri akışta ısıtıldı. Karışım OS'a soğumaya bırakıldı, ve daha sonra filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, hekzan ila hekzan/AcOEt 1:1) ve elde edilen kahverengi katı madde hekzandan yeniden-kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği (83 mg) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 404.5 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.09 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d): δ ppm 2.84 - 3.03 (m, 6 H); 3.76 - 3.95 (m, 6 H); 3.87 (s, 3H); 4.51 (br. s., 2 H); 6.92 (s, 1 H); 7.00 (dd, J=8.21,2.74 Hz, 1 H); 7.14 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 7.28 - 7.51 (m, 5 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 41** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

Örnek 42: 2-(1 -isopropil-1 H-pirazol-4-il)-9-(1 H-pirazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 387.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.70 min.



Örnek 43: 9-((dimetilamino)metil)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



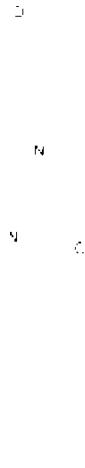
- 5 Adım 1. **9-(hidroksimetil)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.** 43-1. Dioksan (15 mL) içerisinde karışım halindeki -bromo-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (**Örnek 20**) (1.50 g, 3.78 mmol), (tribütilstannil)metanol (1.52 g, 4.72 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (436 mg, 0.38 mmol) 1 saat süreyle bir mikrodalga reaktörü içerisinde 120 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon daha sonra filtre edildi ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, DCM ile DCM/MeOH 95:5) elde edilen bej rengi katı madde daha sonra Et₂O içerisinde öğütüldü. Süspansiyon filtre edildi ve filtre çamuru vakum altında kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği (652 mg) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 349.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.83 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFOM-d): δ ppm 2.06 (br s, 1 H); 3.01 (t, J=6.06 Hz, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.92 (t, J=6.26 Hz, 2 H); 4.49 (br. s., 2 H); 4.76 (s, 2 H); 6.96 (s, 1 H); 7.00 (dd, J=8.02, 2.54 Hz, 1 H); 7.27 - 7.41 (m, 3 H); 7.41 - 7.52 (m, 2 H); 7.66 (d, J=7.82 Hz, 1 H).
- 10
- 15

- Adım 2: **9-((dimetilamino)metil)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 43.** DCM (10 mL) içerisindeki 43-1 (200 mg, 0.57 mmol) ve Et₃N (0.12 mL, 0.86 mmol) çözeltisi N₂ altında 0 °C'ye soğutuldu ve metansulfonil
- 20

5 klorür (54 µL, 0.69 mmol) damla damla eklendi. Karışım 0 °C'de 30 dak. süreyle karıştırıldı ve daha sonra DCM ile seyreltildi ve H₂O ile yıkandı. Organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, elde edilen sarı renkli yağ THF (5 mL) içerisinde seyreltildi. THF içerisinde 2M Me₂NH çözeltisi (0.29 mL, 0.58 mmol) daha sonra damla damla eklendi ve karışım 2 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi ve elde edilen kalıntı flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, hekzan ila hekzan/AcOEt 1:1, ardından DCM ila DCM/MeOH 95:5) sonuçta bekletildiğinde katılaştıran kahverengi bir yağ elde edildi. Heptandan yeniden-kristalizasyon sonucunda başlık bileşiği (49 mg) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 376.5 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.66 dak.¹H NMR (400 MHz, KLOOROFOM-d): δ ppm 2.24 (s, 6 H); 3.06 (t, J=5.87 Hz, 2 H); 3.43 (s, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.90 (t, J=6.26 Hz, 2 H); 4.50 (br. s., 2 H); 6.96 (s, 1 H); 6.99 (dd, J=8.02, 2.54 Hz, 1 H); 7.27 - 7.46 (m, 5 H); 7.62 (d, J=7.43 Hz, 1 H).

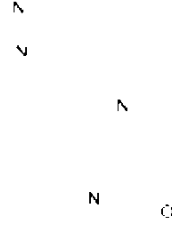
15 Yukarıda tarif edilen **Örnek 43** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

Örnek 44: 9-((2-metoksietoksi)metil)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 407.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.86 dak.



20

Örnek 45: 9-(hidroksimetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 323.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.52 dak.

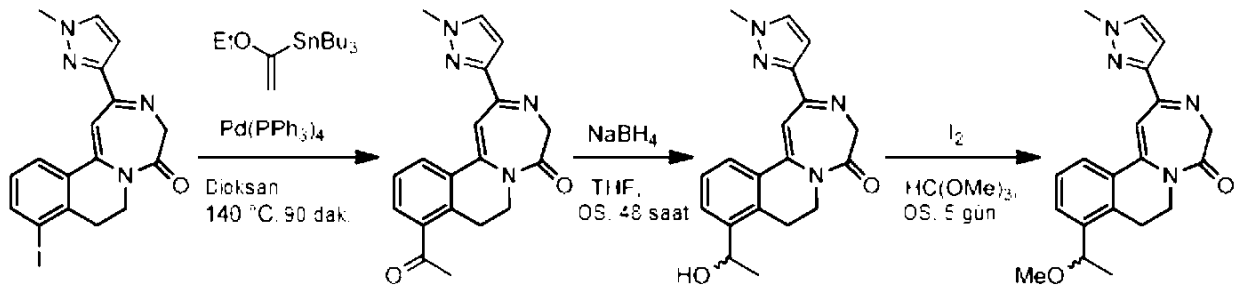


Örnek 46: 9-(hidroksimetil)-2-(1 -metil-1 H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 323.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.49 dak.



5

Örnek 47: 9-(1-metoksietil)-2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1. 9-asetil-2-(1 -metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. 47-1. 1,4- dioksan (15 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (Örnek 31) (2.0 g, 4.78 mmol), tribütil(1-etoksivinil)stannan (2.02 mL, 5.98 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (276 mg, 0.24 mmol) 90 dak. süreyle 140 °C'de ısıtıldı. Karışım daha sonra filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi ve elde edilen kalıntı flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, DCM ila DCM/MeOH 95:5). Elde edilen kahverengi yağ THF (100 mL) içerisinde

10

15

alındı ve bir 0.1 N sulu HCl çözeltisi (48 mL, 4.78 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım 90 dak. süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım daha sonra AcOEt ile seyreltildi ve bir doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı. Organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, DCM ila DCM/MeOH 95:5) sonuçta elde edilen kahverengi yağ Et₂O içerisinde süspansiyonlandı. Süspansiyon filtre edildi ve filtre çamuru vakum altında kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği (912 mg) bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 335.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.62 dak. ¹H NMR (400 M Hz, KLOOROFOM-d): δ ppm 2.62 (s, 3 H); 3.24 (t, J=6.06 Hz, 2 H); 3.81 (t, J=6.45 Hz, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 4.49 (br. s., 2 H); 6.81 (br. s., 1 H); 7.17 (s, 1 H); 7.34 - 7.45 (m, 2 H); 7.77 (d, J= 7.82 Hz, 1 H); 7.84 (d, J=7.82 Hz, 1 H).

Adım 2. **9-(1 -hidroksietil)-2-(1 -metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on.** 47-2. THF (30 mL) içerisindeki 47-1 (400 mg, 1.20 mmol) çözeltisi NaBH₄ (23 mg, 0.60 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım OS'da 48 saat süreyle karıştırıldı. Karışım daha sonra AcOEt ile seyreltildi, ve H₂O ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, DCM ila DCM/MeOH 95:5) sonuçta elde edilen sarı renkli yağ Et₂O içerisinde süspansiyonlandı. Süspansiyon filtre edildi ve filtre çamuru vakum altında kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği (145 mg) açık sarı renkli bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 337.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.60 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFOM-d)-. δ ppm 1.49 (d, J=6.26 Hz, 3 H); 1.82 - 1.96 (m, 1 H); 2.86 - 3.09 (m, 2 H); 3.75 - 3.99 (m, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 4.48 (d, J=12.12 Hz, 2 H); 5.17 (d, J= 3-52 Hz, 1 H); 6.82 (br. s., 1 H); 7.19 (s, 1 H); 7.32 - 7.40 (m, 2 H); 7.61 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 7.64 (d, J=7.82 Hz, 1 H).

Adım 3. **9-(1 -metoksietil)-2-(1 -metil-1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 47.** Trimetilortoformat (2.0 mL, 18.1 mmol) içerisindeki 47-2 (120 mg, 0.36 mmol) çözeltisi I₂ (55 mg, 0.22 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 5 gün süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım daha sonra DCM içerisine alındı ve bir sulu doymuş Na₂SO₃ çözeltisi ile yıkandı. Organik faz daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, DCM ila DCM/MeOH 9:1) yoluyla elde edilen sarı renkli yağ heptandan yeniden-kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği (79 mg) beyaz renkli bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 351.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.73 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFOM-d)-. δ ppm 1.42 (d, J=6.65 Hz, 3 H); 2.91 - 3.05 (m, 2 H); 3.25 (s, 3 H); 3.87 (t, J=6.26 Hz, 2 H);

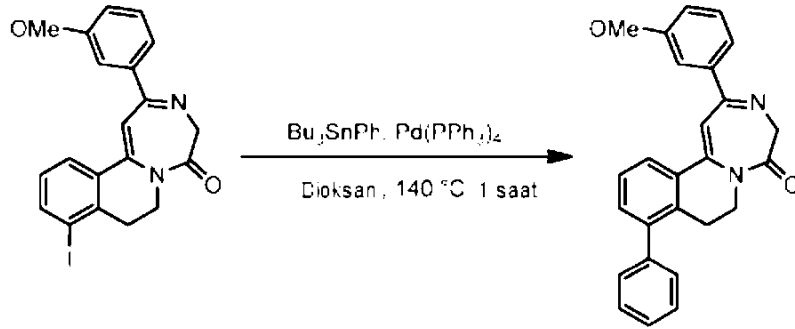
3.92 (s, 3 H); 4.48 (br. s., 2 H); 4.56 (q, J=6.65 Hz, 1 H); 6.81 (br. s., 1 H); 7.19 (s, 1 H); 7.31 - 7.39 (m, 2 H); 7.47 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 7.63 (d, J=7.82 Hz, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 47** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

Örnek 48: 9-asetil-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 361.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.90 dak.



Örnek 49: 2-(3-metoksifenil)-9-fenil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.

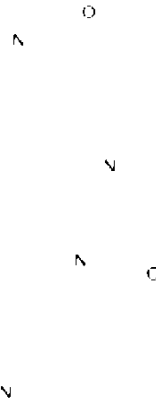


1,4-dioksan (4 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (**Örnek 30**) (250 mg, 0.56 mmol), tribütil(fenil)stannan (202 µL, 1.10 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (33 mg, 0.03 mmol) 1 saat süreyle bir mikrodalga reaktörü içerisinde 140 °C'de ısıtıldı. Karışım daha sonra filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, hekzan ila hekzan/AcOEt 3:1), elde edilen sarı renkli yağ heptandan yeniden-kristalize edildi sonuçta başlık bileşiği (144 mg) beyaz renkli bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 395.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.20 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOFOM- d): δ ppm 2.90 (t, J=6.06 Hz, 2 H); 3.79 (t, J=6.26 Hz, 2 H); 3.86 (s, 3 H);

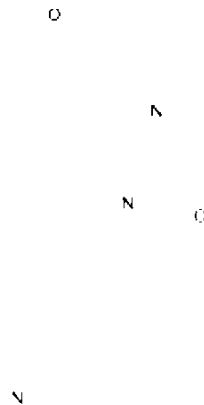
4.53 (br. s., 2 H); 6.97 (s, 1 H); 6.97 - 7.04 (m, 1 H); 7.28 - 7.37 (m, 3 H); 7.37 - 7.51 (m, 7 H); 7.68 (t, J=4.50 Hz, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 49** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

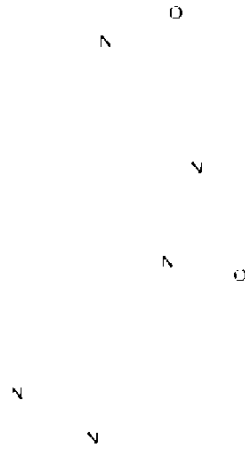
Örnek 50: 2-(2-metoksipiridin-4-il)-9-(piridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 397.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak.



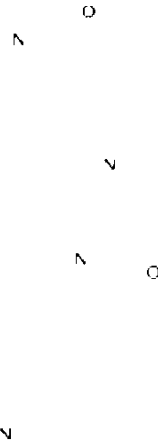
Örnek 51: 2-(furan-3-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 356.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.65 dak.



Örnek 52: 2-(2-metoksipiridin-4-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 398.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.91 dak.



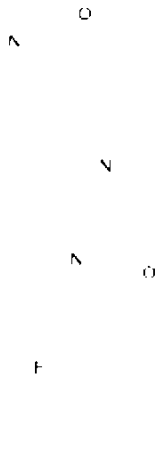
Örnek 53: 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.06 dak.



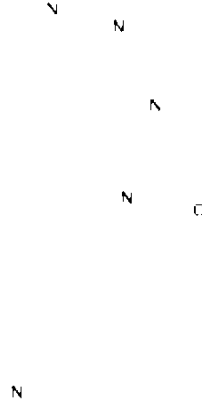
5

F

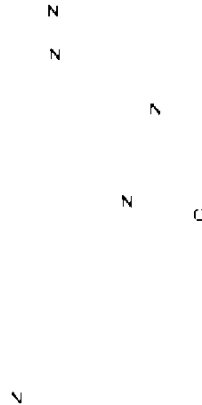
Örnek 54: 9-(3-floropiridin-4-il)-2-(2-metoksipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.98 dak.



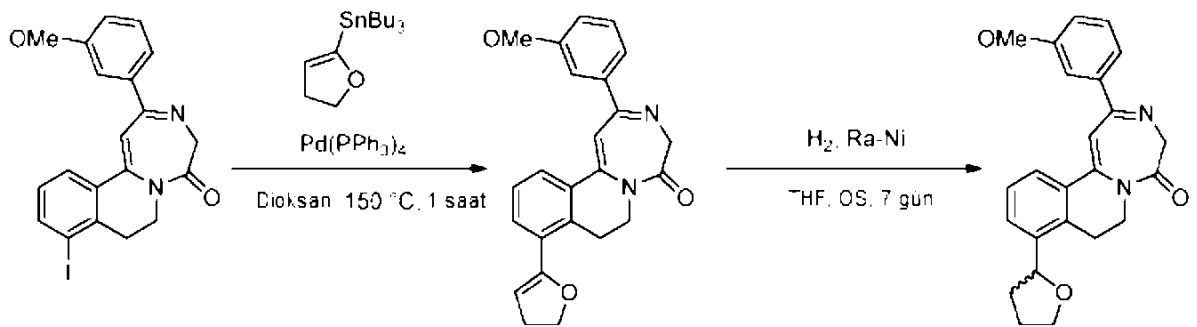
Örnek 55: 2-(1 -metil-1 H-imidazol-4-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 370.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.48 dak.



Örnek 56: 2-(1 -metil-1 H-pirazol-3-il)-9-(2-metilpiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 384.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.60 dak.



Örnek 57: 2-(3-metoksifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on:

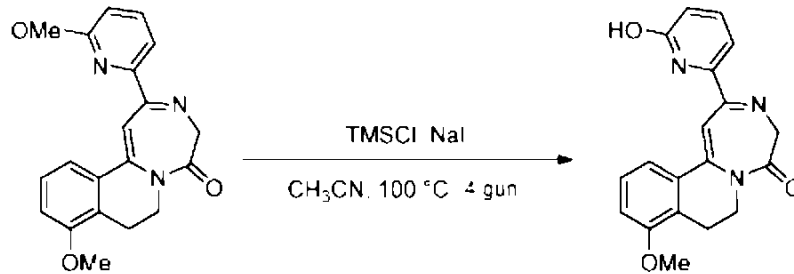


Adım 1. 9-(4,5-dihidrofuran-2-il)-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. 57-1. 1,4- dioksan (10 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (Örnek 30) (1.0

g, 2.25 mmol), tribütil(4,5- dihidrofuran-2-il)stannan (1.21 g, 3.38 mmol) ve Pd(PPh₃)₄(0.13 g, 0.11 mmol) 90 dak. süreyle bir mikrodalga reaktörü içerisinde 150 °C'de ısıtıldı. Karışım daha sonra AcOEt ile seyreltildi ve filtre edildi. Filtrat vakum altında konsantre edildi ve elde edilen ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, heptan to heptan/AcOEt 1:1), elde edilen kahverengi katı madde heptan içerisinde süspansiyonlandı ve geri akışta ısıtıldı. Süspansiyon daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı ve ardından filtre edildi. Filtre çamuru daha sonra vakum altında kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği (543 mg) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 387.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.10 dak.

Adım 2. 2-(3-metoksifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 57. THF içerisinde karışım halindeki 57-1 (300 mg, 0.78 mmol) ve Raney-Nikeli (50 mg, 1.32 mmol) vakumlandı ve bir H₂ atmosferi altına koyuldu. İşlem tekrarlandı ve karışım daha sonra 7 gün süreyle H₂ altında OS'da karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, heptan ila AcOEt) sonuçta başlık bileşiği (12 mg) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 389.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.97 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFOM-d): δ ppm 1.72 (dq, J=12.27, 7.64 Hz, 1 H); 2.05 (quin, J=7.14 Hz, 2 H); 2.32 - 2.44 (m, 1 H); 2.82 - 3.06 (m, 2 H); 3.71 - 3.84 (m, 1 H); 3.86 (s, 3 H); 3.92 - 4.09 (m, 2 H); 4.11 -4.21 (m, 1 H); 4.51 (br. s., 2 H); 5.09 (t, J=7.23 Hz, 1 H); 6.94 (s, 1 H); 7.00 (dd, J=8.21, 2.35 Hz, 1 H); 7.28 - 7.41 (m, 3 H); 7.42 - 7.50 (m, 1 H); 7.60 (dd, J=7.62, 3.71 Hz, 2 H).

Örnek 58: 9-metoksi-2-(6-okso-1,6-dihidropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.

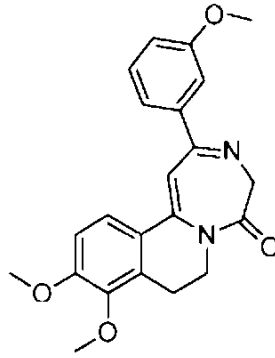


Asetonitril (10 mL) içerisinde karışım halindeki 9-metoksi-2-(6-metoksipiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on Örnek 9 (140 mg, 0.40 mmol), NaI (156 mg, 1.04 mmol), TMSCI (768 µL, 6.01 mmol) 4 gün süreyle 100 °C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra AcOEt ile seyreltildi, bir sulu Na₂SO₃ çözeltisi (%10) ve H₂O ile yıkandı. Organik katman daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında

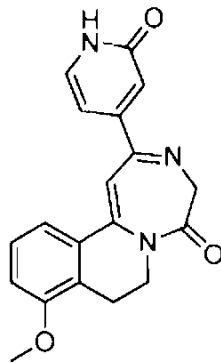
konsantre edildi. Elde edilen kalıntı küçük hacimde DMF içerisinde süspansiyonlandı ve çökelti filtre edildi ve Et₂O ile yıkandı. Filtre çamuru vakum altında kurutuldu, sonuçta **Örnek 58** (16 mg) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 336.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.94 dak. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.92 (t, J=6.06 Hz, 2 H); 3.86 (s, 3 H); 3.93 (t, J=6.26 Hz, 2 H); 4.52 (s, 2 H); 7.05 (d, J=8.27 Hz, 1 H); 7.27 (d, J=8.28 Hz, 1 H); 7.45 (t, J=8.07 Hz, 1 H); 7.49 (s, 1 H); 7.75 (d, J=8.07 Hz, 1 H); 7.79 (d, J=7.27 Hz, 1 H); 7.88 - 7.94 (m, 1 H).

Yukarıda tarif edilen prosedürler takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

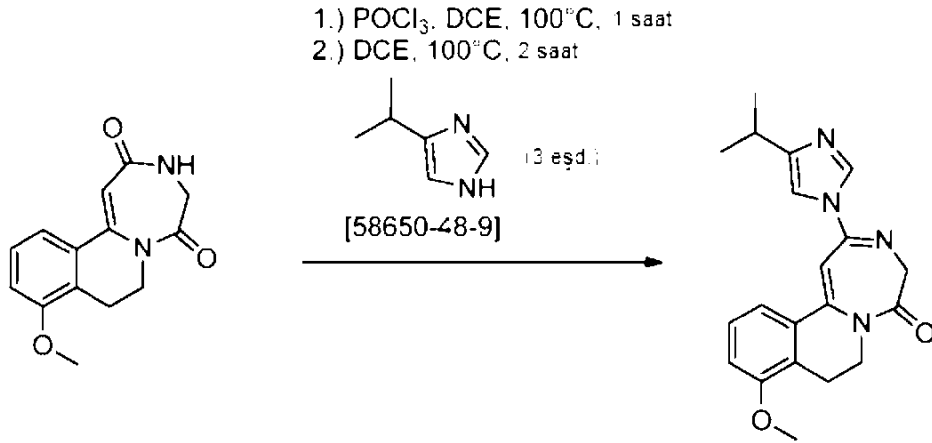
Örnek 59: 9,10-dimetoksi-2-(3-metoksifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 379.5 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.87 dak.



Örnek 60: 9-metoksi-2-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 336.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.84 dak.



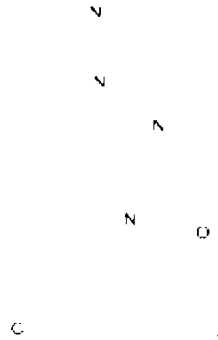
Örnek 61: 2-(4-isopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-metoksi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



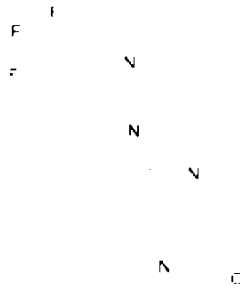
Karıştırılan 1,2-dikloroetan (8 mL) içerisindeki 9-metoksi-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5- dion (80 mg, 0.31 mmol) çözeltisine POCl₃ (0.058 mL, 0.62 mmol) eklendi ve oluşan sarı renkli süspansiyon 1 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. Oluşan ham kloro bileşiği 1,2-dikloroetan (8 mL) içerisinde çözündürüldü, 4-isopropil-1H-imidazol (102 mg, 0.93 mmol) eklendi ve karışım 2 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (seçici: gradyan 30 dak. sürede %0 ila %100 etil asetat/sikloheksan) sonuçta 15 mg kahverengi katı madde elde edildi. SFC yoluyla saflaştırma (kolon: Diol 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 0.5 dak. boyunca %13 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %13 MeOH/CO₂ 'den %18 MeOH/CO₂ 'ye; daha sonra 1 dak. sürede %18 MeOH/CO₂ 'den %50 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonucunda başlık bileşiği (9 mg) elde edildi. UPLC-MS: MS 351.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.90 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOROFOM- d): δ ppm 1.35 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.95 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.03 - 3.19 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.87 - 7.05 (m, 2 H), 7.19 - 7.58 (m, 4 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 61** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

Örnek 62: 9-kloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 326.9 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.81 dak.

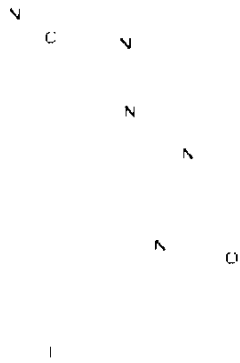


Örnek 63: 9-iyodo-2-(4-(triflorometil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 473.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.14 dak.



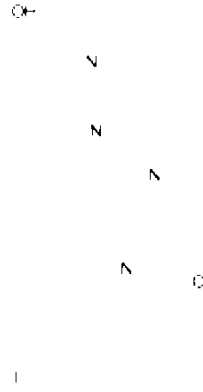
5

Örnek 64: 1-(9-iyodo-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2-il)-1 H-imidazol-4-karbonitril. UPLC-MS: MS 430.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.01 dak.

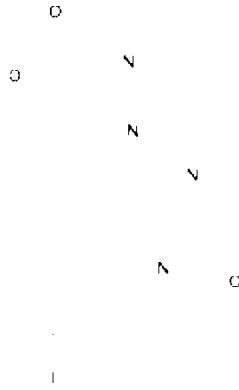


10

Örnek 65: 2-(4-(hidroksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 435.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.80 dak.

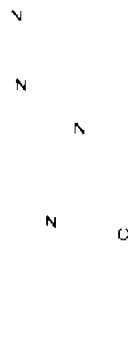


Örnek 66: metil 1-(9-iyodo-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2 -il)-1H-imidazol-4-karboksilat. UPLC-MS: MS 463.1 ($M+H^+$); UPLC t.s. 0.97 dak.



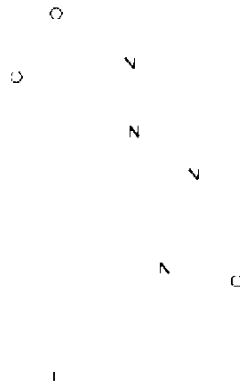
5

Örnek 67: 2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 433.1 ($M+H^+$); UPLC t.s. 0.78 dak.

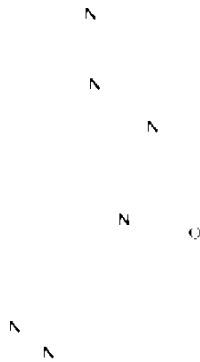


10

Örnek 68: etil 1-(9-iyodo-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2- il)-1 H-imidazol-4-karboksilat. UPLC-MS: MS 477.1 ($M+H^+$); UPLC t.s. 1.02 dak.

