

ÖZET

POLİSİKLIK-KARBAMOİLİRİDON BİLEŞİKLERİ VE BUNLARIN FARMASÖTİK KULLANIMLARI

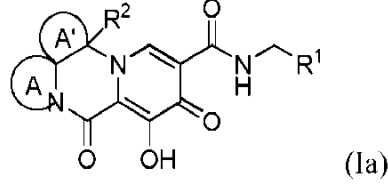
5

İnsan immün yetmezliği (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde kullanım için bileşikler açıklanmıştır. Stereoizomerleri ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları dahil olmak üzere, A, A', R1 ve R2'nin aşağıda tanımlandığı gibi olduğu aşağıdaki

10 Formül (1a)'ya sahip bileşikler: Bu tür bileşiklerin hazırlanması ve kullanımı ile ilgili yöntemler ve bu tür bileşikleri içeren farmasötik bileşimler de açıklanmıştır.

İSTEMLER

1. Bir Formül (1a) bileşiği:



5 veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada:

A, doymuş veya kısmi olarak doymamış ve tercihe göre 1 ila 5 R³ grubu ile ornatılan bir 4 ila 7 üyeli monosiklik heterosiklilidir;

10 her bir R³ bağımsız olarak C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R³ bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur; A', C₃₋₇ monosiklik sikloalkil ve 4 ila 7 üyeli monosiklik heterosiklilden oluşan
15 gruptan seçilir; burada her bir C₃₋₇ monosiklik sikloalkil ve 4 ila 7 üyeli monosiklik heterosiklil, tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile ornatılır;

her bir R⁴ bağımsız olarak C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı
20 olan iki R⁴ bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur; R¹, tercihe göre 1 ila 5 R⁵ grubu ile ornatılan fenildir;

her bir R⁵ bağımsız olarak halojen ve C₁₋₃alkilden oluşan gruptan seçilir; ve

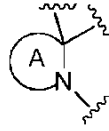
25 R², H, C₁₋₃haloalkil ve C₁₋₄alkilden oluşan gruptan seçilir.

2. İstem 1'in bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada A'nın, doymuş veya kısmi olarak doymamış ve tercihe göre 1 ila 5 R³ grubu ile ornatılan bir 5 veya 6 üyeli monosiklik heterosiklil
30 olmasındır;

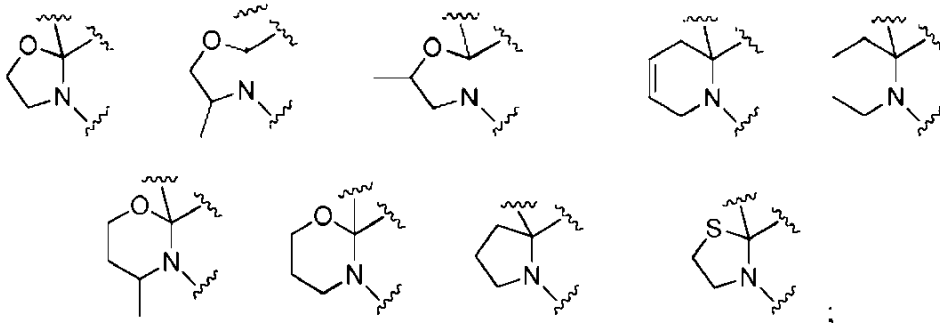
tercihe göre burada A, her biri tercihe göre 1 ila 5 R³ grubu ile ornatılan oksazolidinil, piperidinil, 3,4-doymamış piperidinil, pirrolidinil, tetrahidro-1,3-oksazinil ve tiyazolidinilden oluşan gruptan seçilir; tercihe göre burada A, her biri tercihe göre bir veya iki R³ grubu ile ornatılan oksazolidinil, piperidinil, 3,4-doymamış piperidinil, pirrolidinil, tetrahidro-1,3-oksazinil ve tiyazolidinilden oluşan gruptan seçilir; burada R³, C₁₋₄alkil'dir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R³ bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur;

tercihe göre burada A, oksazolidinil, piperidinil, 3,4-doymamış piperidinil, pirrolidinil, tetrahidro-1,3-oksazinil ve tiyazolidinilden oluşan gruptan seçilir; her biri tercihe göre metil ile ornatılır.