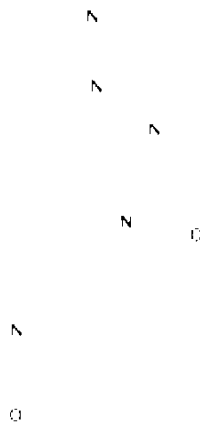


Örnek 69: 2-(4-siklobütil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(1 H-pirazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 399.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.85 dak.

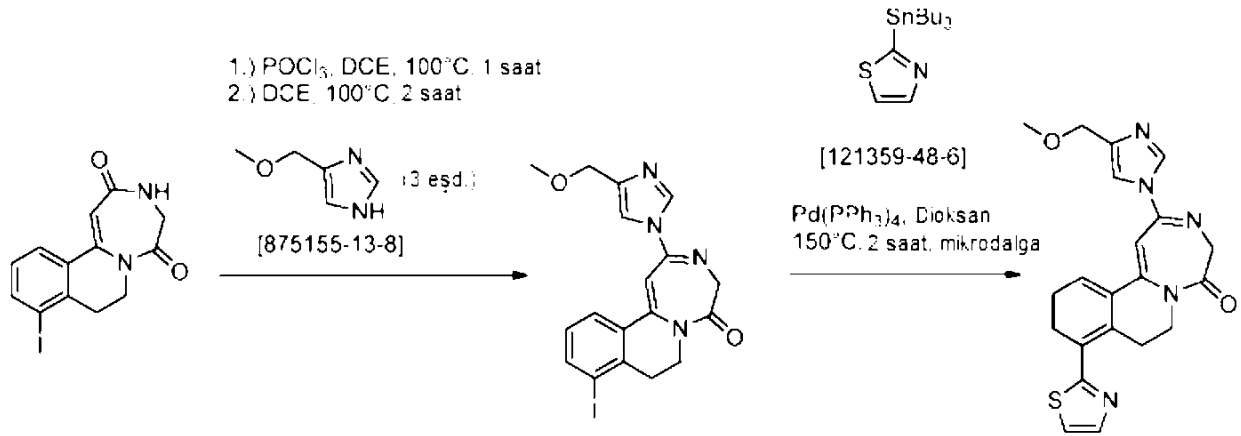


5

Örnek 70: 2-(4-siklobütil-1 H-imidazol-1 -il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 418.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.94 dak.



Örnek 71: 2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: 9-iyodo-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-

5 **[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on.** 71-1. Karıştırılan 1,2-dikloroetan (50 mL) içerisindeki 9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (1.78 g, 5.03 mmol) çözeltisine POCl₃ (0.94 mL, 10.1 mmol) eklendi ve oluşan süspansiyon 1 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. POCl₃ 'ü tamamen uzaklaştırmak için kalıntı tolüen içerisinde

10 alındı ve iki kez buharlaştırıldı ve güçlü vakum altında kurutuldu.

Oluşan ham kloro bileşiği 1,2-dikloroetan (50 mL) içerisinde çözündürüldü, 4-(metoksimetil)-1H-imidazol (2.24 g, 20.0 mmol) eklendi ve karışım 2 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve DCM ile seyreltilti. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi.

15 Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 10 dak. boyunca AcOEt/DCM 9:1 isokratik, daha sonra 12 dak. sürede DCM içerisinde %1 MeOH'den DCM içerisinde %5 MeOH'a) sonuçta 1.44 g kırmızı-kahverengi köpük elde edildi. SFC yoluyla saflaştırma (kolon: PPU 5

20 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 23 dak. boyunca isokratik %5 MeOH/CO₂; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (739 mg). UPLC-MS: MS 403.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.98 dak.

Adım 2: 2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]

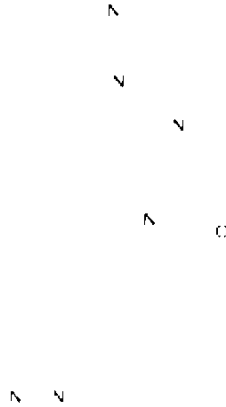
diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 71. Gazı alınmış dioksan (4 mL) içerisindeki 9-iyodo-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on (191 mg, 0.43 mmol) ve 2-(tribütilstannil)tiyazol (239 mg, 0.64

25

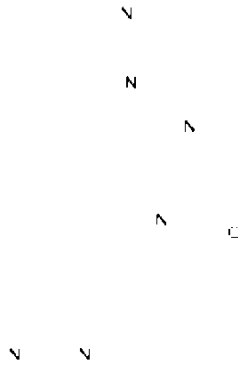
mmol) çözeltisine Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0.021 mmol) eklendi ve karışım 2 saat süreyle bir mikrodalga fırını içerisinde 150°C'de ısıtıldı. Sol vent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 18 dak. sürede DCM içerisinde %1 MeOH'tan DCM içerisinde %5 MeOH'a) sonuçta başlık bileşiği elde edildi (64 mg). UPLC-MS: MS 406.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.81 dak. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.18 - 3.31 (m, 5 H), 3.78 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.30 (s, 4 H), 7.18 (s, 1 H), 7.55 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.86 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 71** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikler hazırlandı:

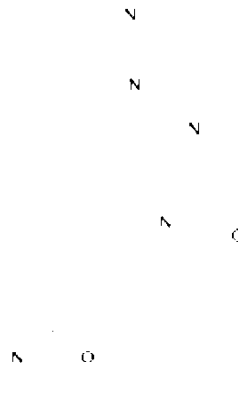
Örnek 72: 2-(4-isopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(1 -metil-1 H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 401.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.82 dak.



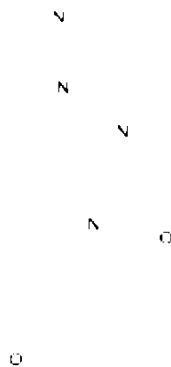
Örnek 73: 2-(4-isopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 401.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.55 dak.



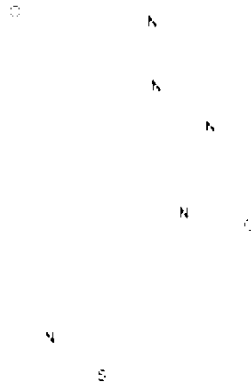
Örnek 74: 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(oksazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 374.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.75 dak.



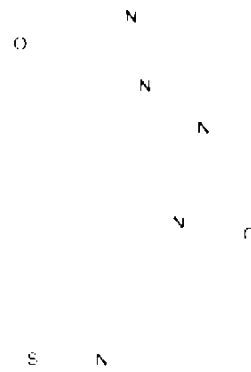
5 **Örnek 75: 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(furan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 373.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.92 dak.**



Örnek 76: 2-(4-(2-metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 420.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.75 dak.

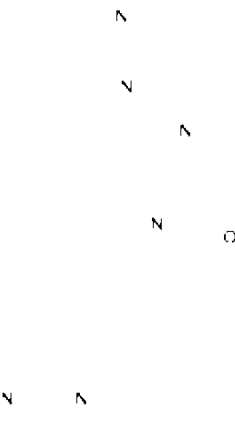


Örnek 77: 2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(5-metiltiyazol-2-il)-7,8- dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 420.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.92 dak.



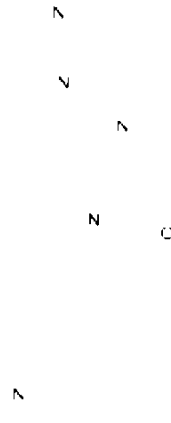
5

Örnek 78: 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 371.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.61 dak.

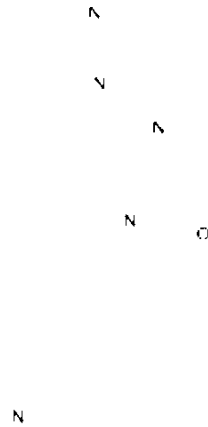


Örnek 79: 2-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-9-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 370.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.64 dak.

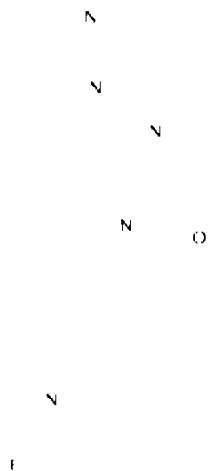
10



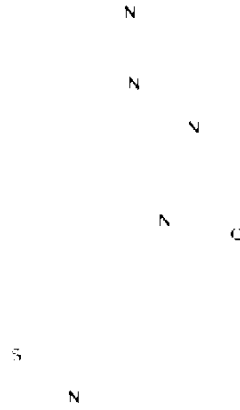
Örnek 80: 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 370.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.60 dak.



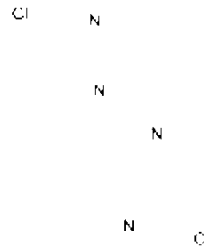
5 **Örnek 81: 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 388.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.76 dak.**



10 **Örnek 82: 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 376.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.70 dak.**

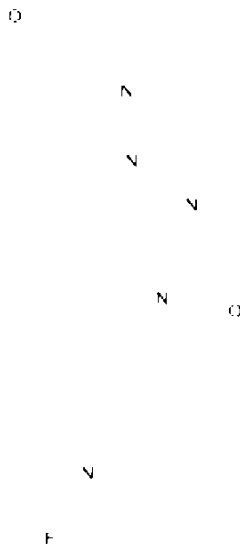


Örnek 83: 2-(4-kloro-1 H-imidazol-1 -il)-9-(5-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 408.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.94 dak.

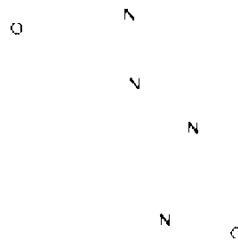


5

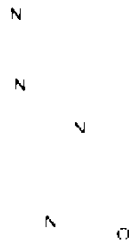
Örnek 84: 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-(2-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 432.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.83 dak.



Örnek 85: 2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-vinil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.86 dak.

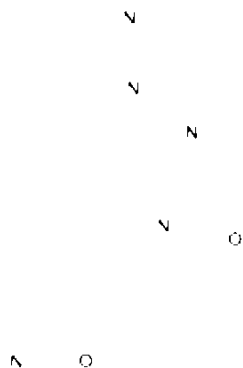


Örnek 86: 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(4-florofenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 401.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.03 dak.

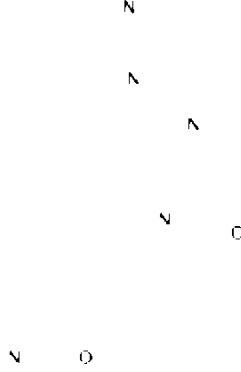


F

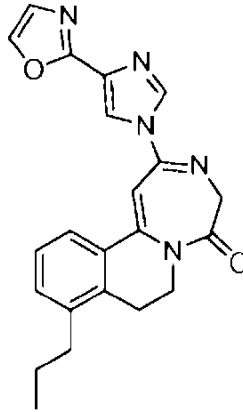
Örnek 87: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(4-metiloksazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 400.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak.



Örnek 88: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(5-metiloksazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 400.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.94 dak.

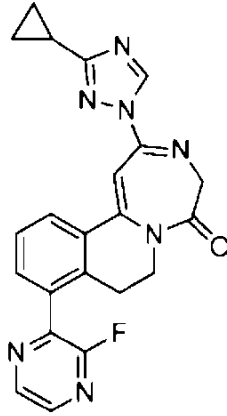


- 5 **Örnek 88a:** 2-(4-(oksazol-2-il)-1 H-imidazol-1 -il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 388.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.00 dak.

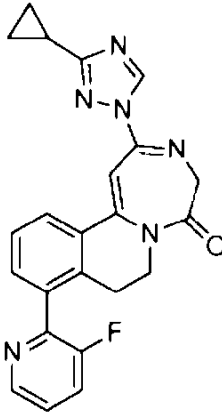


İyodo-[O]-ara ürün yerine bromo-[O]-ara üründen yola çıkarak

- 10 **Örnek 88b:** 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(3-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 416.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak.

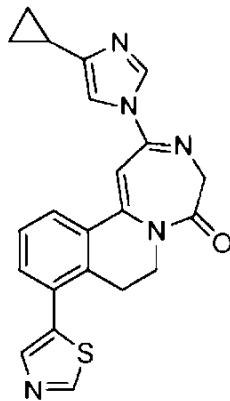


Örnek 88c: 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(3-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.98 dak.

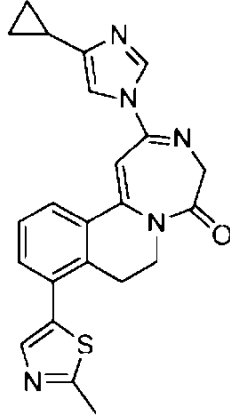


5

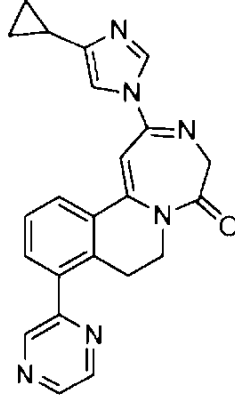
Örnek 88d: 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 402.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.89 dak.



10 **Örnek 88e:** 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiltiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 416.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak.

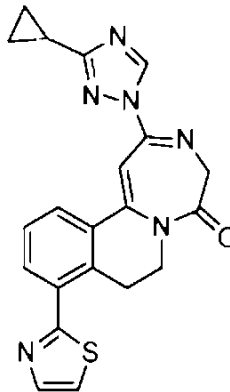


Örnek 88f (hazırlanış 17’de tarif edilen öncüden): 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 397.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.79 dak.

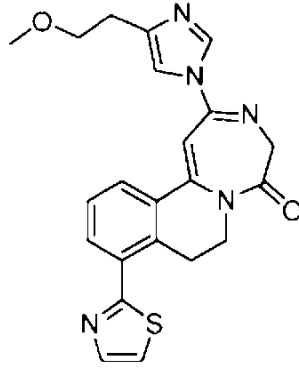


5

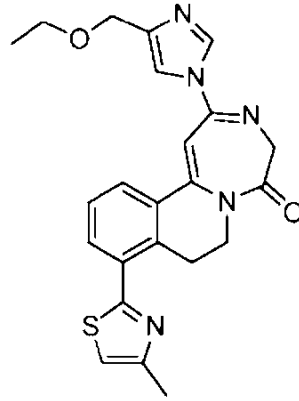
Örnek 88g (hazırlanış 17’de tarif edilen öncüden): 2-(3-siklopropil-1H-1,2,4- triazol-1 -il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 403.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.01 dak.



10 **Örnek 88h (hazırlanış 17’de tarif edilen öncüden): 2-(4-(2-metoksietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 420.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.83 dak.**

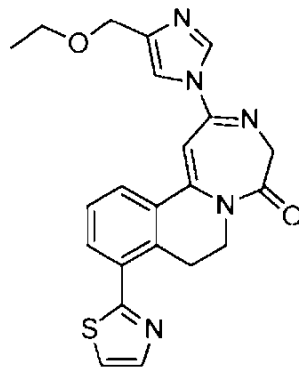


Örnek 88i (hazırlanış 17’de tarif edilen öncüden): 2-(4-(etoksümetil)-1H- imidazol-1-il)-9-(4-metiltiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin- 5(4H)-on. UPLC-MS: MS 434.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.98 dak.

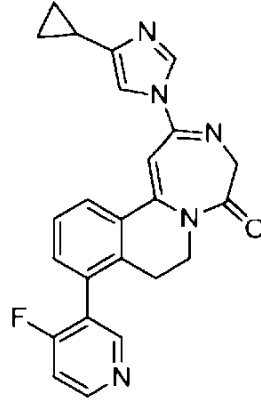


5

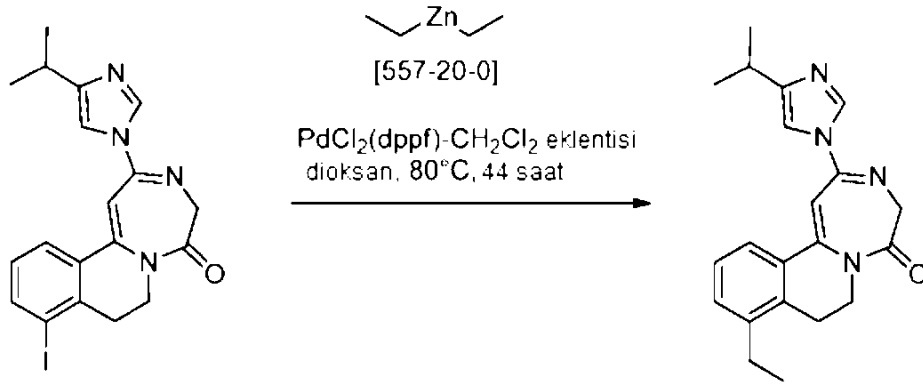
Örnek 88j (hazırlanış 17’de tarif edilen öncüden): 2-(4-(etoksümetil)-1H- imidazol-1-il)-9-(tiyazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 420.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.88 dak.



10 **Örnek 88k (hazırlanış 17’de tarif edilen öncüden): 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(4-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 414.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.83 dak.**

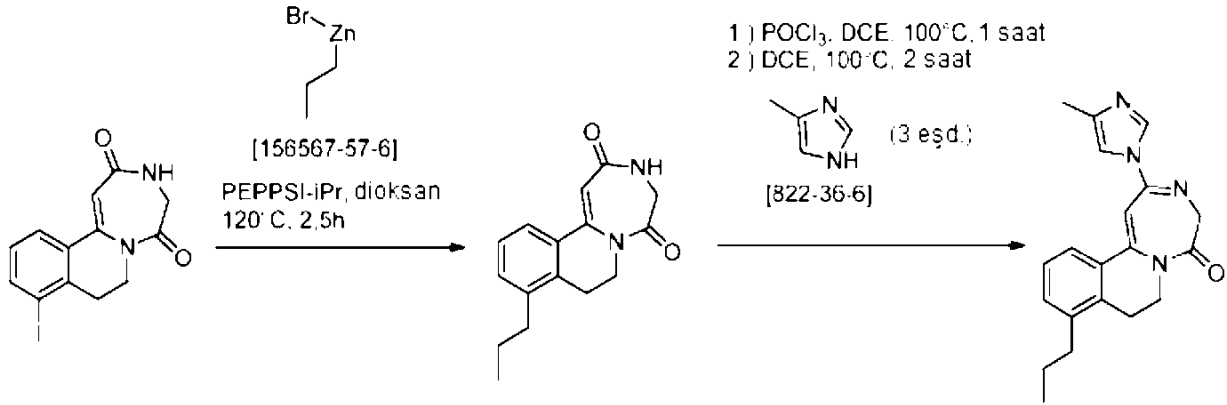


Örnek 89: 9-etil-2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



- 5 Gazı alınmış dioksan (1 mL) içerisindeki 9-iyodo-2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (20 mg, 0.045 mmol) ve PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ eklentisi (2 mg, 2.24 µmol) çözeltisine dietil-çinko (135 µL, 0.135 mmol, hekzan içerisinde 1M) eklendi ve karışım 44 saat süreyle mikrodalgada 80°C 'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve daha sonra AcOEt ve 2M sulu HCl ile
- 10 seyreltildi. Organik faz ayrıldı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve düşük basınç altında konsantre edildi. Ham ürün SFC yoluyla saflaştırıldı (kolon: Diol 5µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 1 dak. boyunca %7 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %7 MeOH/CO₂ ila %12 MeOH/CO₂; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonuçta başlık bileşiği elde edildi (5 mg). UPLC- MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.01 dak. ¹H
- 15 NMR (400 MHz, KLOOROFOM-d): δ ppm 1.21 - 1.28 (m, 9 H) 2.72 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 2.85 - 2.92 (m, 1 H) 2.96 (t, J= 6.2 Hz, 2 H) 3.91 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 4.35 (br. s., 2 H) 6.61 (s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.27 - 7.38 (m, 2 H) 7.52 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H).

Örnek 90: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: 9-propil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion. 90-1.

Gazı alınmış dioksan (28 mL) içerisindeki 9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (1.0 g, 2.82 mmol) ve propil-çinko(II)-bromür (14.1 mL, 7.05 mmol, THF içerisinde 0.5M) çözeltisine PEPPSI-iPr (0.29 g, 0.424 mmol) argon altında eklendi ve karışım bir basınçlı kazan içerisinde 2.5 saat süreyle 120°C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı DCM/MeOH (9:1, hac/hac) içerisinde süspansiyonlandı, bir Celite tabakasından filtre edildi ve filtrat düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 35 dak. sürede DCM içerisinde %1 MeOH'tan DCM içerisinde %10 MeOH'a) sonuçta ürün bir yağ halinde elde edildi. Başlık bileşiği dietil eterden kristalize edilerek sarı renkli kristaller elde edildi (370 mg). UPLC-MS: MS 271.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.86 dak.

Adım 2: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 90.

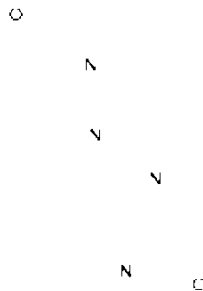
Karıştırılan 1,2-dikloroetan (14 mL) içerisindeki 9-propil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (370 mg, 1.36 mmol) çözeltisine POCl₃ (0.25 mL, 2.73 mmol) eklendi ve oluşan süspansiyon 1 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. POCl₃'ü tamamen uzaklaştırmak için kalıntı toluen içerisine alındı ve iki kez yeniden buharlaştırıldı ve güçlü vakum altında kurutuldu.

Oluşan ham kloro bileşiği 1,2-dikloroetan (14 mL) içerisinde çözündürüldü, 4-metil-1H-imidazol (335 mg, 4.08 mmol) eklendi ve karışım 2 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve DCM ile seyreltildi. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four,

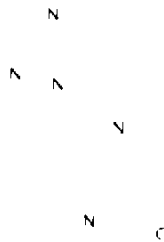
seçici: 5 dak. boyunca DCM içerisinde %1 MeOH, daha sonra 25 dak. sürede DCM içerisinde %5 MeOH, daha sonra 3 dak. boyunca DCM içerisinde %5 MeOH) sonuçta 153 mg kırmızı renkli köpük elde edildi. SFC yoluyla saflaştırma (kolon: Diol 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 1 dak. boyunca %11 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %11 MeOH/CO₂'dan %16 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonucunda başlık bileşiği (55 mg) elde edildi ve dietil eterden kristalize edildi. UPLC-MS: MS 335.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.92 dak. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.52 (sxt, J=7.3 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.90 (br. s., 2 H), 3.79 (br. s., 2 H), 4.21 (br. s., 2 H), 7.10 (s, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.84 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 90** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

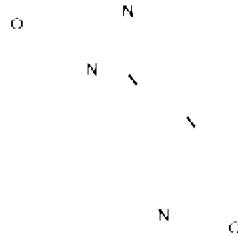
Örnek 91: 9-siklobütil-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: 377.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.01 dak.



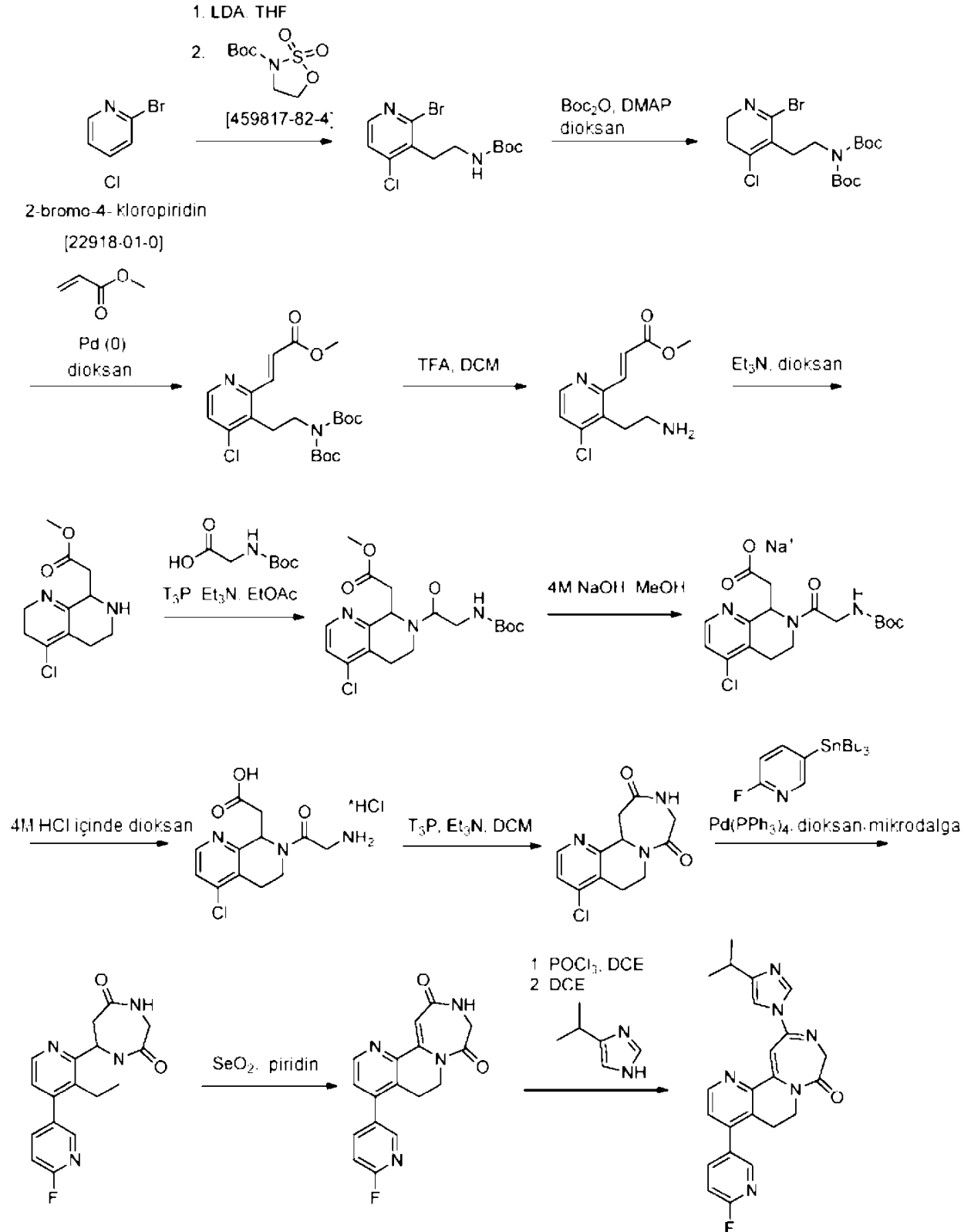
Örnek 92: 9-siklobütil-2-(3-metil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 348.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.08 dak.



Örnek 93: 9-siklopropil-2-(3-(metoksimetil)-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 364.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.98 dak.



5 **Örnek 94:** 4-(6-floropiridin-3-il)-11 -(4-isopropil-1 H-imidazol-1 -il)-5,6-dihidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8(9H)-on.



Adım 1: **tert-bütül (2-(2-bromo-4-kloropiridin-3-il)etil)karbamat. 94-1.** Karıştırılan THF (50 mL) içerisindeki LDA (5.98 mmol) çözeltisine -70°C'de 2-bromo-4-kloropiridin (1.0 g, 5.20 mmol) eklendi ve oluşan çözelti 1 saat süreyle -70°C'de karıştırıldı. Daha sonra THF (20 mL) içerisindeki tert-bütül 1,2,3-oksatiyazolidin-3-karboksilat 2,2-dioksit (1.39 g, 6.24

mmol) çözeltisi -70°C'de eklendi ve reaksiyon karışımı 3 saat süreyle karıştırıldı. Doymuş sulu NH₄Cl çözeltisi -70°C'de eklendi ve karışım OS'a ısınmaya bırakıldı. Karışım AcOEt ile ekstre edildi (2 x). Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera One, seçici: 12 dak. sürede DCM içerisinde %2 MeOH'tan DCM içerisinde %13 MeOH gradyan) sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli bir katı madde halinde elde edildi (1.36 g). UPLC-MS: MS 335.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.06 dak.

Adım 2: di-tert-bütil (2-(2-bromo-4-kloropiridin-3-il)etil)imidodikarbonat. 94-2.

Karıştırılan dioksan (50 mL) içerisindeki tert-bütil (2-(2-bromo-4-kloropiridin-3-il)etil)karbammat (1.15 g, 3.43 mmol) çözeltisine Boc₂O (3.0 g, 13.7 mmol) ve DMAP (42 mg, 0.34 mmol) eklendi ve oluşan sarı renkli çözelti 72 saat süreyle geri akışta karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi. Karışım AcOEt ile ekstre edildi (2 x). Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera One, seçici: 18 dak. sürede sikloheksan içerisinde %6 AcOEt'den sikloheksan içerisinde %40 AcOEt'ye gradyan) sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli bir katı madde halinde elde edildi (1.42 g). UPLC-MS: MS 435.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.36 dak.

Adım 3: (E)-metil 3-(3-(2-((di-tert-butoksikarbonil)amino)etil)-4-kloropiridin-2-il)akrilat. 94-3.

Dioksan (10 mL) içerisinde karışım halindeki 94-2 (700 mg, 1.61 mmol), metil akrilat (290 mg, 3.37 mmol), bis(tri-tert-bütilfosfin)paladyum(O) (25 mg, 0.048 mmol) ve N,N-disikloheksil-metilamin (690 mg, 3.53 mmol) 2 saat süreyle mikrodalga içerisinde argon altında 150°C'de karıştırıldı. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera One, seçici: 18 dak. sürede sikloheksan içerisinde %7 AcOEt'den sikloheksan içerisinde %100 AcOEt'ye gradyan) sonuçta başlık bileşiği berrak bir yağ halinde elde edildi (520 mg).

UPLC-MS: MS 441.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.37 dak. adım 4: (E)-metil 3-(3-(2-aminoetil)-4-kloropiridin-2-il)akrilat. 94-4.

Karıştırılan DCM (10 mL) içerisindeki 94-3 (520 mg, 1.18 mmol) çözeltisine, TFA (0.91 mL, 11.79 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımı 64 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Reaksiyon karışımı düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalıntı dietil eter içerisinde süspansiyonlandı. Beyaz renkli çökelti filtre edildi ve az miktarda dietil eter (2x) ile yıkandı. HCl tuzu güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu,

sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli bir katı madde halinde elde edildi (380 mg). UPLC-MS: MS 241.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.50 dak.

Adım 5: **metil 2-(4-kloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)asetat. 94-5.** Sarı renkli dioksan (10 mL) içerisinde (E)-metil 3-(3-(2-aminoetil)-4-kloropiridin-2-il)akrilat (530 mg, 1,49 mmol) ve trietilamin (1.04 mL, 7.47 mmol) çözeltisi 50°C'de 1 saat süreyle karıştırıldı. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera One, seçici: 14 dak. sürede DCM içerisinde %2 MeOH'tan DCM içerisinde %20 MeOH'a gradyan) sonuçta başlık bileşiği berrak bir yağ halinde elde edildi (308 mg). UPLC-MS: MS 241.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.43 dak.

Adım 6: **metil 2-(7-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-4-kloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)asetat. 94-6.** Karıştırılan AcOEt (7 mL) içerisindeki metil 2-(4-kloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)asetat (320 mg, 1.33 mmol), Boc-glisin (233 mg, 1.33 mmol) ve trietilamin (0.37 mL, 2.66 mmol) çözeltisine, T3P (0.93 mL, 1.59 mmol, DMF içerisinde %50 m/m) eklendi ve çözelti 16 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Su eklendi ve karışım AcOEt ile ekstre edildi (2 x). Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera One, seçici: 21 dak. sürede sikloheksan içerisinde %0 AcOEt'den sikloheksan içerisinde %100 AcOEt'ye gradyan) sonuçta başlık bileşiği berrak bir yağ halinde elde edildi (510 mg). UPLC-MS: MS 398.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak.

Adım 7: **sodyum 2-(7-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-4-kloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)asetat. 94-7.** Karıştırılan MeOH (10 mL) içerisindeki metil 2-(7-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-4-kloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)asetat (540 mg, 1.36 mmol) çözeltisine, 4N sulu NaOH (0.39 mL, 1.56 mmol) eklendi ve çözelti 5 gün süreyle OS'da karıştırıldı. Solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu sonuçta başlık bileşiği bej rengi bir toz halinde elde edildi (540 mg) ve sonraki adımda daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. UPLC-MS: MS 384.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.81 dak.

Adım 8: **2-(8-(karboksimetil)-4-kloro-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)-2-oksoetanaminyum klorür. 94-8.** Karıştırılan dioksan (10 mL) içerisindeki sodyum 2-(7-(2-((tert-butoksikarbonil)amino)asetil)-4-kloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)asetat (540 mg, 1,41 mmol) süspansiyonuna, dioksan içerisinde 4N HCl (1.76 mL, 7.03 mmol)

eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Bej rengi çökelti filtre edildi, az miktarda dietil eter (2x) ile yıkandı. HCl tuzu güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği kalıntı NaCl ihtiva eden bej rengi bir katı madde (590 mg) halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 284.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.45 dak.

- 5 Adım 9: **4-kloro-5,6,9,10,12,12a-hekzahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8,11-dion. 94-9.** Karıştırılan DCM (20 mL) içerisindeki 2-(7-(2-aminoasetil)-4-kloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)asetik asit (HCl-tuz) (450 mg, 1,41 mmol) ve trietilamin (1.17 mL, 8.43 mmol) çözeltisine, T3P (1.25 mL, 2.11 mmol, AcOEt içerisinde %50 m/m) yavaşça eklendi ve süspansiyon 1 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile ekstre edildi (2 x). Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera One, seçici: 18 dak. sürede AcOEt içerisinde %2 MeOH'tan AcOEt içerisinde %15 MeOH'a gradyan) sonuçta başlık bileşiği bej rengi bir katı madde halinde elde edildi (66 mg).
- 10 UPLC-MS: MS 266.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.57 dak.
- 15

- Adım 10: **4-(6-floropiridin-3-il)-5,6,9,10,12,12a-hekzahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8,11-dion. 94-10.** Gazı alınmış dioksan (2 mL) içerisindeki 4-kloro-5,6,9,10,12,12a-hekzahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8,11-dion (66 mg, 0.25 mmol) ve 2-floro-5-(tribütilstannil)piridin (120 mg, 0.31 mmol) çözeltisine Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.012 mmol) eklendi ve karışım 5 saat süreyle bir mikrodalga içerisinde 150°C'de ısıtıldı. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 21 dak. sürede AcOEt içerisinde %2 MeOH'tan AcOEt içerisinde %20 MeOH'a) sonuçta başlık bileşiği bej rengi bir katı madde halinde elde edildi (32 mg). UPLC-MS: MS 327.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.58
- 20 dak.
- 25

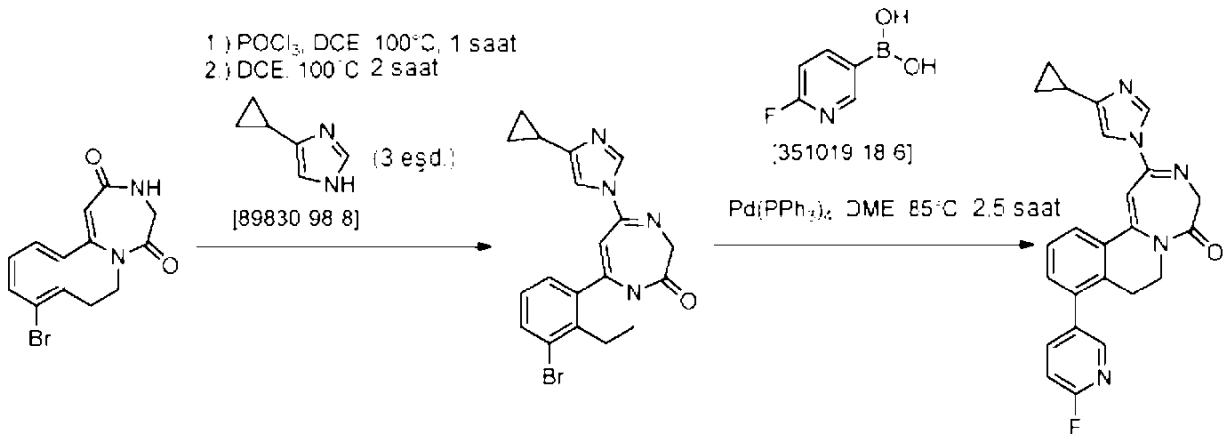
- Adım 11: **4-(6-floropiridin-3-il)-5,6,9,10-tetrahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8,11-dion. 94-11.** Piridin (1.5 mL) içerisinde karışım halindeki 4-(6-floropiridin-3-il)-5,6,9,10,12,12a-hekzahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8,11-dion (32 mg, 0.098 mmol) ve SeO₂ (19 mg, 0.17 mmol) 30 dak. süreyle mikrodalga şartları altında 160°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi içerisine döküldü. Karışım AcOEt ile ekstre edildi (3 x). Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün güçlü vakum altında gece boyunca kurutuldu sonuçta başlık
- 30

bileşiği bej rengi bir katı madde halinde elde edildi (32 mg) ve sonraki adımda daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. UPLC-MS: MS 325.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.65 dak.

Adım 12: **4-(6-floropiridin-3-il)-11-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8(9H)-on. Örnek 94.** Karıştırılan 1,2-dikloroetan (2

5 mL) içerisindeki 4- (6-floropiridin-3-il)-5,6,9,10-tetrahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8,11-dion (31 mg, 0.096 mmol) çözeltisine POCl₃ (29.3 mg, 0.19 mmol) eklendi ve oluşan süspansiyon 1 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. POCl₃'ü tamamen uzaklaştırmak için kalıntı toluen içerisinde alındı ve iki kez yeniden buharlaştırıldı ve güçlü vakum altında kurutuldu. Oluşan ham kloro bileşiği 1,2-dikloroetan (5 mL) içerisinde çözündürüldü, 4-isopropil-1H-imidazol (53 mg, 0.48 mmol) eklendi ve karışım 1 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve DCM ile seyreltildi. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün SFC yoluyla saflaştırıldı (kolon: DEAP 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 11 dak. sürede %6 MeOH/CO₂'den %11 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) ve başlık bileşiği bej rengi bir toz halinde elde edildi (11 mg). UPLC-MS: MS 417.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.87 dak. ¹H NMR (400 M Hz, KLOOROFOM-d) δ ppm 1.17-1.34 (m, 6 H), 2.81 - 2.98 (m, 3 H), 4.05 (br. s., 2 H), 4.40 (s, 2 H), 7.09 (dd, J=8.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.36 (m, 2 H), 7.77 (td, J= 7.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.23 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=4.8 Hz, 1 H).

Örnek 95-1: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: **9-bromo-2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. 95-1-1.** Karıştırılan 1,2-dikloroetan (65 mL) içerisindeki 9-

bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (2.0 g, 6.51 mmol) çözültisine OS'da POCl₃ (1.21 mL, 13.02 mmol) eklendi ve oluşan süspansiyon 1 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. POCl₃'ü tamamen uzaklaştırmak için kalıntı tolüen içerisinde

5 alındı ve solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı OS'da güçlü vakum altında kurutuldu.

Oluşan ham kloro ara ürünü 1,2-dikloroetan (50 mL) içerisinde çözündürüldü, 1,2-dikloroetan (15 mL) içerisindeki 4-siklopropil-1 H-imidazol (2.11 g, 19.53 mmol) çözeltisi eklendi ve karışım 2 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya

10 bırakıldı ve DCM ile seyreltildi. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 5 dak. boyunca DCM içerisinde %1 MeOH, daha sonra 25 dak. sürede DCM içerisinde %1

15 MeOH'tan DCM içerisinde %4 MeOH'a, 5 dak. boyunca DCM içerisinde %4 MeOH) sonuçta 1.72 g kızıl-kahverengi köpük elde edildi. Silika jel üzerinde ikinci flaş-kolon kromatografi yapıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 3 dak. boyunca DCM içerisinde %20 AcOEt, daha sonra 25 dak. sürede DCM içerisinde %20 AcOEt'den DCM içerisinde %80 AcOEt'ye, ardından 10 dak. süreyle DCM içerisinde %80 AcOEt) sonuçta başlık bileşiği

20 bir katı madde halinde elde edildi (1,48 g). UPLC-MS: MS 397.1/399.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.00 dak.

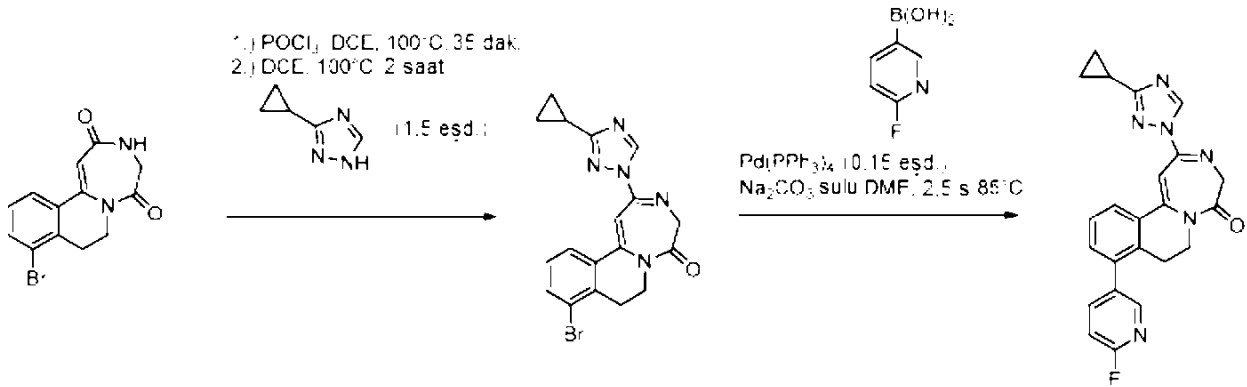
Adım 2: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 95-1.9-bromo-2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (1,48 g, 3.73 mmol),

25 (6- floropiridin-3-il)boronik asit (1.05 g, 7.45 mmol) ve su (14.5 mL) içerisindeki Na₂CO₃ (1.97 g, 18.63 mmol) çözeltisi DME (58 mL) ile işleme tabi tutuldu. Süspansiyonun gazı alındı, Pd(PPh₃)₄ (646 mg, 0.56 mmol) eklendi ve karışım 2 saat süreyle 85°C'de ısıtıldı. Karışım OS'a ısınmaya bırakıldı ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı DCM içerisinde çözündürüldü ve su, doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi ve tuzlu su ile ekstre

30 edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 3 dak. boyunca DCM içerisinde %1 MeOH, daha sonra 25 dak. sürede DCM içerisinde %1 MeOH'tan DCM içerisinde %4 MeOH'a, 5 dak. boyunca DCM içerisinde %4 MeOH) sonuçta bej rengi bir köpük elde

edildi (1.04 g). Kalıntı AcOEt'den kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli kristaller halinde elde edildi (720 mg). UPLC-MS: MS 414.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.66 (d, J=3.4 Hz, 2 H), 0.72 - 0.84 (m, 2 H), 1.70 - 1.88 (m, 1 H), 2.84 (br. s., 2 H), 3.72 (br. s., 2 H), 4.24 (br. s., 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 7.97 - 8.14 (m, 3 H), 8.27 (s, 1 H).

Örnek 95-2: 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8- dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: **9-bromo-2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a]isokuinolin-5(4H)-on. 95-2-1.** Karıştırılan 1,2-dikloroetan (203 mL) içerisindeki 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (5.0 g, 16.28 mmol) çözeltisine OS'da POCl₃ (3.03 mL, 32.6 mmol) eklendi ve oluşan süspansiyon 100°C'de 35 dak. süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. POCl₃'ü tamamen uzaklaştırmak için kalıntı toluen içerisinde alındı ve solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı güçlü vakum altında OS'da kurutuldu.

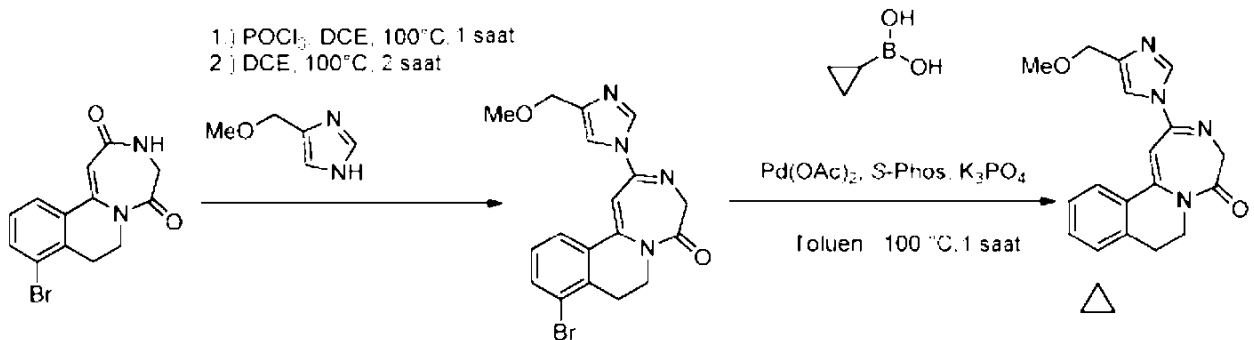
Oluşan ham kloro ara ürünü 1,2-dikloroetan (190 mL) içerisinde çözündürüldü, 1,2-dikloroetan (15 mL) içerisindeki 3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol (2.66 g, 24.37 mmol) çözeltisi eklendi ve karışım 2 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve DCM ile seyreltilti. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 3 dak. boyunca DCM içerisinde %0.5 MeOH, daha sonra 50 dak. sürede DCM içerisinde %0.5 MeOH'tan DCM içerisinde %2.5 MeOH'a, 5 dak. boyunca DCM içerisinde %2.5 MeOH) sonuçta hafifçe kırmızı renkli bir köpük elde edildi. Kalıntı AcOEt ile öğütüldü

sonuçta başlık bileşiği hafifçe kırmızı renkli bir katı madde halinde elde edildi (3.92 g). UPLC-MS: MS 398.2/400.2 ($M+H^+$); UPLC t.s. 1.08 dak.

Adım 2: **2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 95-2.** 9-bromo-2-(3-siklopropil-1H- 1,2,4-

triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (5.7 g, 14.31 mmol), (6-floropiridin-3-il)boronik asit (4.03 g, 28.6 mmol) ve su (28 mL) içerisindeki Na_2CO_3 (7.58 g, 71.6 mmol) çözeltisi DME ile işleme tabi tutuldu (114 mL). Süspansiyonun gazı alındı, $Pd(PPh_3)_4$ (2.48 g, 2.15 mmol) eklendi ve karışım 2 saat süreyle $85^\circ C$ 'de ısıtıldı. Karışım OS'a ısınmaya bırakıldı ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı DCM içerisinde çözündürüldü ve su, doymuş sulu $NaHCO_3$ çözeltisi ve tuzlu su ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 3 dak. boyunca heptan içerisinde %70 AcOEt, daha sonra 50 dak. sürede heptan içerisinde %70 AcOEt'den heptan içerisinde %100 AcOEt'ye, 10 dak. süreyle heptan içerisinde %100 AcOEt) sonuçta bej rengi bir köpük elde edildi (5.91 g). Kalıntı DCM içerisinde çözündürüldü (100 mL) ve MP-TMT reçinesi (4.0g, 0.71 mmol/g) eklendi ve karışım 2.5 saat süreyle karıştırıldı. Reçine filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı sonuçta sarı renkli bir köpük elde edildi. Köpük sıcak n-bütanolden (50 mL) kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli kristaller halinde elde edildi (4.8 g). UPLC-MS: MS 415.4 ($M+H^+$); UPLC t.s. 1.02 dak. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.79 - 0.87 (m, 2 H), 0.89 - 0.99 (m, 2 H), 1.98 - 2.07 (m, 1 H), 2.87 (t, $*7=6.11$ Hz, 2 H), 3.72 (t, $*7=6.11$ Hz, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.31 (dd, $J=8.44, 2.57$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H), 7.89 - 7.97 (m, 1 H), 8.07 (td, $*7=8.13, 2.57$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H).

Örnek 96-1: 9-siklopropil-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: **9-bromo-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-**

[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. 96-1-1. Karıştırılan 1,2-dikloroetan (500 mL) içerisindeki 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (10.0 g, 32.6 mmol) çözeltisine OS'da POCl₃ (6.07 mL, 65.1 mmol) eklendi ve oluşan süspansiyon 1 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. POCl₃'ü tamamen uzaklaştırmak için kalıntı toluen içerisine alındı ve solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı güçlü vakum altında OS'da kurutuldu.

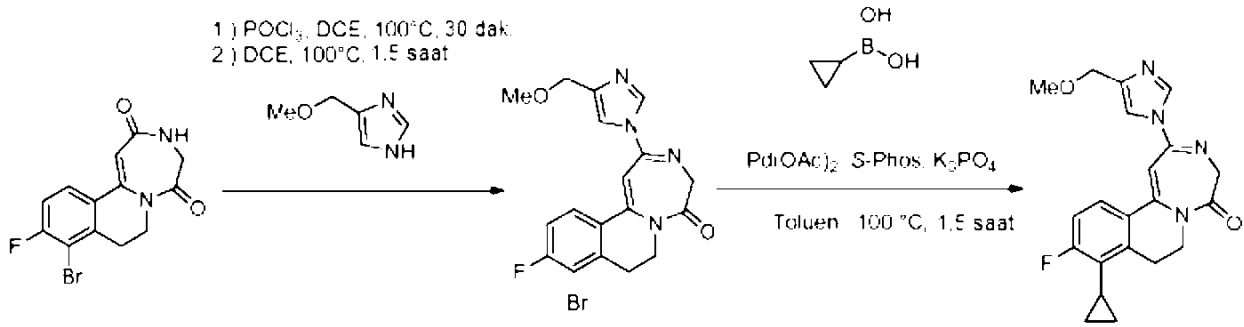
Oluşan ham kloro ara ürünü (14.85 g) 1,2-dikloroetan (400 mL) içerisinde çözündürüldü, 1,2-dikloroetan (100mL) içerisindeki 4-(metoksimetil)-1 H-imidazol (10.97 g, 98 mmol) çözeltisi eklendi ve karışım 2 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve DCM ile seyreltildi. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 20 dak. boyunca AcOEt/DCM 9:1, daha sonra 25 dak. sürede DCM içerisinde %1 MeOH'tan DCM içerisinde %2.5 MeOH'a, 35 dak. boyunca DCM içerisinde %2.5 MeOH) sonuçta 8.35 g kıvılcak-kahverengi köpük elde edildi. Kalıntı AcOEt (50 mL) içerisinde çözündürüldü ve gece boyunca karıştırılarak istenen regioizomer kristalleştirildi. Katı madde filtre edildi, az miktarda AcOEt ile yıkandı ve gece boyunca güçlü vakum altında kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği soluk sarı renkli kristaller halinde elde edildi (2.6 g). UPLC-MS: MS 401.2/403.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.91 dak.

Adım 2: **9-siklopropil-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-**

[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 96 -1.9-bromo-2-(4- (metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on (7.73 g, 19.26 mmol) toluen (155 mL) içerisinde çözündürüldü ve S-Phos (2.58 g, 6.16 mmol), siklopropilboronik asit (3.45 g, 38.5 mmol) ve K₃PO₄ (8.59 g, 40.5 mmol) eklendi. süspansiyonun gazı alındı, argon altında Pd(OAc)₂ (0.87g, 3.85 mmol) eklendi ve karışım 1 saat süreyle 100°C'de ısıtıldı. Karışım OS'a ısınmaya bırakıldı ve bir Celite tabakasından filtre edildi. Kalıntı DCM ile seyreltildi ve su, doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi ve tuzlu su ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 5 dak. boyunca DCM içerisinde %1 MeOH, daha sonra 60 dak. sürede DCM içerisinde %1 MeOH'tan DCM

içerisinde %5 MeOH'a, 10 dak. boyunca DCM içerisinde %5 MeOH) sonuçta bej rengi bir köpük elde edildi (6.85 g). Kalıntı AcOEt'den kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli kristaller halinde elde edildi (5.8 g). UPLC-MS: MS 363.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak. ¹H NMR (400 M Hz, DMSO-d₆)-. δ ppm 0.50 - 0.72 (m, 2 H), 0.79 - 1.06 (m, 2 H), 1.77 - 2.08 (m, 1 H), 2.93 - 3.14 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.87 (br. s, 2 H), 4.13 - 4.39 (m, 4 H), 7.09 - 7.21 (m, 2 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.84 - 7.94 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H).

Örnek 96-2: 9-siklopropil-10-floro-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.

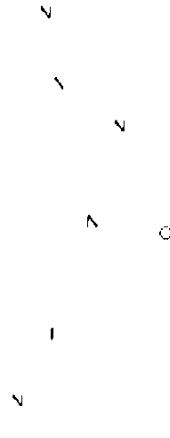


Adım 1: 9-bromo-10-floro-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. 96-2-1. Karıştırılan 1,2-dikloroetan (135 mL) içerisindeki 9-bromo-10- floro-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (bkz. hazırlanış 17a) (4.40 g, 13.53 mmol) çözeltisine POCl₃ (2.52 mL, 27.1 mmol) OS'da eklendi ve oluşan süspansiyon 100°C'de 30 dak. süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. POCl₃'ü tamamen uzaklaştırmak için kalıntı toluen içerisine alındı ve solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı güçlü vakum altında OS'da kurutuldu. Oluşan ham kloro ara ürünü (4.65 g) 1,2-dikloroetan (135 mL) içerisinde çözündürüldü, 4-(metoksimetil)-1H-imidazol (6.07 g, 54.1 mmol) eklendi ve karışım 100°C'de 1,5 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve DCM ile seyreltildi. Su eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 5 dak. boyunca DCM içerisinde %0.5 MeOH , daha sonra 50 dak. sürede DCM içerisinde %0.5 MeOH'tan DCM içerisinde %4 MeOH'a, 10 dak. boyunca DCM içerisinde %4 MeOH) sonuçta bej rengi bir köpük elde edildi. Kalıntı AcOEt ile öğütüldü sonuçta bej rengi kristaller elde edildi. Tam regiyoizomer ayrımı için kristaller bir kez daha AcOEt'den

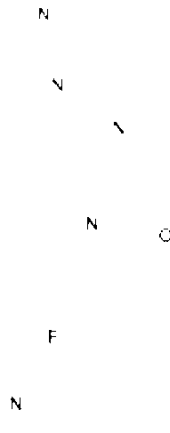
kristalize edildi (25 mL) ve gece boyunca karıştırıldı. Katı madde filtre edildi, az miktarda AcOEt ile yıkandı ve gece boyunca güçlü vakum altında kurutuldu, sonuçta başlık bileşiği soluk sarı renkli kristaller halinde elde edildi (1.5 g). UPLC-MS: MS 419.2/421.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 3.22 dak. (10 dak. yöntem).

- 5 Adım 2: **9-siklopropil-10-floro-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 96-2.** 9-bromo-10-floro-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on (1.5 g, 3.58 mmol) toluen (36 mL) içerisinde çözündürüldü ve S-Phos (0.47 g, 1.14 mmol), siklopropilboronik asit (0.615 g, 7.16 mmol) ve K₃P0₄ (1.59 g, 7.51 mmol) eklendi.
- 10 Süspansiyonun gazı alındı, Pd(OAc)₂ (0.16g, 0.72 mmol) argon altında eklendi ve karışım 100°C'de 1.5 saat süreyle ısıtıldı. Karışım OS'a ısınmaya bırakıldı ve bir Celite tabakasından filtre edildi. Kalıntı DCM ile seyreltildi ve su, doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi ve tuzlu su ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-
- 15 kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 5 dak. boyunca DCM içerisinde %50 AcOEt, daha sonra 40 dak. sürede DCM içerisinde %50 AcOEt'den DCM içerisinde %100 AcOEt'ye, ardından 10 dak. boyunca DCM içerisinde %100 AcOEt) sonuçta bir köpük elde edildi. Silika jel üzerinde ikinci flaş-kolon kromatografi yapıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 4 dak. boyunca DCM içerisinde %0.5 MeOH, daha sonra 60
- 20 dak. sürede DCM içerisinde %0.5 MeOH'tan DCM içerisinde %4 MeOH'a, 20 dak. boyunca DCM içerisinde %4 MeOH) sonuçta başlık bileşiği bir katı madde halinde elde edildi. Kalıntı DCM içerisinde çözündürüldü ve MP-TMT reçine (0.71 mmol/g) eklendi ve karışım 2.5 saat süreyle karıştırıldı. Reçine filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı sonuçta sarı renkli bir köpük elde edildi. Köpük sıcak n-bütanolden kristalize
- 25 edildi, sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli kristaller halinde elde edildi (683 mg). UPLC-MS: MS 381.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 3.53 dak. (10 dak. yöntem). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 - 0.64 (m, 2 H), 0.94 - 1.04 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 1 H), 3.08 (t, J=5.99 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.77 - 3.88 (m, 2 H), 4.22 (br. s., 2 H), 4.27 (s, 2 H), 7.10 - 7.20 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.98 (dd, J=8.93, 5.01 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=1.47 Hz, 1 H).
- 30 Yukarıda tarif edilen **Örnek 95-1, 95-2, 96-1 ve 96-2** prosedürü takip edilerek, ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

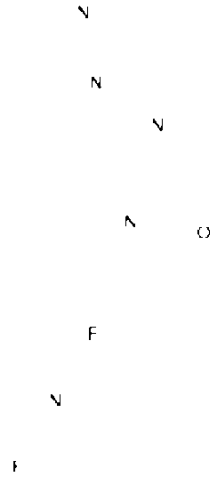
Örnek 97: 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 414.2 (M+H⁺); 0.89 dak.



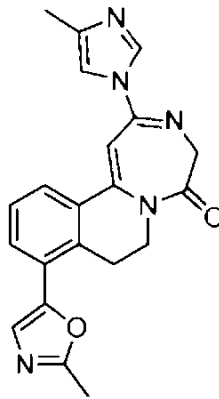
Örnek 98: 2-(4-siklobütül-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 428.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak.



Örnek 99: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2,6-difloropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 432.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.01 dak.

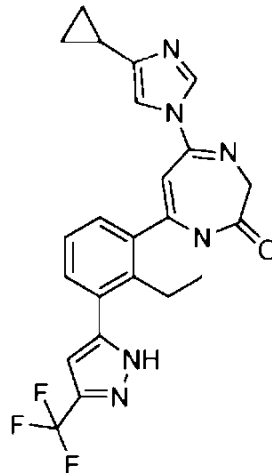


Örnek 99a: 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 374.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.73 dak.

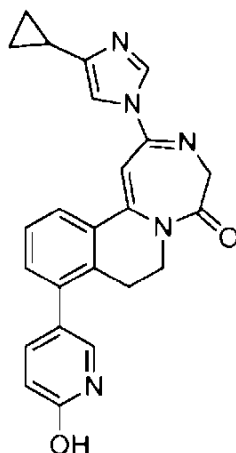


5

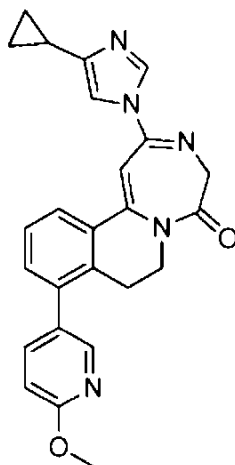
Örnek 99b: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(3-(triflorometil)-1 H-pirazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 453.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.98 dak.



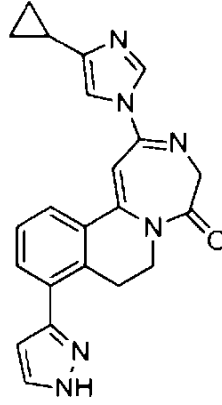
Örnek 99c: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(6-hidroksipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 412.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.71 dak.



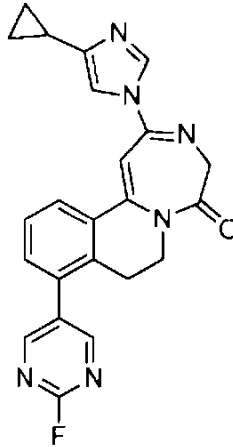
5 **Örnek 99d:** 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(6-metoksipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 426.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.01 dak.



10 **Örnek 99e:** 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1 H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 385.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.78 dak.

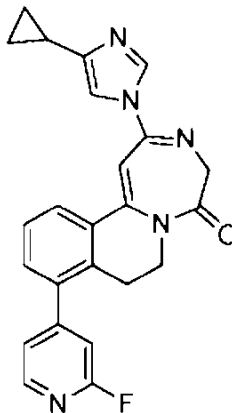


Örnek 99f: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-floropirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.87 dak.

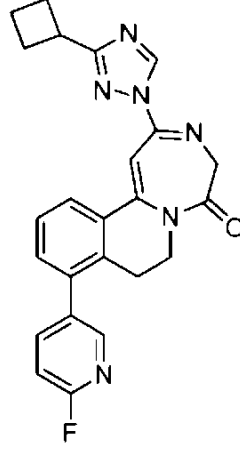


5

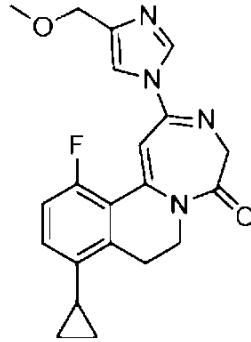
Örnek 99g: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-floropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 414.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.94 dak.



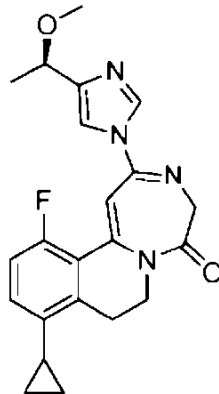
Örnek 99h: 2-(3-siklobütil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 429.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.11 dak.



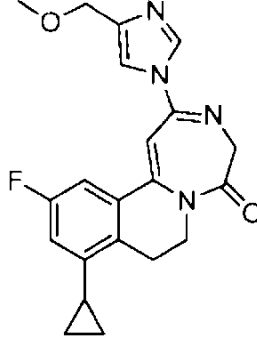
5 **Örnek 99i** (hazırlanış 17b'de tarif edilen öncüden): 9-siklopropil-12-floro-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 381.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak.



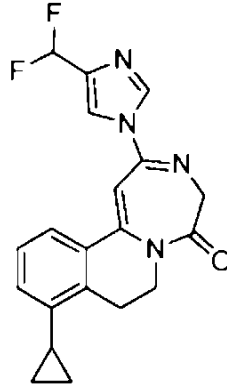
10 **Örnek 99j** (hazırlanış 17b'de tarif edilen öncüden): (R)-9-siklopropil-12-floro-2-(4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 395.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.00 dak.



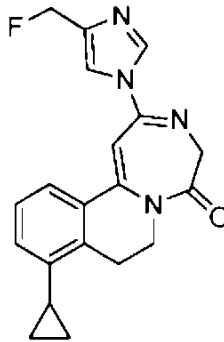
Örnek 99k (hazırlanış 17c'de tarif edilen öncüden): 9-siklopropil-11-floro-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 381.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.97 dak.



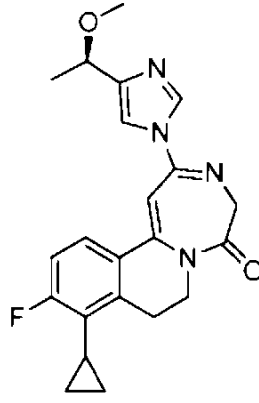
5 Örnek 99l (hazırlanış 17'de tarif edilen öncüden): 9-siklopropil-2-(4-(diflorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 369.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.05 dak.



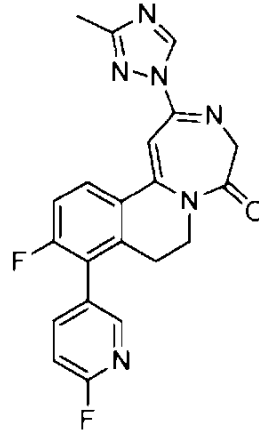
10 Örnek 99m (hazırlanış 17'de tarif edilen öncüden): 9-siklopropil-2-(4-(florometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 351.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.00 dak.



15 Örnek 99n (hazırlanış 17a'da tarif edilen öncüden): (R)-9-siklopropil-10-floro-2-(4-(1-metoksietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 395.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.00 dak.

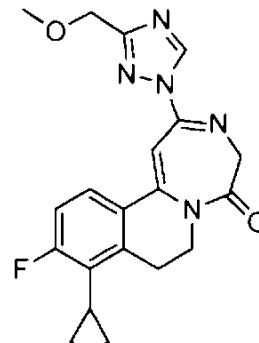


Örnek 99o (hazırlanış 17a'da tarif edilen öncüden): 10-floro-9-(6-floropiridin-3-il)-2-(3-metil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 407.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.92 dak.



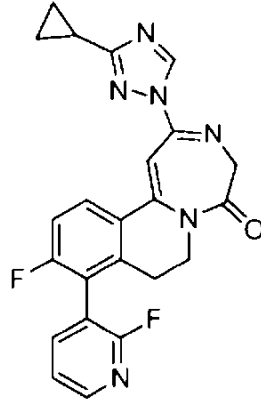
5

Örnek 99p (hazırlanış 17a'da tarif edilen öncüden): 9-siklopropil-10-floro-2-(3-(metoksimetil)-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 382.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.01 dak.

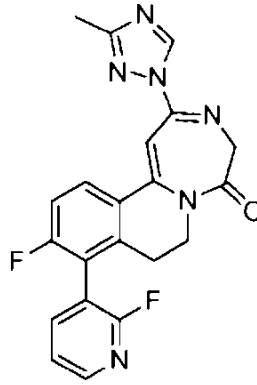


Örnek 99q (hazırlanış 17a'da tarif edilen öncüden): 2-(3-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-10-floro-9-(2-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 433.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.00 dak.

10

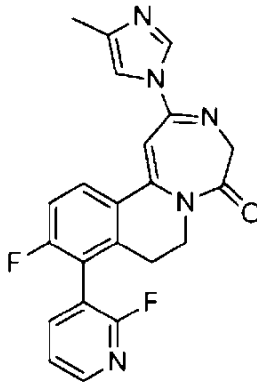


Örnek 99r (hazırlanış 17a'da tarif edilen öncüden): 10-floro-9-(2-floropiridin-3-il)-2-(3-metil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 407.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.89 dak.

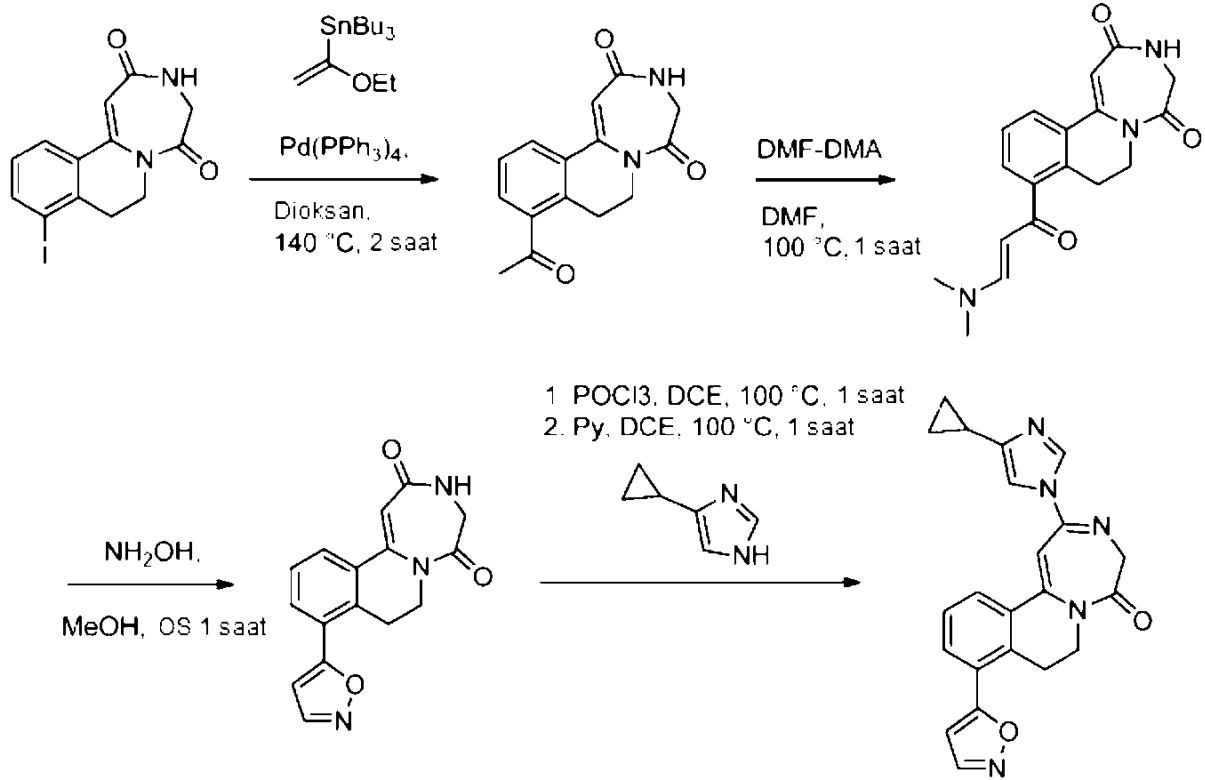


5

Örnek 99s (hazırlanış 17a'da tarif edilen öncüden): 10-floro-9-(2-floropiridin-3-il)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 406.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.78 dak.



10 **Örnek 100: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(isoksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.**



Adım 1: 9-asetil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion. 100-1.

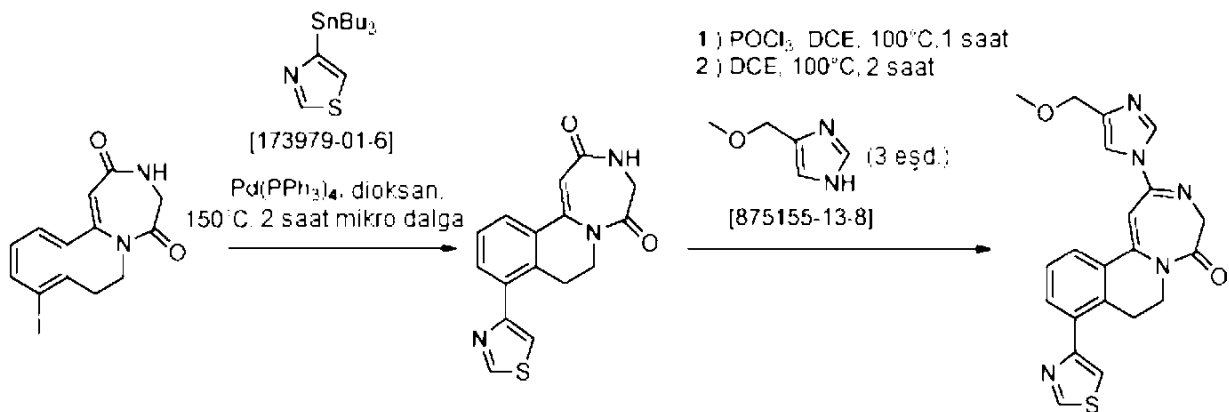
Dioksan (3 mL) içerisindeki 9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (150 mg, 0.42 mmol), tribütil(1-etoksivinil)stannan (153 mg, 0.42 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (49 mg, 0.04 mmol) karışımı bir mikrodalga reaktörü içerisinde 2 saat süreyle 140 °C 'de ısıtıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi ve elde edilen kalıntı flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, heptan ila AcOEt ila AcOEt/MeOH 85:15) elde edilen bileşik THF (20 mL) içerisine alındı ve 2M sulu HCl çözeltisi (0.68mL, 1.36 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Çözelti 1 saat süreyle OS'da karıştırıldı ve daha sonra vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı bir doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi içerisine alındı ve DCM ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği elde edildi (79 mg). UPLC-MS: MS 271.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.59 dak.

Adım 2: (E)-9-(3-(dimetilamino)akriloil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion. 100-2. DMF (1.0 mL) içerisinde karışım halindeki 9-asetil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (200 mg, 0.74 mmol) DMF-DMA (0.12 mL, 0.89 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve 100 °C'de 1 saat süreyle karıştırıldı. Karışım vakum altında konsantre edildi ve elde edilen ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, DCM/MeOH 98:2 ila 85:15) sonuçta başlık bileşiği (135 mg) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 236.2 (M+H⁺), UPLC t.s. 0.54 dak.

Adım 3: **9-(isoksazol-5-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion. 100-3.** MeOH (5 mL) içerisindeki (E)-9-(3-(dimetilamino)akriloil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (160 mg, 0.49 mmol) karışımına $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (51 mg, 0.74 mmol) eklendi ve çözelti 1 saat süreyle geri akışta ısıtıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi ve ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, DCM/MeOH 99:1 ila 90:10) sonuçta başlık bileşiği (90 mg) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 296.1 (M+H⁺). UPLC t.s. 0.65 dak.

Adım 4: **2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(isoksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 100.** DCE (4 mL) içerisindeki 9-(isoksazol-5-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (90 mg, 0.31 mmol) çözeltisi POCl_3 (57 μL , 0.61 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 1 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, H₂O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Organik fazlar daha sonra Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kahverengi kalıntı DCE (4 mL) içerisine alındı ve 4-siklopropil-1H-imidazol (50 mg, 0.46 mmol) ve piridin (74 μL , 0.91 mmol) daha sonra eklendi. Karışım 1 saat süreyle 110 °C'de ısıtıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, H₂O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Organik katmanlar daha sonra Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, cHekz/AcOEt 100:0 ila 0:100 ve DCM/MeOH 99:1 ila 90:10) sonucunda başlık bileşiği (42 mg) soluk kırmızı renkli bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.85 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFOM-d): δ ppm 0.67 - 0.79 (m, 2 H); 0.80 - 0.91 (m, 2 H); 1.80-1.91 (m, 1 H); 3.17 (t, J=6.06 Hz, 2 H); 3.90 (t, J=6.19 Hz, 2H); 4.37 (s, 2 H); 6.47 (s, 1 H); 6.63 (s, 1 H); 7.18 (s, 1 H); 7.50 (t, J=7.83 Hz, 1 H); 7.70 - 7.83 (m, 2 H); 7.88 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H).

Örnek 101: 2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.

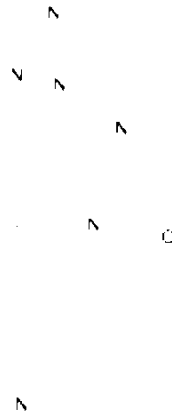


Adım 1: **9-(tiyazol-4-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-2,5-dion. 104-1.** Gazı alınmış dioksan (16 mL) içerisindeki 9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 2,5-dion (1 g, 2.82 mmol) ve 4-(tribütilstannil)tiyazol (1,48 g, 3.95 mmol) çözeltisine Pd(PPh₃)₄ (130 mg, 0.11 mmol) eklendi ve karışım 2 saat süreyle bir mikrodalga içerisinde 150°C'de ısıtıldı. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM'den kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği elde edildi (760 mg). UPLC-MS: MS 312.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.66 dak.

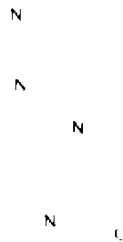
Adım 2: **2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 101.** Karıştırılan 1,2-dikloroetan (4 mL) içerisindeki 9- (tiyazol-4-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (160 mg, 0.51 mmol) çözeltisine POCl₃ (0.096 mL, 1.03 mmol) eklendi ve oluşan süspansiyon 1 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. POCl₃'ü tamamen uzaklaştırmak için kalıntı toluen içerisinde alındı ve iki kez yeniden buharlaştırıldı ve güçlü vakum altında kurutuldu. Oluşan ham kloro bileşiği 1,2-dikloroetan içerisinde çözündürüldü (4 mL), 4-(metoksimetil)-1H-imidazol (172 mg, 1.53 mmol) eklendi ve karışım 2 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve DCM ile seyreltildi. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün SFC yoluyla saflaştırıldı (kolon: Reprosil 70 NH₂, 5 µm, 250 x 30 mm, Dr. Maisch; seçici: 1 dak. boyunca %14 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %14 MeOH/CO₂ ila %19 MeOH/CO₂; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonuçta başlık bileşiği beyaz renkli bir toz halinde elde edildi (27 mg). UPLC-MS: MS 406.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.78 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOROFOM-d) δ ppm 3.14 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.85 (t, *7=6.1 Hz, 2 H), 4.39 (br. s., 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.37 - 7.50 (m, 3 H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 101** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikler hazırlandı:

Örnek 102: 2-(3-etil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 403.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak.

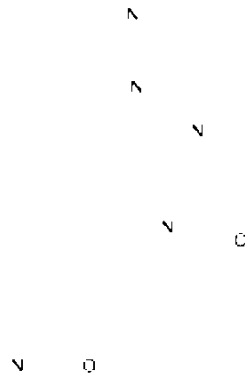


Örnek 103: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(3-metilisotiyazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 416.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak.

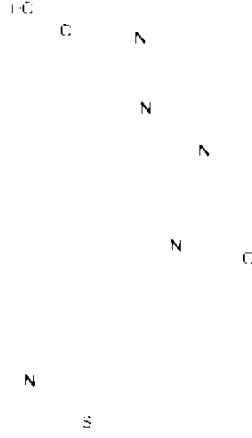


5

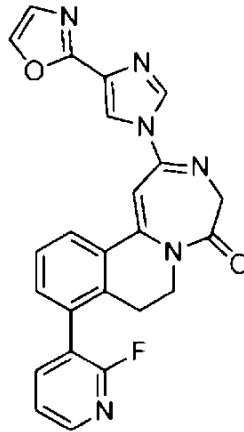
Örnek 104: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(oksazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.87 dak.



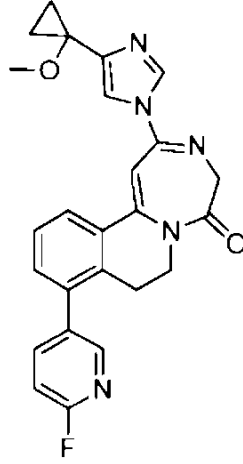
Örnek 105: 2-(4-etinil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tiyazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.88 dak.



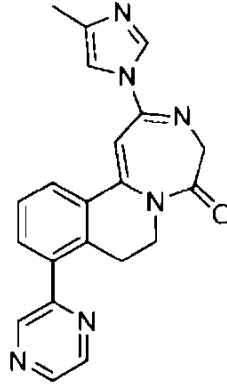
5 **Örnek 106:** 9-(2-floropiridin-3-il)-2-(4-(oksazol-2-il)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 441.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.85 dak.



10 **Örnek 106a:** 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-(1 -metoksisiklopropil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 444.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak.

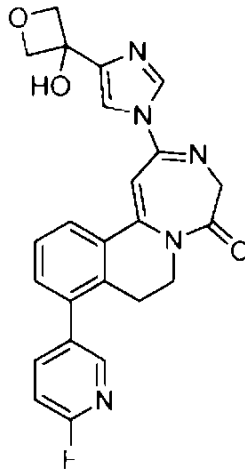


Örnek 106b: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 371.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.65 dak.

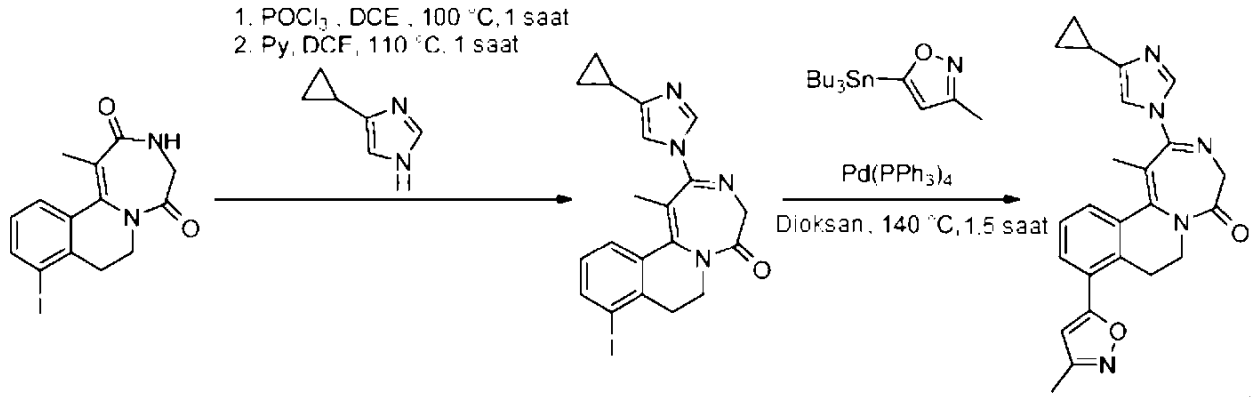


5

Örnek 106c (hazırlanış 17'de tarif edilen öncüden): 9-(6-floropiridin-3-il)-2-(4-(3-hidroksioksetan-3-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 446.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.80 dak.



Örnek 107: 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-1-metil-9-(3-metilisoksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.

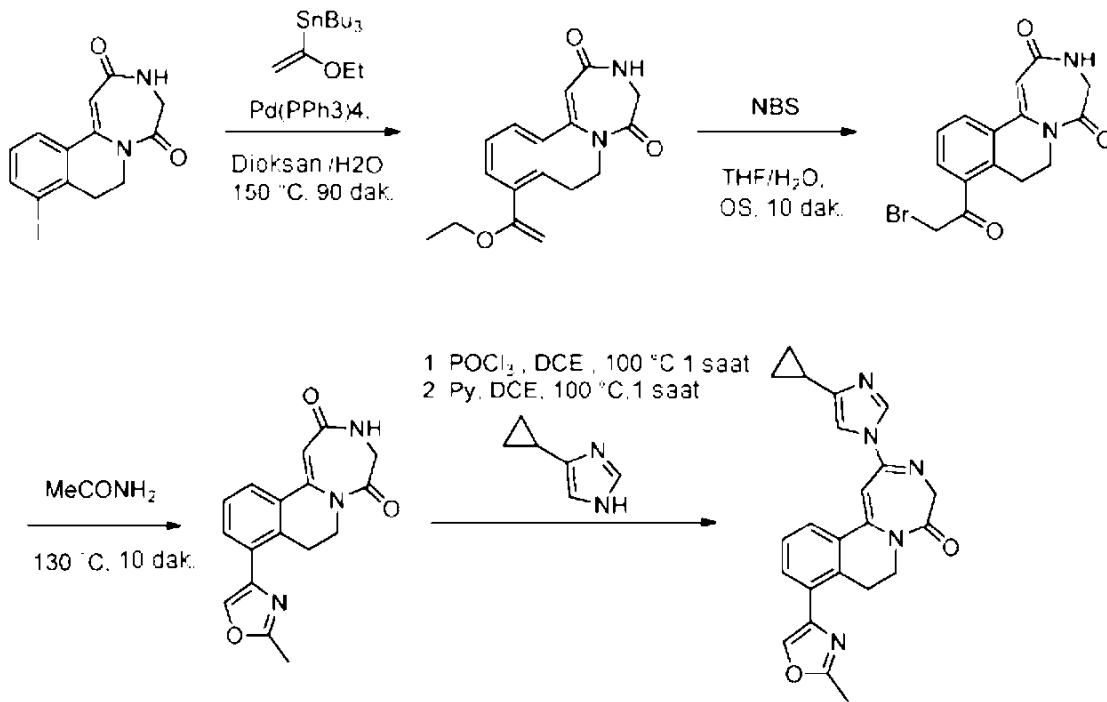


Adım 1: **2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-iyodo-1 -metil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. 107-1.** DCE (2 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-1-metil-3,4,7,8- tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (30 mg, 81 µmol) POCl₃ (15 p.L, 0.16 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve 3 saat süreyle 100 °C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, H₂O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kahverengi kalıntı DCE (2 mL) içerisine alındı ve daha sonra 4-siklopropil-1H-imidazol (31 mg, 0.28 mmol) ve piridin (20 µL, 0.24 mmol) eklendi. Karışım 4.5 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, H₂O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Organik katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. SiO₂ (AcOEt) tabakasından filtrasyon yoluyla elde edilen kahverengi katı madde SFC yoluyla saflaştırıldı (kolon: Diol 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 1 dak. boyunca %13 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %13 MeOH/CO₂'den %18 MeOH/CO₂'ye; daha sonra 1 dak. sürede %18 MeOH/CO₂'den %50 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonuçta başlık bileşiği (11 mg) beyaz renkli bir toz halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 459.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.98 dak.

Adım 2: **2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-1 -metil-9-(3-metilisoksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 107.** Dioksan (0.2 mL) içerisinde karışım halindeki 2-(4- siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-iyodo-1-metil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on (8 mg, 17 µmol), 3-metil-5-(tribütilstannil)isoksazol (10 mg, 26 pmol) ve Pd(PPh₃)₄ (1.0 mg, 0.9 pmol) N₂ altında bir mikrodalga reaktörü içerisinde 1.5 saat süreyle 140 °C'de ısıtıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi, elde edilen kalıntı SFC yoluyla saflaştırıldı (kolon: 2-etilpiridin 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 1 dak. boyunca %8 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %8 MeOH/CO₂'den %13 MeOH/CO₂'ye; daha sonra 1 dak.

sürede %13 MeOH/CO₂'den %50 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonuçta başlık bileşiği (4 mg) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 414.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.88 dak. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d): δ ppm 0.74 - 0.88 (m, 4 H); 1.74 - 1.91 (m, 1 H); 2.18 (s, 3 H); 2.42 (s, 3 H); 2.81 (td, J=14.68, 5.27 Hz, 1 H); 3.17 (td, J=13.49, 3.64 Hz, 1 H); 3.45 (m, 1 H); 3.91 - 4.02 (m, 2 H); 4.70 (d, J=10.79 Hz, 1 H); 6.32 (s, 1 H); 6.95 (s, 1 H); 7.45 (t, J= 7.65 Hz, 1 H); 7.56 (d, J=7.78 Hz, 1 H); 7.66 - 7.76 (m, 2 H).

Örnek 108: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: 9-(1 -etoksivinil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-2,5-dion. 111-1. Dioksan (15 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (2.5 g, 7.06 mmol) Ar altında tribütil(1-etoksivinil)stannan (2.98 mL, 8.82 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (408 mg, 0.35 mmol) ile işleme tabi tutuldu, ve karışım 90 dak. süreyle bir mikrodalga reaktörü içerisinde 150 °C'ye 15 ısıtıldı. Karışım daha sonra filtre edildi ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, DCM/MeOH 99:1 ila 90:10) sonucunda başlık bileşiği (1.20 g) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 299.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.85 dak.

Adım 2: 9-(2-bromoasetil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-2,5-dion. 111-2. Bir THF/H₂O (3:1,40 mL) karışımı içerisindeki 9-(1-etoksivinil)-3,4,7,8-

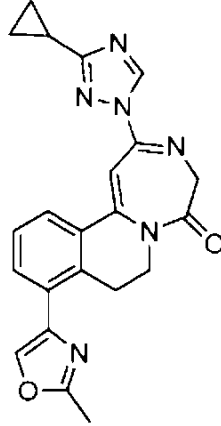
tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (1.2 g, 4.02 mmol) çözeltisi NBS (716 mg, 4.02 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 0 °C'de 10 dak. süreyle karıştırıldı. Karışım AcOEt ve tuzlu su arasında bölündü ve organik faz ayrıldı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği (880 mg) elde edildi ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 349.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.69 dak.

Adım 3: 9-(2-metiloksazol-4-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5- dion.111-3. Bir şişeye 9-(2-bromoasetil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (230 mg, 0.66 mmol) ve asetamid (233 mg, 3.95 mmol) koyuldu ve katı karışım 15 dak. süreyle 130 °C'ye ısıtıldı. Oluşan kahverengi sıvı kütlesi AcOEt ve H₂O arasında bölündü. Organik faz ayrıldı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, AcOEt/MeOH (100:0 ila 90:10) sonucunda başlık bileşiği (110 mg) bej rengi bir toz halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 310.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.67 dak.

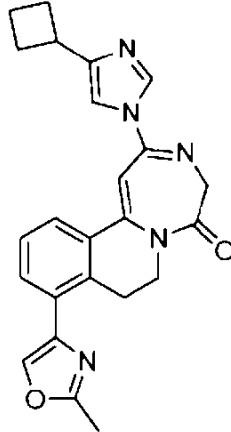
Adım 4: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 108. DCE (10 mL) içerisinde karışım halindeki 9-(2-metiloksazol-4-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (140 mg, 0.45 mmol) POCl₃ (84 µL, 0.91 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve 1 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, soğuk H₂O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kahverengi kalıntı DCE (5 mL) içerisine alındı ve 4-siklopropil-1 H-imidazol (59 mg, 0.54 mmol) ve piridin (110 µL, 1.36 mmol) daha sonra eklendi. Karışım 1 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, H₂O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Organik katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. SFC yoluyla saflaştırma (kolon: 2-etilpiridin 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 1 dak. boyunca %10 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %10 MeOH/CO₂'den %15 MeOH/CO₂'ye; daha sonra 1 dak. sürede %15 MeOH/CO₂'den %50 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonucunda başlık bileşiği (42 mg) bej rengi bir toz halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 400.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.86 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOFOM-d): δ ppm 0.61 - 0.82 (m, 2 H); 0.82 - 0.91 (m, 2 H); 1.78 - 1.96 (m, 1 H); 2.56 (s, 3 H); 3.16 (t, J=6.02 Hz, 2 H); 3.89 (t, J=6.15 Hz, 2 H); 4.37 (br. s., 2 H); 6.62 (s, 1 H); 7.19 (d, J=1.25 Hz, 1 H); 7.38 - 7.48 (m, 1 H); 7.63 - 7.70 (m, 2 H); 7.78 (dd, J=7.65, 1.13 Hz, 1 H); 7.89 (d, J=1.26 Hz, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 108** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

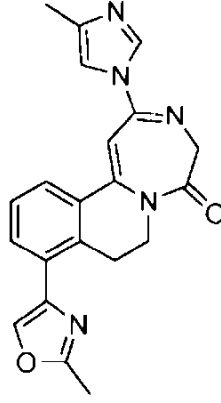
Örnek 108a: 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 401.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.99 dak.



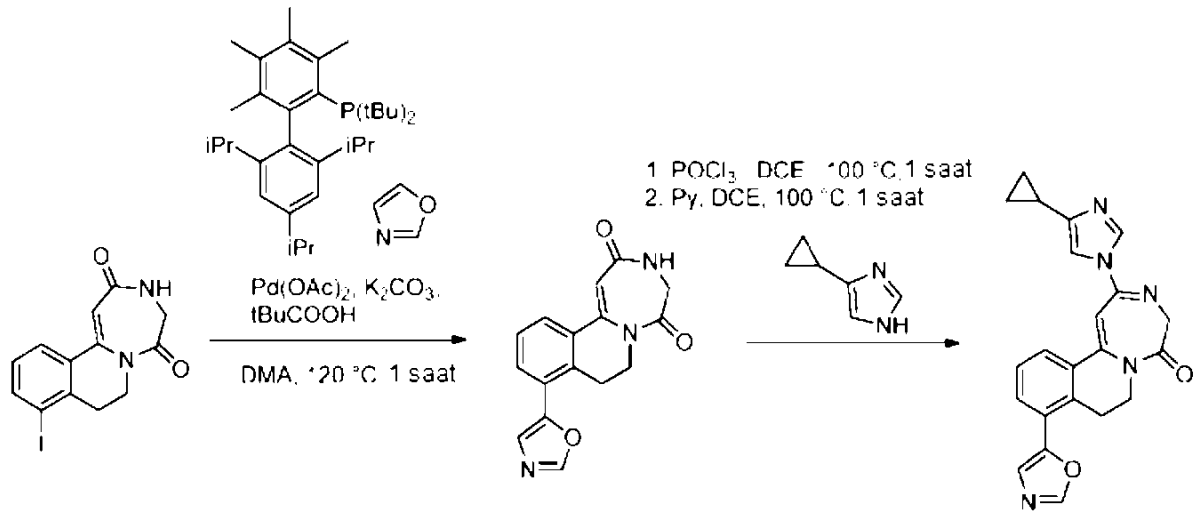
Örnek 108b: 2-(4-siklobütil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 414.2.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak.



Örnek 108c: 2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2-metiloksazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 374.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.75 dak.



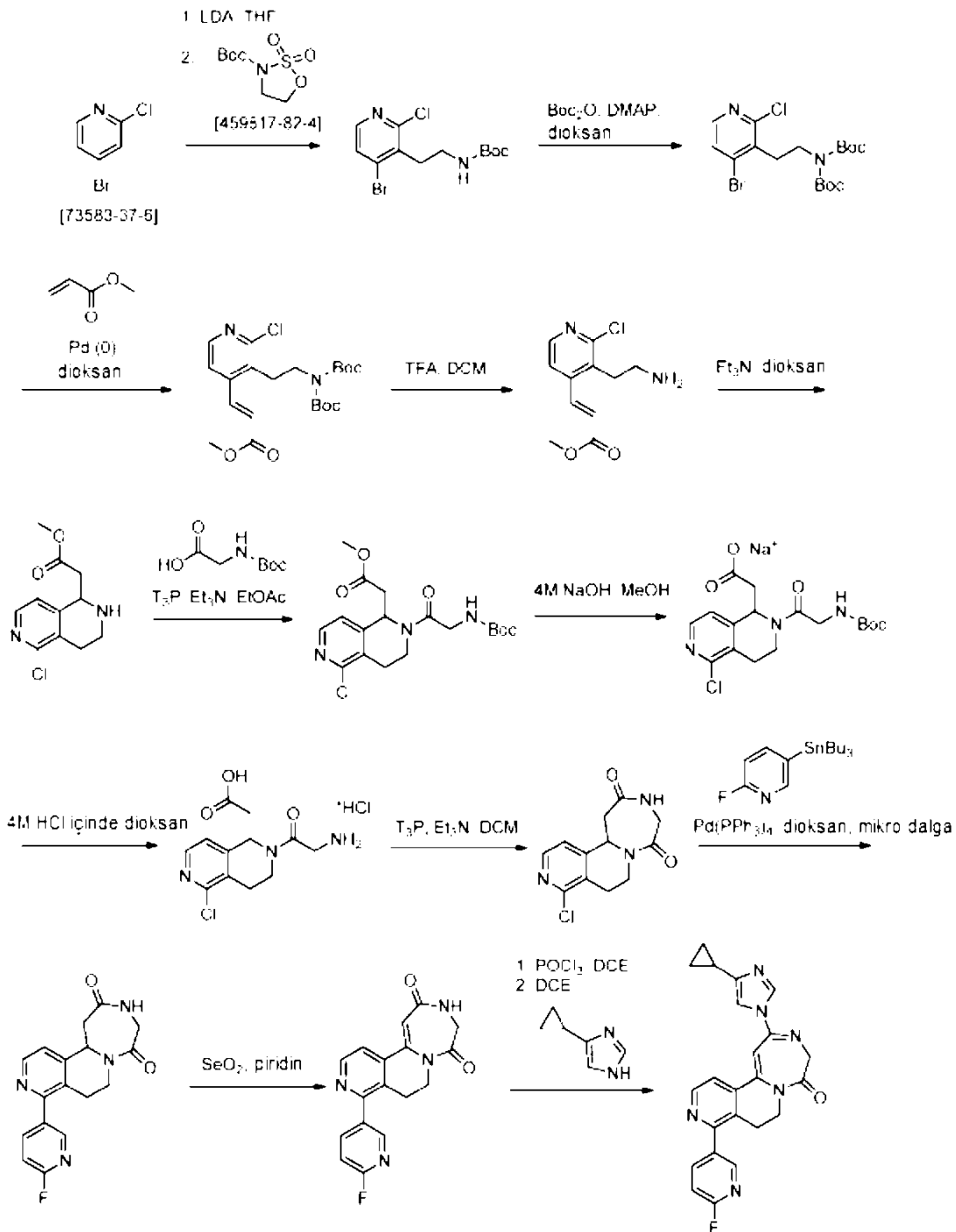
Örnek 109: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(oksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



- 5 Adım 1: **9-(oksazol-5-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-2,5-dion. 112-1.** DMA (4 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (520 mg, 1,47 mmol), oksazol (0.24 mL, 3-67 mmol), Pd(OAc)₂ (49 mg, 0.22 mmol), di-tert- bütıl(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfin (141 mg, 0.29 mmol), K₂CO₃ (609 mg, 4.40 mmol) ve pivalik asit
- 10 (68 µL, 0.59 mmol) 1 saat süreyle bir mikrodalga reaktörü içerisinde 120 °C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra filtre edildi ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntının flaş kromatografi yoluyla saflaştırılması (SiO₂, AcOEt/MeOH 99:1 ila 90:10) sonucunda başlık bileşiği (140 mg) bej rengi bir toz halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 296.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.60 dak.
- 15 Adım 2: **2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(oksazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 109.** DCE (10 mL) içerisinde karışım halindeki 9-(oksazol-5-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (180 mg, 0.61 mmol) POCl₃ (114 pl, 1.22 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve 1 saat süreyle

100°C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, soğuk H₂O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kahverengi kalıntı DCE içerisine alındı (5 mL) ve 4-siklopropil-1 H-imidazol (79 mg, 0.73 mmol) ve piridin (148 µL, 1.83 mmol) daha sonra eklendi. Karışım 1 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, H₂O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Organik katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. SFC yoluyla saflaştırma (kolon: 2-etilpiridin 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 1 dak. boyunca %9 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %9 MeOH/CO₂'den %14 MeOH/CO₂'ye; daha sonra 1 dak. sürede %14 MeOH/CO₂'den %50 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonucunda başlık bileşiği (7 mg) soluk kahverengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 386.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.79 dak. ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFOM-d): δ ppm 0.78 (m, 2 H); 0.81 - 0.87 (m, 2 H); 1.79 - 1.93 (m, 1 H); 3.14 (t, J=6.02 Hz, 2 H); 3.94 (t, J=6.15 Hz, 2 H); 4.38 (br. s., 2 H); 6.66 (s, 1 H); 7.20 (s, 1 H); 7.30 (s, 1 H); 7.42 - 7.60 (m, 1 H); 7.77 (d, J=7.78 Hz, 1 H); 7.74 (d, J=8.03 Hz, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 8.03 (s, 1 H).

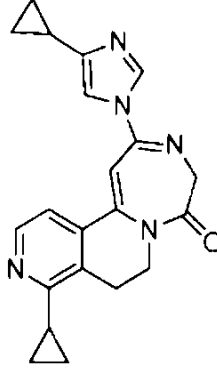
Örnek 110: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a][2,6]naftiridin-5(4H)-on.



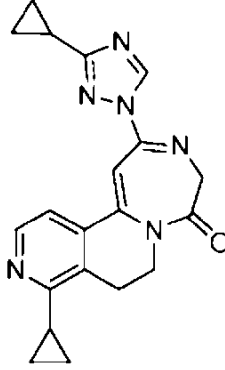
Örnek 94'e benzer şekilde başlık bileşiği 4-bromo-2-kloropiridin ve tert-bütil 1,2,3-oksatiyazolidin-3-karboksilat 2,2-dioksit'ten sentezlendi. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.77 dak. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0.66 - 0.82 (m, 2 H), 0.84 - 0.99 (m, 2 H), 1.78 - 1.96 (m, 1 H), 3.07 (t, *7=6.1 Hz, 2 H), 3.91 (t, *7=6.1 Hz, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 7.11 (dd, J=8.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.91 (d, *7=1.3 Hz, 1 H), 8.07 (td, J=8.0, 2.5 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 110** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

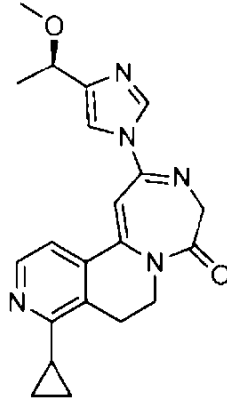
Örnek 110a: 9-siklopropil-2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a][2,6]naftiridin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 360.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.85 dak.



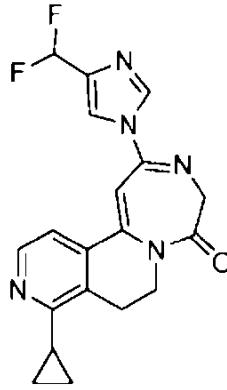
Örnek 110b: 9-siklopropil-2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a][2,6]naftiridin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 361.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.91 dak.



Örnek 110c: (R)-9-siklopropil-2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a][2,6]naftiridin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 378.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.80 dak.

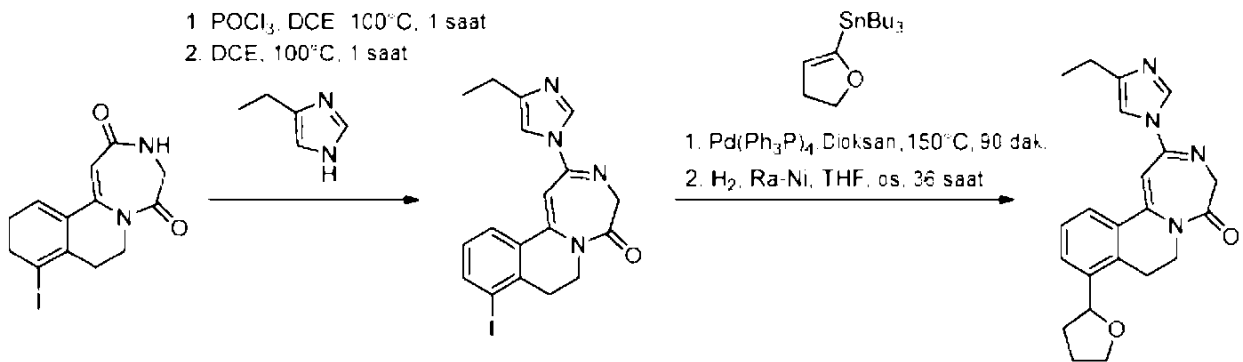


Örnek 110d: 9-siklopropil-2-(4-(diflorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 370.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.86 dak.



5

Örnek 111: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on. **111-1.** Kuru DCE (10 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (440 mg, 1.24 mmol) POCl₃(0.23 mL, 2.49mmol) ile işleme tabi tutuldu ve 1 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Karışım OS'a soğumaya bırakıldı ve daha sonra H₂O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi

10

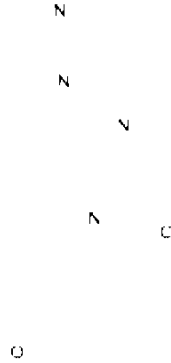
ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı DCE içerisine alındı (10 mL) ve 4-
etil-1 H-imidazol (597 mg, 6.21 mmol) eklendi. Karışım 1 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı.
Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, H₂O üzerine döküldü, DCM ile ekstre edildi
ve birleştirilen organik katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve
5 vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂,
DCM ila DCM/MeOH 9:1) sonuçta başlık bileşiği (523 mg) kahverengi bir yağ halinde elde
edildi. UPLC-MS: MS 433.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.93 dak.

Adım 2: **9-(4,5-dihidrofuran-2-il)-2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]
diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. 111-2.** Dioksan (10 mL) içerisinde karışım
10 halindeki 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-
5(4H)-on (520 mg, 1.20 mmol), tribütil(4,5-dihidrofuran-2-il)stannan (864 mg, 2.41 mmol)
ve Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0.06 mmol) 1.5 saat süreyle 150 °C'ye ısıtıldı. Karışım filtre edildi
ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, DCM ila
DCM/MeOH 95:5) sonucunda başlık bileşiği (254 mg) bej rengi bir katı madde halinde
15 elde edildi. UPLC-MS: MS 375.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.91 dak.

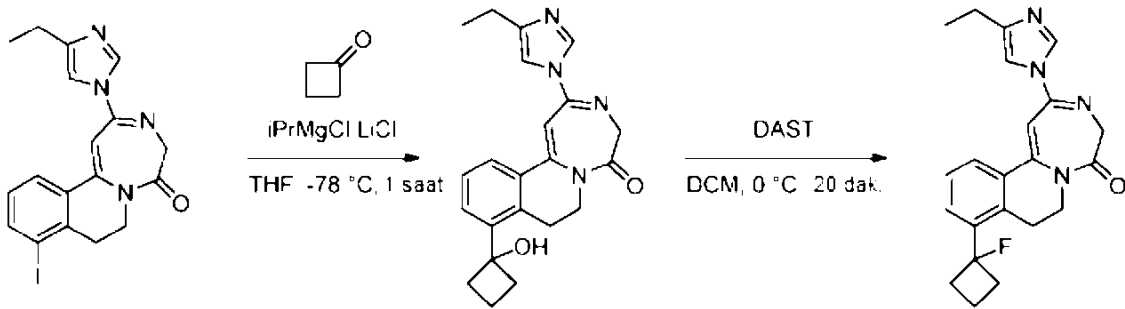
Adım 3: **2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]
diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 111.** Bir şişeye 20 mL THF içerisindeki 9-
(4,5-dihidrofuran-2-il)-2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -
a]isokuinolin-5(4H)-on (250 mg, 0.67 mmol) koyuldu ve Raney-Nikeli (100 mg, 0.67
20 mmol) eklendi. Vakum altında şişenin havası alındı ve daha sonra H₂ ile dolduruldu.
Karışım 36 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra filtre edildi ve
filtrat vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı flaş kromatografi yoluyla
saflaştırıldı (SiO₂, DCM ila DCM/MeOH 9:1) ve elde edilen ürün heptandan yeniden-
kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği (63 mg; rasemik) bej rengi bir katı madde halinde
25 elde edildi. UPLC-MS: MS 377.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.83 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
d₆). δ ppm 1.13 (t, J=7.62 Hz, 3 H); 1.47- 1.64 (m, 1 H); 1.81 - 2.00 (m, 2 H); 2.24 - 2.40
(m, 1 H); 2.40 - 2.55 (m, 2 H); 2.74 - 3.04 (m, 2 H); 3.59 - 3.74 (m, 1 H); 3.81 (q, J=7.56
Hz, 1 H); 3.86 - 3.97 (m, 1 H); 4.03 (q, J=7.17 Hz, 1 H); 4.21 (br. s., 2 H); 5.04 (t, J=7.04
Hz, 1 H); 7.06 - 7.17 (m, 1 H); 7.25 - 7.44 (m, 2 H); 7.52 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.89 (d,
30 J=8.21 Hz, 1 H); 8.12 (s, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 111** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen
uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak,
aşağıdaki buluş bileşikler hazırlandı:

Örnek 112: 2-(4-(tert-bütil)-1 H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 405.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.97 dak.



Örnek 113: 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(1 -florosiklobütil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.

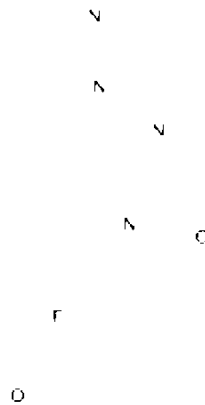


Adım 1: 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(1 -hidroksisiklobütil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. **113-1.** Kuru THF içerisindeki 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-iyodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (250 mg, 0.58 mmol) çözeltisi Ar altında - 78 °C'ye soğutuldu ve iPrMgCl·LiCl (1.78 mL, 2.31 mmol) çözeltisi damla damla eklendi. Karışım 30 dak. süreyle - 78 °C'de karıştırıldı ve daha sonra siklobütanon (0.22 mL, 2.90 mmol) damla damla eklendi. Karışım 30 dak. daha - 78 °C'de ve daha sonra 4 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım doymuş sulu NH₄Cl çözeltisinin üzerine döküldü ve karışım AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik fazlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, heptan ila AcOEt ila AcOEt/MeOH 9:1) sonuçta başlık bileşiği (129 mg) kırmızı renkli bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 377.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.76 dak.

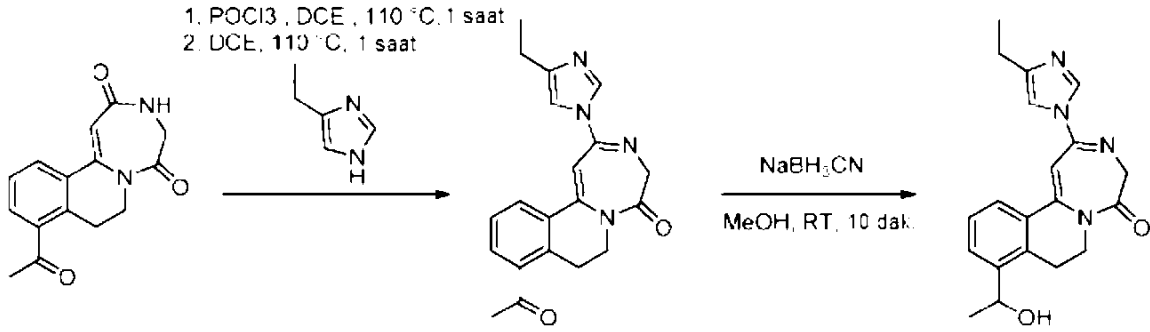
Adım 2: **2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(1 -florosiklobütil)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 113.** DCM içerisindeki 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroksisiklobütil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (120 mg, 0.32 mmol) çözeltisi N₂ altında 0 °C'ye soğutuldu ve damla damla DAST (0.42 mL, 3.19 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım 20 dak. süreyle 0 °C'de karıştırıldı, ve OS'a ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra yavaşça soğutulmuş doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisinin üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, heptan ila AcOEt ila AcOEt/MeOH 9:1) ve SFC (kolon: 2- etilpiridin 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 11 dak. boyunca isokratik %6 MeOH/CO₂; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonuçta başlık bileşiği (42 mg) bej rengi bir katı madde halinde elde edildi. UPLC-MS: MS 379.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.10 - 1.19 (m, 3 H); 1.46 - 1.64 (m, 1 H); 1.88 - 2.09 (m, 1 H); 2.47 (m, 2 H); 2.51 - 2.79 (m, 4 H); 2.95 (t, J=5.28 Hz, 2 H); 3.73 (t, J=6.06 Hz, 2 H); 4.22 (br. s., 2 H); 7.07 (s, 1 H); 7.33 - 7.48 (m, 2 H); 7.58 - 7.67 (m, 1 H); 7.95 (d, J=8.21 Hz, 1 H); 8.13 (s, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 113** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

Örnek 114: 2-(4-etil-1 H-imidazol-1-il)-9-(3-florooksetan-3-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 381.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.73 dak.



Örnek 115: 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(1 -hidroksietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: **9-asetil-2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. 115-1.** DCE (4 mL) içerisinde karışım halindeki 9-asetil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-2,5-dion [örnek 100-1] (128 mg, 0.47 mmol)

5 POCl₃ (0.053 mL, 0.57 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve 1 saat süreyle 110 °C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı ve daha sonra soğutulmuş H₂O üzerine döküldü. Karışım DCM ile ekstre edildi ve birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı DCE içerisine alındı (4 mL) ve 4-etil-1H-imidazol (182 mg, 1.89 mmol) eklendi. Karışım 1 saat süreyle

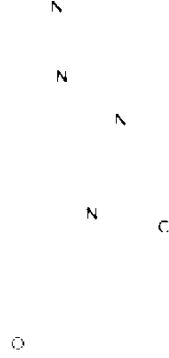
10 110 °C'ye ısıtıldı, daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı ve bir doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisinin üzerine döküldü. Karışım DCM ile ekstre edildi ve birleştirilen organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi, sonuçta başlık bileşiği (210 mg) elde edildi ve olduğu gibi bir sonraki adımda kullanıldı. UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.71 dak.

Adım 2: **ras-2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(1 -hidroksietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 115.** MeOH (20 mL) içerisindeki 9-asetil-2-(4- etil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (210 mg, 0.36 mmol) çözeltisi NaBH₃CN (23 mg, 0.36 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 10 dak. süreyle OS'da karıştırıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi ve elde edilen kalıntı DCM içerisine alındı ve H₂O ile yıkandı. Organik katman daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi (SiO₂, heptan ila AcOEt ila AcOEt/MeOH 85:15) ve preparatif TLC (SiO₂, DCM/MeOH 95:5) yoluyla saflaştırma sonucunda başlık bileşiği elde edildi (6 mg). UPLC-MS: MS 351.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.65 dak. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 1.16 -

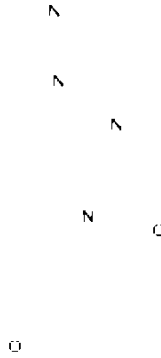
20 1.27 (m, 3 H); 1.44 (d, J=6.26 Hz, 3 H); 2.58 (q, J=7.56 Hz, 2 H); 2.97 - 3.17 (m, 2 H); 3.80 (m, 1 H); 3.88 - 4.00 (m, 2 H); 4.31 -4.36 (m, 2 H); 5.14 (d, J=6.65 Hz, 1 H); 6.95 (s, 1 H); 7.34 (s, 1 H); 7.37 - 7.49 (m, 1 H); 7.67 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.77 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 8.11 (s, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 115** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

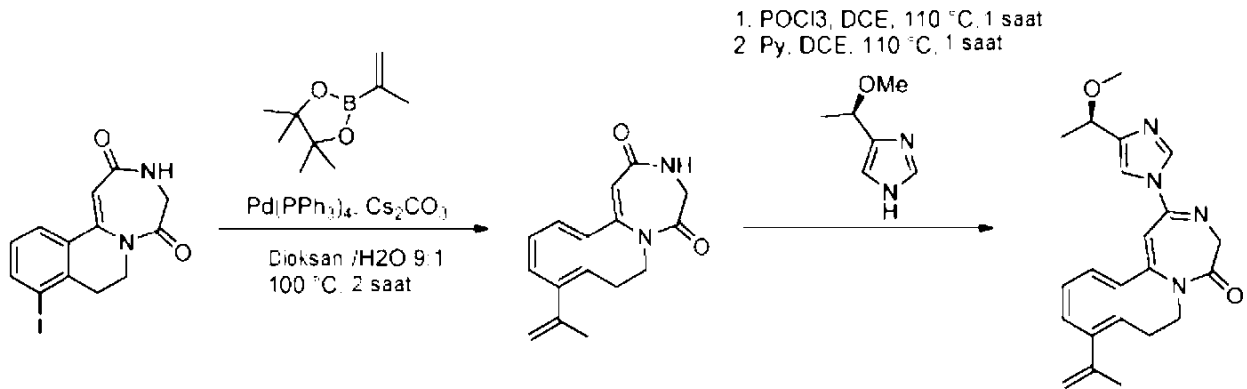
- 5 **Örnek 116: 9-asetil-2-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 335.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.63 dak.**



- Örnek 117: 9-asetil-2-(4-siklobütil-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 375.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.83 dak.**



- 10 **Örnek 118: (R)-2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(prop-1 -en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.**

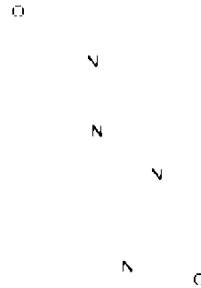


Adım 1: **9-(prop-1-en-2-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion. 118-1.** Dioksan/H₂O (9:1, 20 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (750 mg, 2.12 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioksaborolan (712 mg, 4.24 mmol) Cs₂CO₃ (1.72 g, 5.29 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (122 mg, 0.11 mmol) bir mikrodalga reaktörü içerisinde 2 saat süreyle 100 °C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra vakum altında konsantre edildi ve kalıntı flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO₂, heptan ila AcOEt ila AcOEt/MeOH 85:15) sonuçta başlık bileşiği elde edildi (550 mg). UPLC-MS: MS 269.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.83 dak.

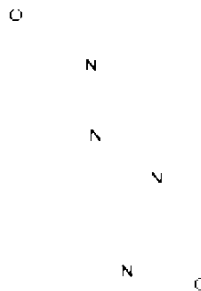
Adım 2: **(R)-2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(prop-1 -en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 118.** DCE (20 mL) içerisindeki 9-(prop-1-en-2-il)- 3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (275 mg, 1.03 mmol) çözeltisi POCl₃ (0.29 mL, 3.07 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 1 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, DCM ile seyreltildi ve H₂O ile yıkandı. Organik faz daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı DCE içersine alındı (20 mL) ve (R)-4-(1-metoksietil)-1 H-imidazol (200 mg, 1.59 mmol) ve piridin (0.17 mL, 2.05 mmol) daha sonra eklendi. Karışım 1 saat süreyle 110 °C'ye ısıtıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, DCM ile seyreltildi ve H₂O ile yıkandı. Organik katman daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi (SiO₂, heptan ila AcOEt ila AcOEt/MeOH 85:15) ve SFC (kolon: 4- etilpiridin 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 1 dak. boyunca %6 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %6 MeOH/CO₂'den %11 MeOH/CO₂'ye; daha sonra 1 dak. sürede %11 MeOH/CO₂'den %50 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) yoluyla saflaştırma sonucunda başlık bileşiği elde edildi (60 mg). UPLC- MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.02 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.35 (d, J= 5.87 Hz, 3 H); 2.01 (s, 3 H); 2.90 (t, J=5.87 Hz, 2 H); 3.14 (s, 3 H); 3.75 (t, J=6.06 Hz, 2 H); 4.16 - 4.33 (m, 3H); 4.85 (s, 1 H); 5.29 (s, 1 H); 7.12 (s, 1 H); 7.27 - 7.40 (m, 2 H); 7.57 (s, 1 H); 7.90 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 8.18 (s, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 118** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

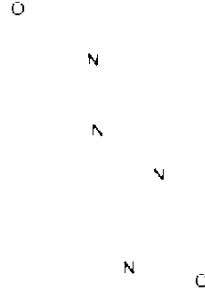
Örnek 119: (S)-2-(4-(1 -metoksietil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.01 dak.



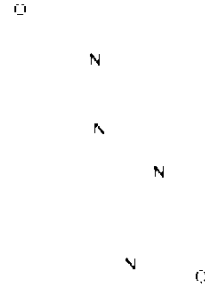
5 **Örnek 120:** 9-(siklopent-1-en-1-il)-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 389.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.05 dak.



10 **Örnek 121:** 2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 363.0 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.93 dak.

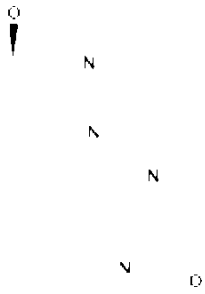


Örnek 122: (S)-9-siklopropil-2-(4-(1-metoksietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak.

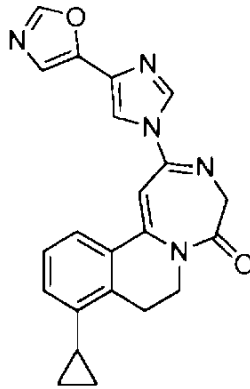


5

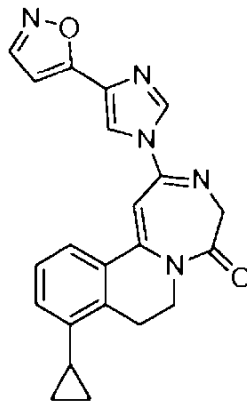
Örnek 123: (R)-9-siklopropil-2-(4-(1-metoksietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.96 dak. İyodo-[0]-ara ürün yerine bromo-[0]-ara ürün ile yola çıkarak



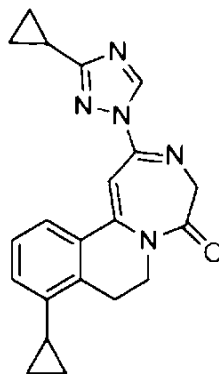
Örnek 123a: 9-siklopropil-2-(4-(oksazol-5-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 386.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.99 dak.



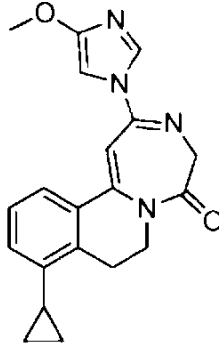
5 Örnek 123b: 9-siklopropil-2-(4-(isoksazol-5-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 386.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.04 dak.



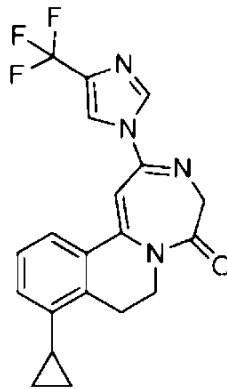
10 Örnek 123c: 9-siklopropil-2-(3-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 360.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.13 dak.



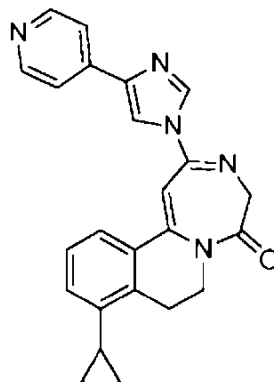
Örnek 123d: 9-siklopropil-2-(4-metoksi-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.99 dak.



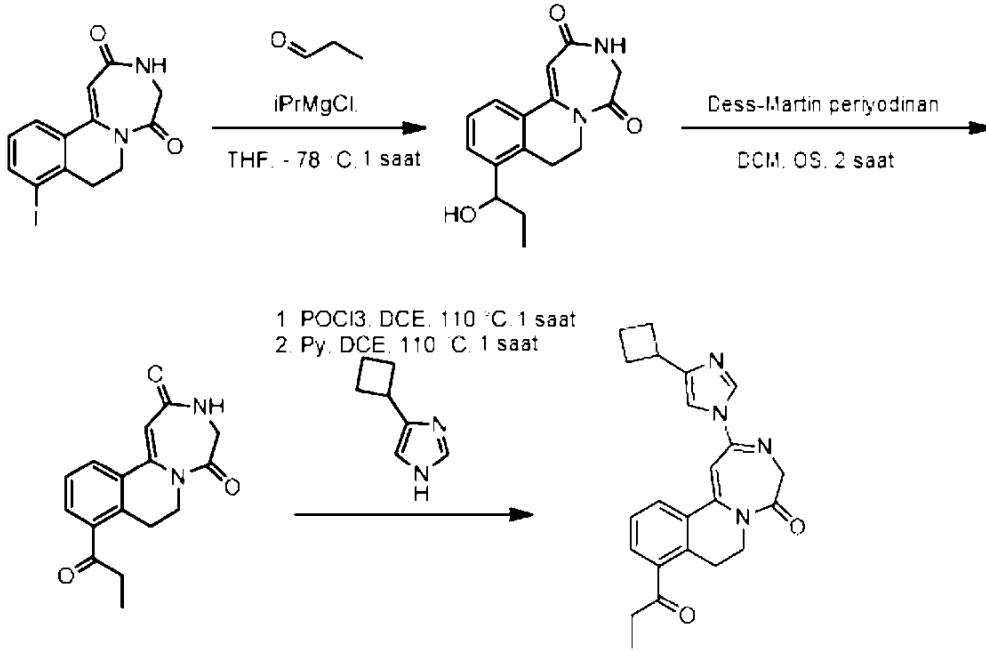
5 Örnek 123e: 9-siklopropil-2-(4-(triflorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 387.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.16 dak.



10 Örnek 123f: 9-siklopropil-2-(4-(piridin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 396.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.87 dak.



Örnek 124: 2-(4-siklobütil-1H-imidazol-1-il)-9-propionil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



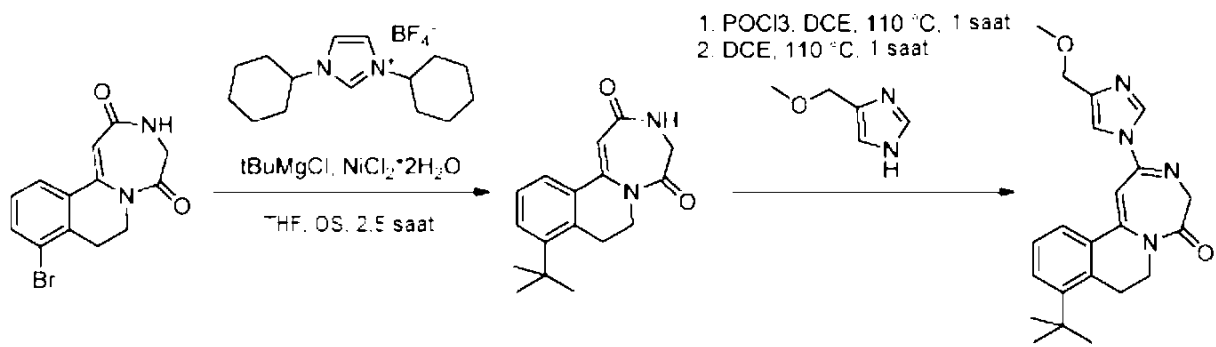
Adım 1: **ras-9-(1 -hidroksipropil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-2,5- dion. 124-1.** Kuru THF (150 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5- dion (2.2 g, 6.21 mmol) Ar altında $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutuldu, ve THF içerisinde 2M $i\text{PrMgCl}$ çözeltisi (18.6 mL, 37.3 mmol) damla damla eklendi. Karışım 30 dak. süreyle $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de karıştırıldı ve propionaldehid (3.61 g, 62.1 mmol) daha sonra eklendi. Karışım 30 dak. daha $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de karıştırıldı ve daha sonra gece boyunca OS'a ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı doymuş sulu NH_4Cl çözeltisinin üzerine döküldü ve AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar daha sonra Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flaş kromatografi yoluyla saflaştırıldı (SiO_2 , heptan ile AcOEt/MeOH 9:1) sonuçta başlık bileşiği elde edildi (231 mg). UPLC-MS: MS 287.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC t.s. 0.59 dak.

Adım 2: **9-propionil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion.124-2.** DCM (40 mL) içerisindeki 9-(1-hidroksipropil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-2,5- dion (231 mg, 0.78 mmol) çözeltisi Dess-Martin periyodinan (365 mg, 0.86 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 2 saat süreyle OS'da karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra bir doymuş sulu NaHCO_3 çözeltisinin üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar daha sonra Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO_2 , AcOEt/MeOH 95:5) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (225 mg). UPLC-MS: MS 285.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC t.s. 0.68 dak.

Adım 3: **2-(4-siklobütil-1H-imidazol-1-il)-9-propionil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 124.** DCE (20 mL) içerisindeki 9-propionil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (225 mg, 0.77 mmol) çözeltisi POCl₃ (0.22 mL, 2.30 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 1 saat süreyle 110 °C'ye ısıtıldı.

5 Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, DCM ile seyreltildi ve H₂O ile yıkandı. Organik faz daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı DCE içerisine alındı (20 mL) ve 4-siklobütil-1H-imidazol (188 mg, 1.54 mmol) ve piridin (0.12 mL, 1.54 mmol) daha sonra eklendi. Karışım 1 saat süreyle 110 °C'ye ısıtıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, H₂O
10 üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Organik katman daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, heptan ila AcOEt ila AcOEt/MeOH 85:15) ve SFC (kolon: 2-etilpiridin 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 1 dak. boyunca %7 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %7 MeOH/CO₂'den %12 MeOH/CO₂'ye; daha sonra 1 dak. sürede %12 MeOH/CO₂'den
15 %50 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (36 mg). UPLC-MS: MS 389.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.95 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.06 (t, J= 7.23 Hz, 3 H); 1.55 - 1.90 (m, 2 H); 1.99 - 2.27 (m, 4 H); 2.91 - 3.05 (m, 4 H); 3.36 (m, 1 H); 3.70 (t, J=6.06Hz, 2 H); 4.22 (s, 2 H); 7.10 (s, 1 H); 7.41 (s, 1 H); 7.49 (t, J=8.02 Hz, 1 H); 7.88 (d, J=7.43Hz, 1 H); 8.05-8.20 (m, 2 H).

20 **Örnek 125: 9-(tert-bütil)-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.**



Adım 1: **9-(tert-bütil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-2,5-dion.125-1.** THF (80 mL) içerisinde karışım halindeki 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-
25 [1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (2.0 g, 6.51 mmol), NiCl₂·2H₂O (0.43 g, 2.60 mmol) ve disikloheksilimidazolyum tetrafloroborat (0.83 g, 2.60 mmol) - 20 °C 'ye soğutuldu ve daha sonra damla damla 1M tBuMgCl çözeltisi (39.0 mL, 39.0 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım yavaşça OS'a ısınmaya bırakıldı, daha sonra to bir doymuş

sulu NH₄Cl çözeltisinin üzerine döküldü ve AcOEt ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, heptan ila AcOEt ila AcOEt/MeOH 95:5) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (370 mg). UPLC-MS: MS 285.2 (M+H⁺); UPLC t.s.

5 0.91 dak.

Adım 2: **9-(tert-bütil)-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-**

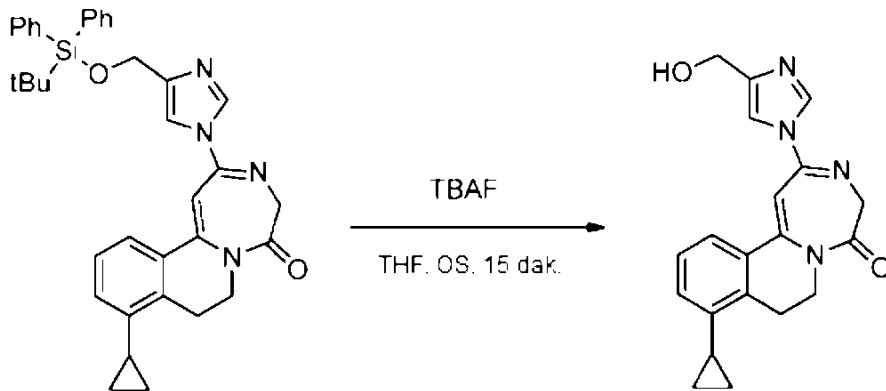
[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 125. DCE (20 mL) içerisindeki (tert-

bütil)- 3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (370 mg, 1.30 mmol) çözeltisi POCl₃ (0.24 mL, 2.60 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 1 saat süreyle 110

10 °C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, DCM ile seyreltildi ve H₂O ile yıkandı. Organik faz daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Elde edilen kalıntı DCE içerisinde alındı (20 mL) ve 4-(metoksimetil)-1H-imidazol (438 mg, 3.90 mmol) daha sonra eklendi. Karışım 1 saat süreyle 110 °C'ye ısıtıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, DCM ile seyreltildi ve H₂O ile yıkandı.

15 Organik katman daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi (SiO₂, heptan ila AcOEt ila AcOEt/MeOH 85:15) ve SFC (kolon: PPU 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 11 dak. boyunca isokratik %5 MeOH/CO₂; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) yoluyla saflaştırma sonucunda başlık bileşiği elde edildi (83 mg). UPLC-MS: MS 379.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 20 1.04 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (s, 9 H); 3.10 - 3.20 (m, 2 H); 3.22 (br s, 3 H); 3.63 (m, 2 H); 4.25 (m, 4 H); 6.86 (d, J=1.96 Hz, 1 H); 7.31 (s, 1 H); 7.49 (d, J=8.21Hz, 1 H); 7.54 - 7.69 (m, 2 H); 8.17 (d, J=1.56 Hz, 1 H).

Örnek 126: 9-siklopropil-2-(4-((triflorometoksi)metil)-1H-imidazol-1-il)-7,8- dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



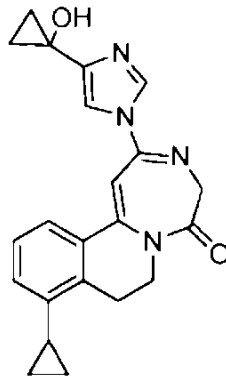
25

THF (15 mL) içerisindeki 2-(4-(((tert-bütildifenilsilil)oksi)metil)-1 H-imidazol-1-il)-9-siklopropil-7,8- dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (130 mg, 0.21 mmol,

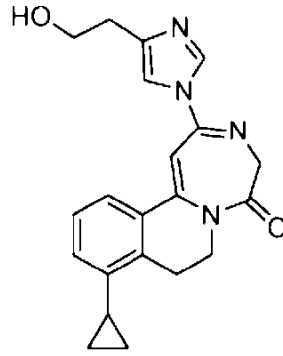
örnek 118'e benzer şekilde elde edilebilir) çözeltisi THF içerisindeki TBAF çözeltisi (0.25 mL, 0.25 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 15 dak. süreyle OS'da karıştırıldı. Daha sonra DCM ve H₂O ile seyreltildi. Sulu faz DCM ile iki kez ekstre edildi ve birleştirilen organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün SFC yoluyla saflaştırıldı (kolon: PPU 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 11 dak. sürede %13-18 MeOH/CO₂; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) ve Et₂O içerisinde kristalize edildi, sonuçta başlık bileşiği bir katı madde halinde elde edildi (28 mg). UPLC-MS: MS 349.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.82 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0.54-0.75 (m, 2H); 0.89-1.04 (m, 2H); 1.90-2.11 (m, 1H); 2.96-3.20 (m, 2H); 3.80-3.98 (m, 2H); 4.29-4.46 (br s, 2H); 4.55 (s, 2H); 7.08-7.27 (m, 2H); 7.27-7.41 (m, 1H); 7.79-7.90 (m, 1H); 8.05 (br s, 1H); 9.65 (br s, 1H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 126** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

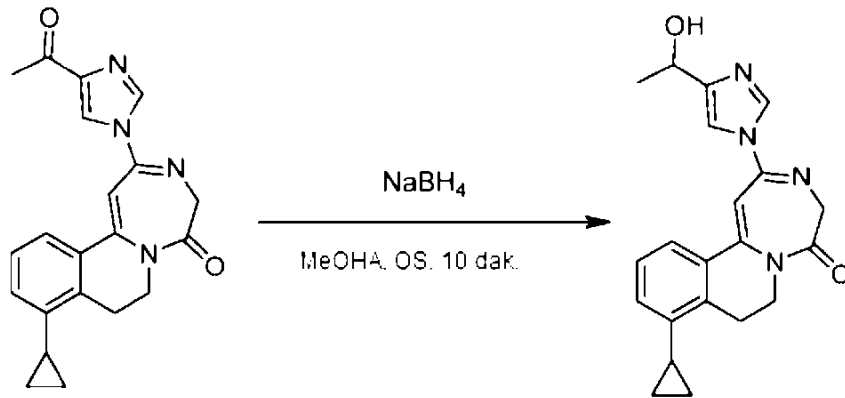
Örnek 127: 9-siklopropil-2-(4-(1-hidroksisiklopropil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 375.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.90 dak.



Örnek 128: 9-siklopropil-2-(4-(2-hidroksietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 363.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.81 dak.



Örnek 129: 9-siklopropil-2-(4-(1-hidroksietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



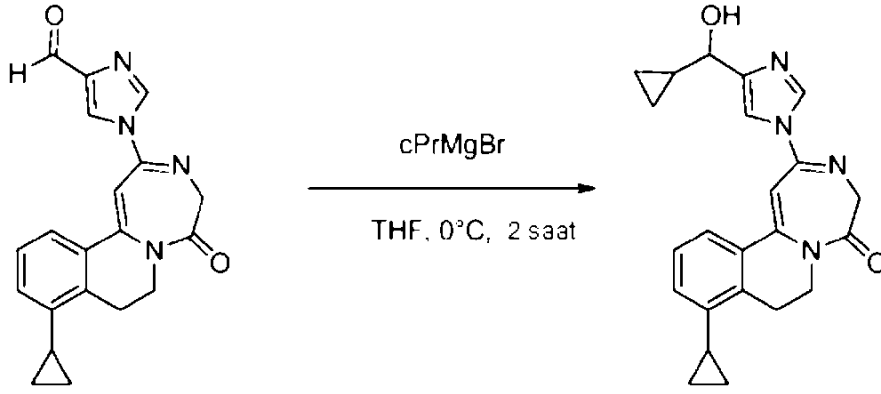
5 MeOH (8 mL) içerisindeki 2-(4-asetil-1H-imidazol-1-il)-9-siklopropil-7,8-dihidro[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (202 mg, 0.35 mmol, örnek 118'e benzer şekilde hazırlanabilir) çözeltisi NaBH₄ (27 mg, 0.71 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 10 dak. süreyle OS'da karıştırıldı. Daha sonra karışım DCM ve H₂O ile seyreltildi, ve sulu faz DCM ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde

10 kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün SFC yoluyla saflaştırıldı (kolon: PPU 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 14 dak. sürede %12-17 MeOH/CO₂; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) ve Et₂O içerisinde kristalizasyon sonucunda başlık bileşiği bir katı madde halinde elde edildi (41 mg). UPLC-MS: MS 363.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.86 dak. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)- δ ppm 0.55-0.71 (m, 2H); 0.88-1.02 (m, 2H); 1.35 (d, J=6.40 Hz, 3H); 1.87-2.05 (m, 1H); 2.99-3.17 (m, 2H); 3.79- 3.97 (m, 2H); 4.17-4.31 (m, 2H); 4.55-4.71 (m, 1H); 5.01 (d, J=4.89 Hz, 1H); 7.09-7.25 (m, 2H); 7.25-7.39 (m, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.84-7.98 (m, 1H); 8.16 (br s, 1H).

15

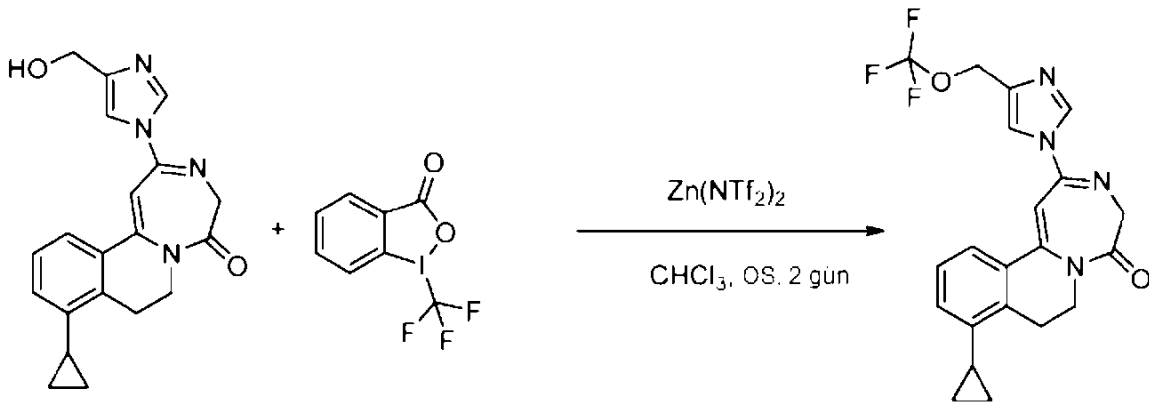
Referans Örneği 130: 9-siklopropil-2-(4-(siklopropil(hidroksi)metil)-1H-imidazol- 1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.

20



THF (35 mL) içerisindeki 1 -(9-siklopropil-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -
a]isokuinolin-2-il)- 1H-imidazol-4-karbaldehid (230 mg, 0.66 mmol, örnek 118'e benzer
şekilde elde edilebilir) çözeltisi 0 °C'ye soğutuldu ve daha sonra damla damla THF
içerisindeki cPrMgBr çözeltisi (1.39 mL, 0.70 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım 0
°C'de 1 saat süreyle karıştırıldı, ve bir sulu doymuş NH₄Cl çözeltisi daha sonra eklendi.
Karışım AcOEt ile ekstre edildi, ve birleştirilen organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde
kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma
(SiO₂, AcOEt:MeOH 100:0 ila 90:10) ve AcOEt içerisinde kristalizasyon sonucunda
başlık bileşiği elde edildi (66 mg). UPLC-MS: MS 389.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.92 dak. ¹H
NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0.21-0.46 (m, 4H); 0.58-0.70 (m, 2H); 0.91-1.00 (m,
2H); 1.08- 1.25 (m, 1H); 1.91-2.04 (m, 1H); 3.01-3.17 (m, 2H); 3.88 (br s, 2H); 3.93-4.03
(m, 1H); 4.24 (br s, 2H); 4.96 (d, J=5.27 Hz, 1H); 7.12-7.25 (m, 2H); 7.25-7.35 (m, 1H);
7.49 (s, 1H); 7.91 (d, J=8.03 Hz, 1H); 8.17 (s, 1H).

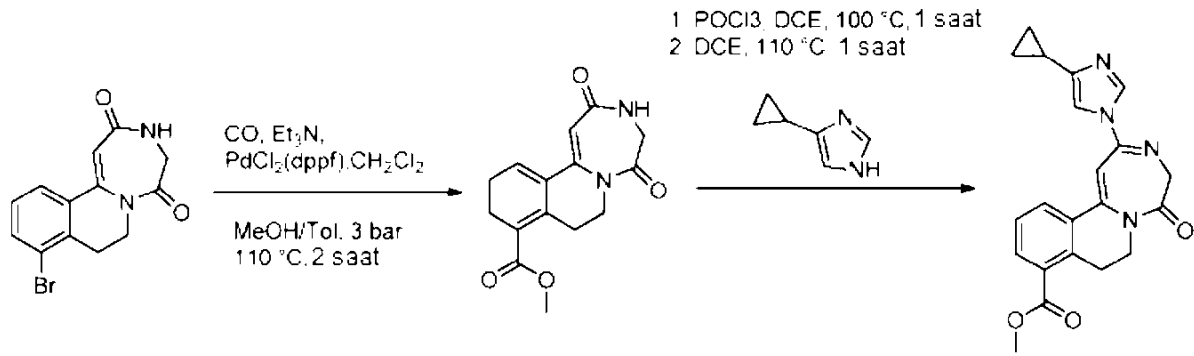
**Referans Örneği 131: 9-siklopropil-2-(4-((triflorometoksi)metil)-1H-imidazol-1-il)-
7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.**



Ar altında CHCl₃ (50 mL) içerisindeki 9-siklopropil-2-(4-(hidroksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-
7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (135 mg, 0.38 mmol) çözeltisi 3,3-
Dimetil-1-(triflorometil)-1,2-benzoyodoksol (245 mg, 0.78 mmol) ve Zn(NTf₂)₂ (242 mg,

0.39 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım 16 saat süreyle OS'da karıştırıldı, ve daha sonra yeniden 3,3-Dimetil-1-(triflorometil)-1,2-benziodoksol (245 mg, 0.78 mmol) ve Zn(NTf₂)₂ (242 mg, 0.39 mmol) ile işleme tabi tutuldu. 24 saat sonra, karışım H₂O üzerine döküldü ve DCM ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün flaş kromatografi (SiO₂, DCM/MeOH 100:0 ila 95:5) ve SFC (kolon: PPU 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 11 dak. boyunca isokratik %20 MeOH/CO₂; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) yoluyla saflaştırıldı, sonuçta başlık bileşiği elde edildi (3 mg). UPLC-MS: MS 417.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.15 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0.56-0.71 (m, 2H); 0.93-1.05 (m, 2H); 1.91-2.04 (m, 1H); 3.14-3.20 (m, 2H); 3.89-4.01 (m, 2H); 4.34 (br s, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.03 (s, 1H); 7.18-7.26 (m, 1H); 7.26- 7.34 (m, 1H); 7.69-7.85 (m, 2H); 8.25 (s, 1H).

Örnek 132: metil 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-9-karboksilat.

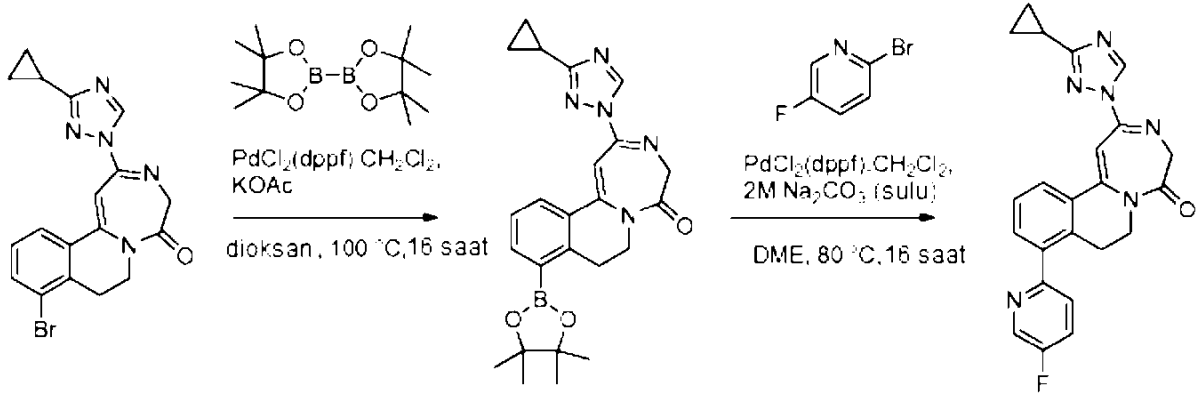


Adım 1: metil 2,5-diokso-2,3,4,5,7,8-hekzahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-9-karboksilat. 132-1. MeOH/toluen (30 mL, 1:1) içerisindeki 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-2,5-dion (600 mg, 1.95 mmol), PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (319 mg, 0.39 mmol) ve Et₃N (1,4 mL, 9.77 mmol) çözeltisinden gazı CO geçirildi, ve daha sonra OS'da CO atmosferi (3.0 bar) altına koyuldu. Karışım daha sonra 2 saat süreyle karıştırıldı ve 110 °C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra Celite üzerinde filtre edildi ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, AcOEt/MeOH 100:0 ila 90:10) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (255 mg). UPLC-MS: MS 287.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.65 dak.

Adım 2: metil 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-5-okso-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-9-karboksilat. Örnek 132. DCE (20 mL) içerisindeki metil 2,5- diokso-2,3,4,5,7,8-hekzahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-9-karboksilat (225

mg, 0.79 mmol) çözeltisi POCl₃ (0.37 mL, 3.93 mmol) ile işleme tabi tutuldu ve karışım 1 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Karışım daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, ve daha sonra vakum altında konsantre edildi, ve toluen ile azeotropik şekilde kurutuldu. Elde edilen kalıntı DCE içerisine alındı (40 mL) ve 4-siklopropil-1 H-imidazol (261 mg, 2.41 mmol) eklendi. Karışım 1 saat süreyle 100 °C 'ye ısıtıldı ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı, DCM ile seyreltildi ve bir doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı. Organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi ile saflaştırma (SiO₂, AcOEt/MeOH 100:0 ila 90:10) ve Et₂O/petrol eterinden kristalizasyon sonucunda başlık bileşiği elde edildi (116 mg). UPLC- MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.88 dak. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)-. δ ppm 0.54-0.73 (m, 2H); 0.73-0.88 (m, 2H); 1.74-1.89 (m, 1H); 3.25 (br s, 2H); 3.67-3.82 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.25 (br s, 2H); 7.13 (s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.48-7.57 (m, 1H); 7.96 (d, J=7.65 Hz, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.19 (d, J=7.91, 1H).

Örnek 133: 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(5-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: **2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan- 2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. 133-3.** Dioksan (3 mL) içerisindeki 9- bromo-2-(3-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on (120 mg, 0.30 mmol), bis pinakol ester (153 mg, 0.60 mmol) ve KOAc (89 mg, 0.90 mmol) çözeltisi PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (37 mg, 0.045 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım N₂ altında 100 °C'de 90 dak. süreyle karıştırıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı. Karışım Hyfloüzerinde filtre edildi, ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Flaş kromatografi yoluyla saflaştırma (SiO₂, AcOEt/heptan 88:12 ila 100:0) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (97 mg). UPLC-MS: MS 446.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.27 dak.

Adım 2: **2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(5-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]**

diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 133. DME (2.1 mL) içerisindeki 2-(3-

siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-7,8-

dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (95 mg, 0.21 mmol), 2-bromo-5-

floropiridin (79 mg, 0.45 mmol) ve PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (17 mg, 0.021 mmol)

süspansiyonu 2M sulu Na₂CO₃ (0.5 mL, 1.06 mmol) çözeltisi ile işleme tabi tutuldu.

Karışım 13 saat süreyle 80 °C'ye ısıtıldı, OS'a soğumaya bırakıldı ve H₂O üzerine

döküldü. Karışım DCM ile ekstre edildi ve birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile

yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. SFC

yoluyla saflaştırma (Kolon: Silika 5 µm, 250 x 30 mm, Princeton; 20 dak. boyunca isokratik

%5 MeOH/CO₂; debi 100 mL/dak) sonucunda başlık bileşiği elde edildi (19 mg). UPLC-

MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.02 dak. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)- δ ppm 0.71-

0.90 (m, 2H); 0.90-1.00 (m, 2H); 1.91-2.09 (m, 1H); 2.91-3.09 (m, 2H); 3.73 (t, J=6.24 Hz,

2H); 4.33 (s, 2H); 7.06 (s, 1H); 7.40-7.56 (m, 1H); 7.66 (d, J=7.70 Hz, 1H); 7.73 (dd,

J=8.71, 4.68 Hz, 1H); 7.83-8.01 (m, 2H); 8.73 (d, J=2.75 Hz, 1H); 9.03 (s, 1H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 133** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen

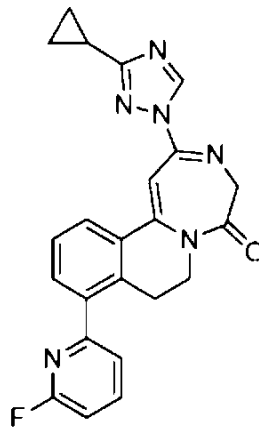
uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak,

aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

Örnek 134: 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(6-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-

[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC t.s.

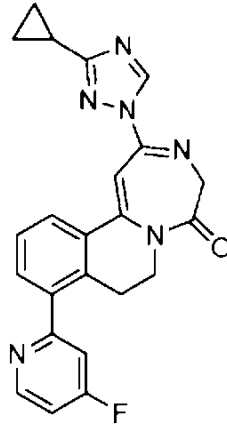
1.05 dak.



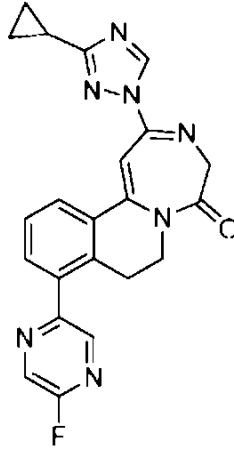
Örnek 135: 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(4-floropiridin-2-il)-7,8-dihidro-

[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC t.s.

1.00 dak.

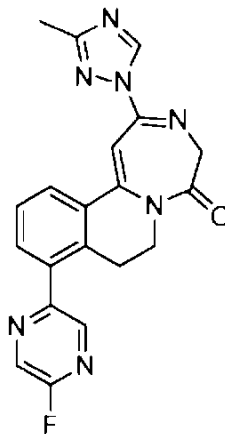


Örnek 136: 2-(3-siklopropil-1 H-1,2,4-triazol-1 -il)-9-(5-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 416.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.99 dak.

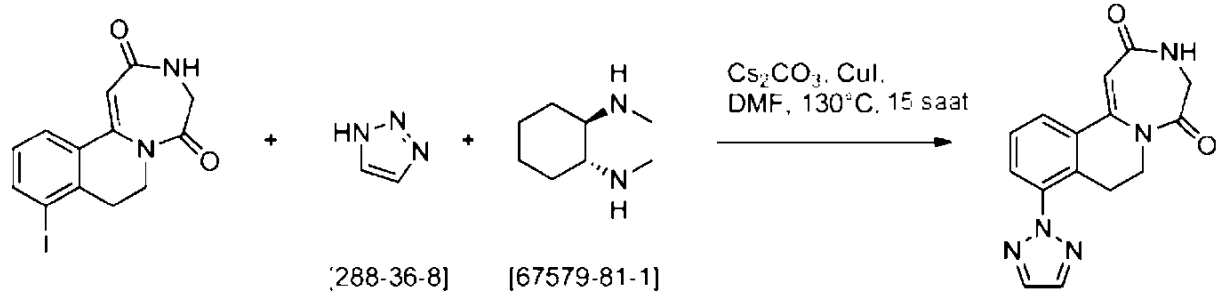


5

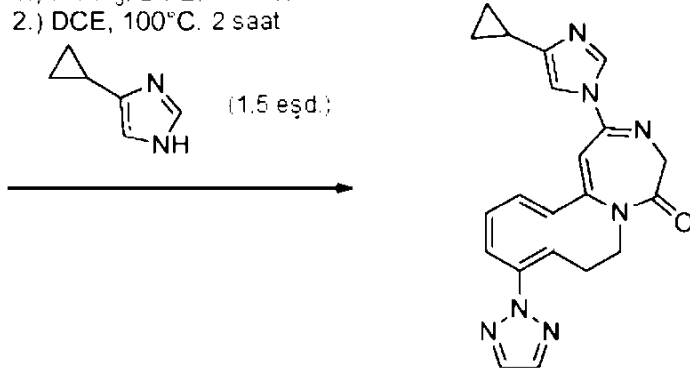
Örnek 137: 9-(5-floropirazin-2-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 390.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.87 dak.



10 **Örnek 138:** 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



1.) POCl₃, DCE, 100°C, 35 dak.
2.) DCE, 100°C, 2 saat



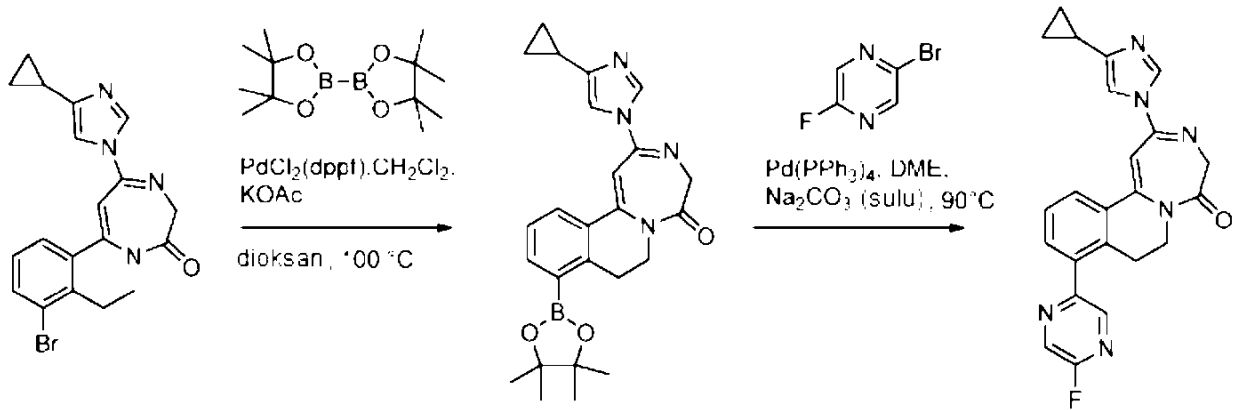
Adım 1: **9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5- dion. 136-1.** DMF (6 mL) içerisinde karışım halindeki 9-iyodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5- dion (600 mg, 1.69 mmol), 1H-1,2,3-triazol (421 mg, 6.10 mmol), trans-N,N- dimetilsiklohekzan-1,2-diamin (87 mg, 0.61 mmol), sezyum karbonat (1987 mg, 6.10 mmol) ve CuI (323 mg, 1.69 mmol) 5 saat süreyle mikrodalga içerisinde Ar altında 130°C'de ısıtıldı. Karışım OS'a soğutuldu, su eklendi ve karışım CH₂Cl₂ (2x) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar sodyum sülfat ile kurutuldu ve düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 4 dak. boyunca DCM, daha sonra 26 dak. sürede DCM içerisinde %0 MeOH'tan DCM içerisinde %5 MeOH'a, ardından 5 dak. boyunca DCM içerisinde %5 MeOH) sonuçta başlık bileşiği sarı renkli bir yağ halinde elde edildi (97 mg). UPLC-MS: MS 296.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.63 dak.

Adım 2: **2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 136.** Karıştırılan 1,2-dikloroetan (3 mL) içerisindeki 9-(2H- 1,2,3-triazol-2-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (97 mg, 0.328 mmol) çözeltisine OS'da POCl₃ (0.061 mL, 0.657 mmol) eklendi ve oluşan süspansiyon 35 dak. süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. POCl₃'ü

tamamen uzaklaştırmak için kalıntı toluen içerisine alındı ve solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı güçlü vakum altında OS'da kurutuldu.

Oluşan ham kloro ara ürünü 1,2-dikloroetan içerisinde çözündürüldü (3 mL), 4-siklopropil-1H-imidazol (107 mg, 0.985 mmol) eklendi ve karışım 2 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve DCM ile seyreltildi. Doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 3 dak. boyunca saf DCM, daha sonra 14 dak. sürede DCM içerisinde %0 MeOH'tan DCM içerisinde %5 MeOH'a, 3 dak. boyunca DCM içerisinde %5 MeOH) sonuçta sarı renkli bir köpük elde edildi. SFC yoluyla saflaştırma (kolon: 2-etilpiridin 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 1 dak. boyunca 8% MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %8 MeOH/CO₂'den %13 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonucunda başlık bileşiği hafifçe sarı renkli bir köpük halinde elde edildi (21 mg). UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.86 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.58 - 0.70 (m, 2 H), 0.74 - 0.82 (m, 2 H), 1.74 - 1.86 (m, 1 H), 2.91 (t, J=5.75 Hz, 2 H), 3.75 (t, J=5.87 Hz, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.76 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.14 - 8.21 (m, 3 H).

Örnek 139: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(5-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on.



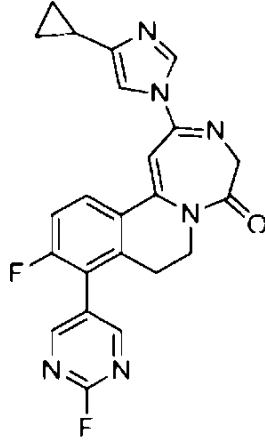
Adım 1: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. 137-1. Dioksan (8 mL) içerisindeki 9-bromo-2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -a]isokuinolin-5(4H)-on (500 mg, 1.259 mmol), bis pinakol ester (484 mg, 1.888 mmol) ve

KOAc (371 mg, 3.78 mmol) çözeltisi PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (103 mg, 0.126 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım N₂ altında 100 °C'de 90 dak. süreyle karıştırıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı. Karışım Hyflo üzerinde filtre edildi, ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 2 dak. boyunca heptan içerisinde %10 EtOAc, daha sonra 13 dak. sürede heptan içerisinde %10 EtOAc'den heptan içerisinde %75 EtOAc'ye, 3 dak. boyunca heptan içerisinde %75 EtOAc) sonuçta başlık bileşiği elde edildi (232 mg). UPLC-MS: MS 445.4 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.18 dak.

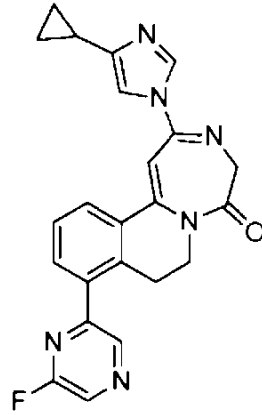
Adım 2: 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(5-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 137. DME (2.8 mL) içerisindeki 2-(4-siklopropil-1 H-imidazol-1-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (100 mg, 0.225 mmol), 2-bromo-5-floropirazin (90 mg, 0.51 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0.034 mmol) süspansiyonu 2M sulu Na₂CO₃ çözeltisi (0.6 mL, 1.12 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım 2 saat süreyle 90 °C'ye ısıtıldı, OS'a soğumaya bırakıldı ve H₂O üzerine döküldü. Karışım DCM ile ekstre edildi ve birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 2 dak. boyunca heptan içerisinde %25 EtOAc, daha sonra 10 dak. sürede heptan içerisinde %25 EtOAc'den heptan içerisinde %100 EtOAc'ye, 5 dak. boyunca heptan içerisinde %100 EtOAc), elde edilen katı madde dietil eterden kristalize edildi ve sonuçta başlık bileşiği elde edildi (57 mg). UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.92 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.59 - 0.69 (m, 2 H), 0.72 - 0.82 (m, 2 H), 1.75 - 1.86 (m, 1 H), 2.97 (t, J=5.62 Hz, 2 H), 3.70 (t, *7=6.11 Hz, 2 H), 4.24 (br. s., 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.54 (t, J=7.82 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 8.01 - 8.16 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.83 (d, J=8.31 Hz, 1 H).

Yukarıda tarif edilen **Örnek 139** prosedürü takip edilerek ve meslek adamlarınca bilinen uygun reaksiyon ajanları, başlangıç malzemeleri ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak, aşağıdaki buluş bileşikleri hazırlandı:

Referans Örneği 140 (hazırlanış 17a'da tarif edilen öncüden): 9-siklopropil-2-(4- (1-florosiklopropil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 - a][2,6]naftiridin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 433.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.91 dak.

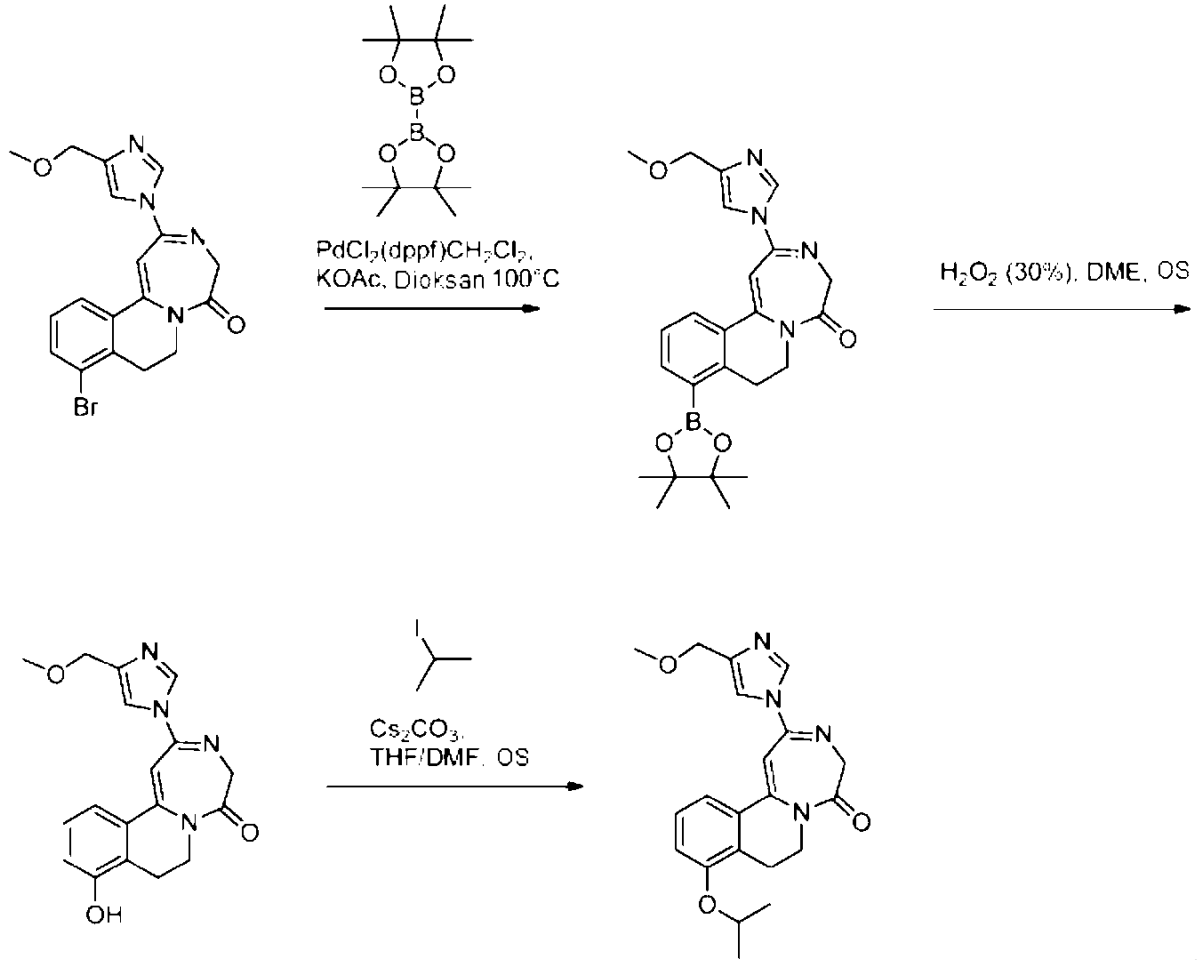


Örnek 141 (hazırlanış 17' de tarif edilen öncüden): 2-(4-siklopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-floropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.89 dak.



5

Örnek 142: 9-isopropoksi-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: **2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. 142-1.**

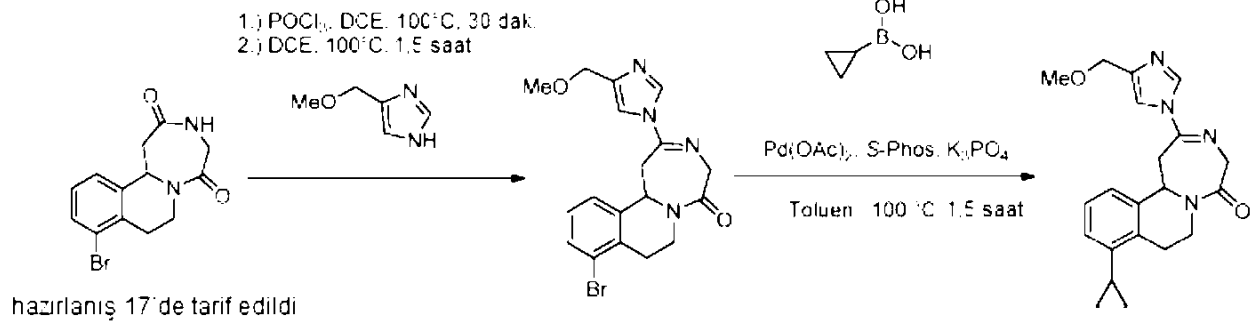
Dioksan (5.3 mL) içerisindeki 9-bromo-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1- a]isokuinolin-5(4H)-on (369 mg, 0.92 mmol), bis pinakol ester (354 mg, 1.38 mmol) ve KOAc (271 mg, 2.76 mmol) çözeltisi PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (75 mg, 0.092 mmol) ile işleme tabi tutuldu. Karışım 5 saat süreyle N₂ altında 100 °C'de karıştırıldı, ve daha sonra OS'a soğumaya bırakıldı. Karışım Hyflo üzerinde filtre edildi, ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 3 dak.3 dak. boyunca DCM içerisinde %1 MeOH, daha sonra 27 dak. sürede DCM içerisinde %1 MeOH'tan DCM içerisinde %5 MeOH'a, 5 dak. boyunca DCM içerisinde %5 MeOH) sonuçta başlık bileşiği elde edildi (418 mg). UPLC-MS: MS 449.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 1.10 dak.

Adım 2: **9-hidroksi-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 142-2.** 2-(4-(metoksimetil)-1 H- imidazol-1-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (413 mg, 0.737 mmol) OS'da DME (10 mL) içerisinde

çözündürüldü ve hidrojen peroksit (%30, 3.40 mL, 33.3 mmol) eklendi. Karışım gece boyunca karıştırıldı ve oluşan kristaller filtre edildi (62 mg). UPLC-MS: MS 339.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.63 dak.

Adım 3: **9-isopropoksi-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1 -il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 142.** Karıştırılan THF (1 mL) ve DMF (0.35 mL) içerisindeki 9- hidroksi-2-(4-(metoksimetil)-1 H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin- 5(4H)-on (50 mg, 0.148 mmol) ve sezyum karbonat (120 mg, 0.369 mmol) süspansiyonuna isopropil iyodür (55 mg, 0.325 mmol) eklendi. Karışım 17 saat süreyle OS'da karıştırıldı ve H₂O üzerine döküldü. Karışım DCM ile ekstre edildi ve birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün SFC (kolon: PPU 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 20 dak. boyunca isokratik %5 MeOH/CO₂; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) yoluyla saflaştırıldı. Kalıntı dietil eterden kristalize edildi ve başlık bileşiği beyaz renkli kristaller halinde elde edildi (27 mg). UPLC-MS: MS 381.2 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.98 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (d, *7=6.11 Hz, 6 H), 2.80 (t, *7=6.11 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.82 (br. s., 2 H), 4.22 (br. s., 2 H), 4.27 (s, 2 H), 4.64 (dt, J=12.04, 6.08 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31 (t, J=8.19 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.66 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H).

Örnek 143: 9-siklopropil-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-1,7,8,12b-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on.



Adım 1: **9-bromo-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-1,7,8,12b-tetrahidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. 143-1.** Karıştırılan 1,2-dikloroetan (15 mL) içerisindeki 9-bromo- 1,3,4,7,8,12b-hekzahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-2,5-dion (0.464 g, 1.5 mmol) çözeltisine OS'da POCl₃ (0.28 mL, 3.0 mmol) eklendi ve oluşan süspansiyon 60 dak. süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a soğutuldu ve düşük basınç altında konsantre edilerek kurutuldu. POCl₃'ü tamamen uzaklaştırmak için

kalıntı toluen içerisinde alındı ve solvent düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı güçlü vakum altında OS'da kurutuldu.

Oluşan ham kloro ara ürünü (0.491 g) 1,2-dikloroetan içerisinde çözündürüldü (15 mL), 4-(metoksimetil)-1H-imidazol (0.841 g, 7.5 mmol) eklendi ve karışım 1.5 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı OS'a ısınmaya bırakıldı ve DCM ile seyreltilti. Su ve doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve karışım DCM ile iki kez ekstre edildi. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 3 dak. boyunca DCM içerisinde %1 MeOH, daha sonra 25 dak. sürede DCM içerisinde %1 MeOH'tan DCM içerisinde %4 MeOH'a, 5 dak. boyunca DCM içerisinde %4 MeOH) sonuçta sarı renkli bir köpük elde edildi (149 mg). UPLC-MS: MS 403.1/405.1 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.82 dak.

Adım 2: 9-siklopropil-2-(4-(metoksimetil)-1H-imidazol-1-il)-1,7,8,12b-tetrahidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on. Örnek 143. 9-bromo-2-(4-(metoksimetil)- 1H-imidazol-1-il)-1,7,8,12b-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on (148 mg, 0.367 mmol) toluen (3.6 mL) içerisinde çözündürüldü ve S-Phos (49 mg, 0.117 mmol), siklopropilboronik asit (66 mg, 0.734 mmol) ve K₃P0₄ (164 mg, 0.771 mmol) eklendi. Süspansiyonun gazı alındı, Pd(OAc)₂ (17 mg, 0.073 mmol) argon altında eklendi ve karışım 1.5 saat süreyle 100°C'de ısıtıldı. Karışım OS'a ısınmaya bırakıldı ve bir Celite tabakasından filtre edildi ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel üzerinde flaş-kolon kromatografi yoluyla saflaştırıldı (Biotage Isolera Four, seçici: 3 dak. boyunca DCM içerisinde %1 MeOH, daha sonra 12 dak. sürede DCM içerisinde %1 MeOH'tan DCM içerisinde %4 MeOH'a, 3 dak. boyunca DCM içerisinde %4 MeOH) sonuçta sarı renkli bir köpük elde edildi. SFC yoluyla saflaştırma (kolon: 2-etilpiridin 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; seçici: 1 dak. boyunca %11 MeOH/CO₂, daha sonra 6 dak. sürede %11 MeOH/CO₂'den %16 MeOH/CO₂'ye; debi 100 mL/dak; 220 nm'de UV algılama) sonucunda başlık bileşiği beyaz renkli bir köpük halinde elde edildi (30 mg). UPLC-MS: MS 365.3 (M+H⁺); UPLC t.s. 0.85 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.51 - 0.66 (m, 2 H), 0.86 - 0.98 (m, 2 H), 1.86 - 2.00 (m, 1 H), 2.97 - 3.09 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 1 H), 4.11 - 4.30 (m, 3 H), 5.26 (d, J=15.31 Hz, 1 H), 5.73 (dd, *J=9.91, 4.89 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=7.28 Hz, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H).

Biyolojik Test

1.1 In-vitro Test

Mevcut buluş bileşiklerinin aktivitesi, insan mGluR5a reseptörleri ekspresyonlayan L(tk-) hücrelerinde glutamat-indüklemeli intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artışının (bkz. L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 34, pages 871-886, 1995) ör. L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 34, pages 871-886 (1995) ve P. J. Flor et al., J. Neurochem. Vol. 67, pages 58-63 (1996)'da tarif edilen yöntemler kullanılarak ne ölçüde inhibe edildiği incelenerek belirlendi.

Mevcut buluş bileşiklerinin mGluR1 antagonizmi yönünden aktivitesi, bir 96 çukurlu pleyt-bazlı Florometrik Görüntülemeli Pleyt Okuyucu (FLIPR), ve kararlı şekilde insan mGluR1 ekspresyonlayan CHO hücreleri kullanılarak L-glutamat indüklemeli intraselüler kalsiyum artışlarının ölçülmesine dayanan bir deney ile incelendi. L-glutamat konsantrasyon-bağımlı şekilde ve düşük mikromolar aralıkta insan mGluR1 aracılığıyla güçlü kalsiyum cevapları indükledi.

Aşağıdaki tabloda, intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun glutamat indüklemeli artışının inhibisyonuna dair IC50 değerleri verilmiştir.

Örnek	mGluR5	mGluR1		Örnek	mGluR5	mGluR1
	IC50 (MM)	IC50 (MM)			IC50 (MM)	IC50 (MM)
1	0.327	6.4		88h	0.046	1.053
2	0.09	0.027		88i	0.340	>10
3	0.22	0.585		88j	0.056	1.857
4	0.18	0.15		88k	0.069	5.86
5	0.044	0.015		89	0.028	0.65
6	0.075	3.05		90	0.01	1.5
7	0.024	0.21		91	0.009	0.22
8	0.022	4.9		92	<0.001	0.636
9	0.6	>10		93	0.003	1.5
10	0.345	0.94		94	2.7	>10
11	0.17	0.69		95-1	0.02	10
12	0.046	1.3		95-2	0.011	>10
13	0.082	0.53		96-1	0.006	0.54

Örnek	mGluR5	mGluR1		Örnek	mGluR5	mGluR1
	IC50 (MM)	IC50 (MM)			IC50 (MM)	IC50 (MM)
14	0.55	>10		96-2	0.002	0.289
15	42% ^a	44% ^a		97	0.037	5.9
16	2.2	3-5		98	0.014	2.4
17	2.2	>10		99	0.083	>2
18	4.1	>10		99a	0.077	>10
19	4.5	0.8		99b	41% ^b	>10
20	1.2	2.8		99c	31% ^b	>10
21	3.9	5.2		99d	0.347	>2
22	0.071	>10		99e	0.127	8.261
23	0.022	>10		99f	0.102	11.993
24	0.035	>10		99g	0.220	18.193
25	0.066	>10		99h	0.038	Test edilmedi
26	0.235	>10		99i	0.016	0.687
27	0.437	>10		99j	0.007	3.206
28	0.08	4.8		99k	0.003	0.561
29	0.09	0.008		99l	0.002	0.702
30	0.15	1.4		99m	0.002	0.672
31	0.167	1.3		99n	0.006	2.079
32	0.01	0.035		99o	0.050	>10
33	0.013	1.4		99p	0.002	0.814
34	0.041	0.093		99q	0.088	>6
35	0.014	0.015		99r	0.136	>10
36	3.8	6.9		99s	0.153	>10
36a	5.5	1% ^a		100	0.019	0.56
37	0.077	2.2		101	0.026	>10
38	0.05	0.022		102	0.016	>10
39	0.61	1.6		103	0.018	>10
40	5.2	>10		104	0.007	1.3
41	0.032	>10		105	0.122	>10
42	0.032	3.4		106	0.182	>10

Örnek	mGluR5	mGluR1		Örnek	mGluR5	mGluR1
	IC50 (MM)	IC50 (MM)			IC50 (MM)	IC50 (MM)
43	0.685	>10		106a	0.068	>10
44	1.6	>10		106b	0.168	7.333
45	0.7	>10		106c	1.090	>10
46	0.27	2.2		107	0.835	>10
47	0.071	3.4		108	0.018	3.3
48	0.035	2.3		108a	0.091	>10
49	1.3	>10		108b	0.023	1.919
50	0.046	>10		108c	0.115	>10
51	0.035	>10		109	0.01	1.8
52	0.066	>10		110	0.27	>10
53	0.007	>10		110a	0.328	>2
54	0.011	>10		110b	0.758	>10
55	4.9	>10		110c	72% ^b	>10
56	24% ^a	0% ^a		110d	57% ^b	>10
57	0.014	4.5		111	0.053	9.3
58	26% ^a	8.9		112	0.515	>10
59	23% ^a	6.5		113	0.12	2.3
60	27% ^a	15% ^a		114	1.6	>10
61	0.345	3.1		115	0.495	>10
62	0.595	1.6		116	0.41	>10
63	0.535	3.2		117	0.035	0.66
64	4.3	>10		118	0.018	>10
65	0.21	1.5		119	0.024	2.6
66	0.78	>10		120	0.007	0.89
67	0.715	1.4		121	0.014	0.49
68	1.7	>10		122	0.005	1.1
69	0.02	>10		123	0.003	7
70	0.049	>10		123a	0.012	>2
71	0.027	6.4		123b	0.001	2.342
72	0.275	>10		123c	0.008	0.226

Örnek	mGluR5	mGluR1		Örnek	mGluR5	mGluR1
	IC50 (MM)	IC50 (MM)			IC50 (MM)	IC50 (MM)
73	3-5	>10		123d	0.011	0.511
74	0.022	1.2		123e	0.056	1.644
75	0.009	0.17		123f	0.108	>2
76	0.034	4.2		124	0.005	3.3
77	0.032	73% ^a		125	0.18	>2
78	0.54	>10		126	0.006	0.712
79	0.13	>10		127	0.007	1.195
80	0.145	>10		128	0.001	0.041
81	0.036	>10		129	0.002	1.5
82	0.072	>10		130	0.027	3.312
83	0.205	>10		131	0.046	>2
84	0.028	>10		132	0.061	2.068
85	0.039	1.6		133	0.215	>10
86	0.012	5.9		134	0.198	>10
87	0.148	56% ^a		135	0.829	>10
88	0.131	47% ^a		136	0.019	>2
88a	0.005	24% ^a		137	0.048	>10
88b	0.020	>2		138	0.079	1.485
88c	0.271	>10		139	0.017	1.103
88d	0.031	>2		140	0.093	>10
88e	0.034	3.881		141	0.026	0.402
88f	0.100	1.953		142	0.273	>2
88g	0.017	0.761		143	0.282	>10

^a 10 µM'de % inhibisyon; ^b 2 µM'de % inhibisyon

Aşağıdaki (I) formülüne sahip iki bileşik yukarıda tarif edilen mGluR5a antagonizm testinde 10 µM'de test edildi ve %20'den az inhibisyon görüldü:

9-kloro-2-(5-metil-1 H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isokuinolin-5(4H)-on;
5 ve 2-(4-etil-1 H-imidazol-1 -il)-9-(3-hidroksioksetan-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1 -
a]isokuinolin-5(4H)-on.