3.Önceki istemlerin bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada

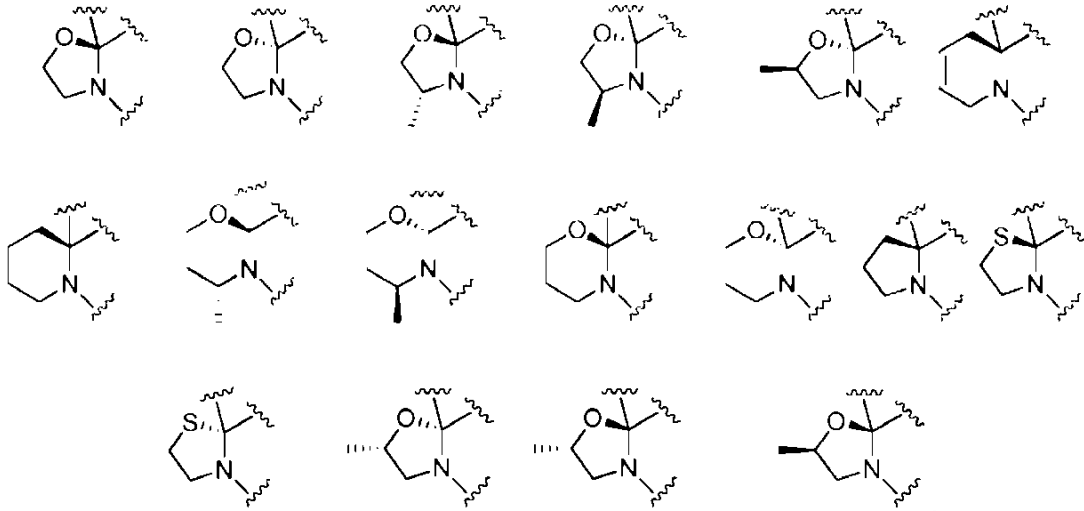


aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



ve

tercihe göre burada

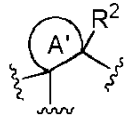


ve

4. Önceki istemlerden herhangi birine ait bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul gören bir tuzu olup, özelliği; burada A' 'nın C₅₋₆ monosiklik sikloalkil ve 5 ila 6 üyeli monosiklik heterosikliden oluşan gruptan seçilmesi; burada her bir C₅₋₆ monosiklik sikloalkil ve 5 ila 6 üyeli monosiklik heterosiklilin, tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile ornatılması; tercihe göre burada A', siklopentil, tetrahidrofuranil, sikloheksil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir; her biri tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile ornatılır; tercihe göre burada A', siklopentil, tetrahidrofuranil, sikloheksil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir; her biri tercihe göre bir veya iki R⁴ grubu ile ornatılır, burada her bir R⁴ bağımsız olarak C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R² bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur; tercihe göre burada A', siklopentil, tetrahidrofuranil, sikloheksil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir; her biri, tercihe göre bir C₃₋₆sikloalkil halkası ile kaynaştırılır; tercihe göre burada A', siklopentil, tetrahidrofuranil, sikloheksil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir; her biri, tercihe göre bir siklopropil grubu ile kaynaştırılır.

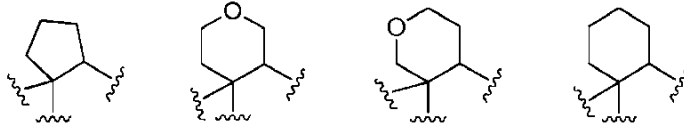
5. Önceki istemlerin bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada R²'nin, H olmasıdır.

6. Önceki istemlerin bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada



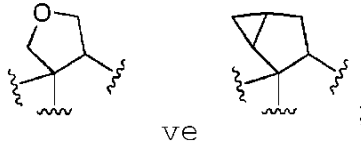
'nin

aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesidir:



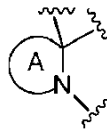
5

aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesidir:



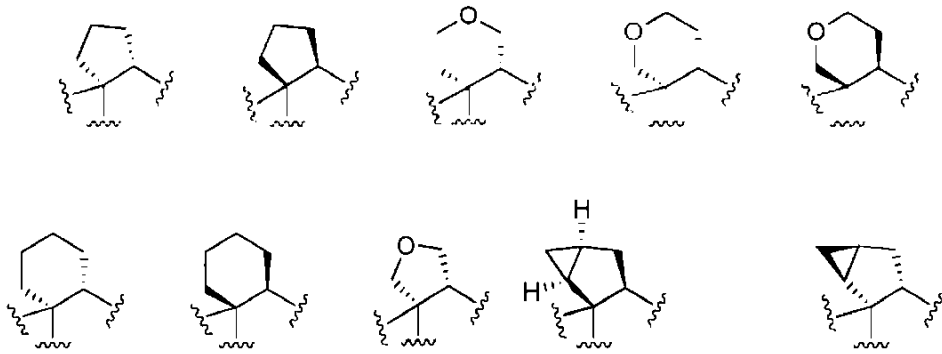
ve

tercihe göre burada



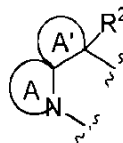
'in

10 aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesidir:



ve

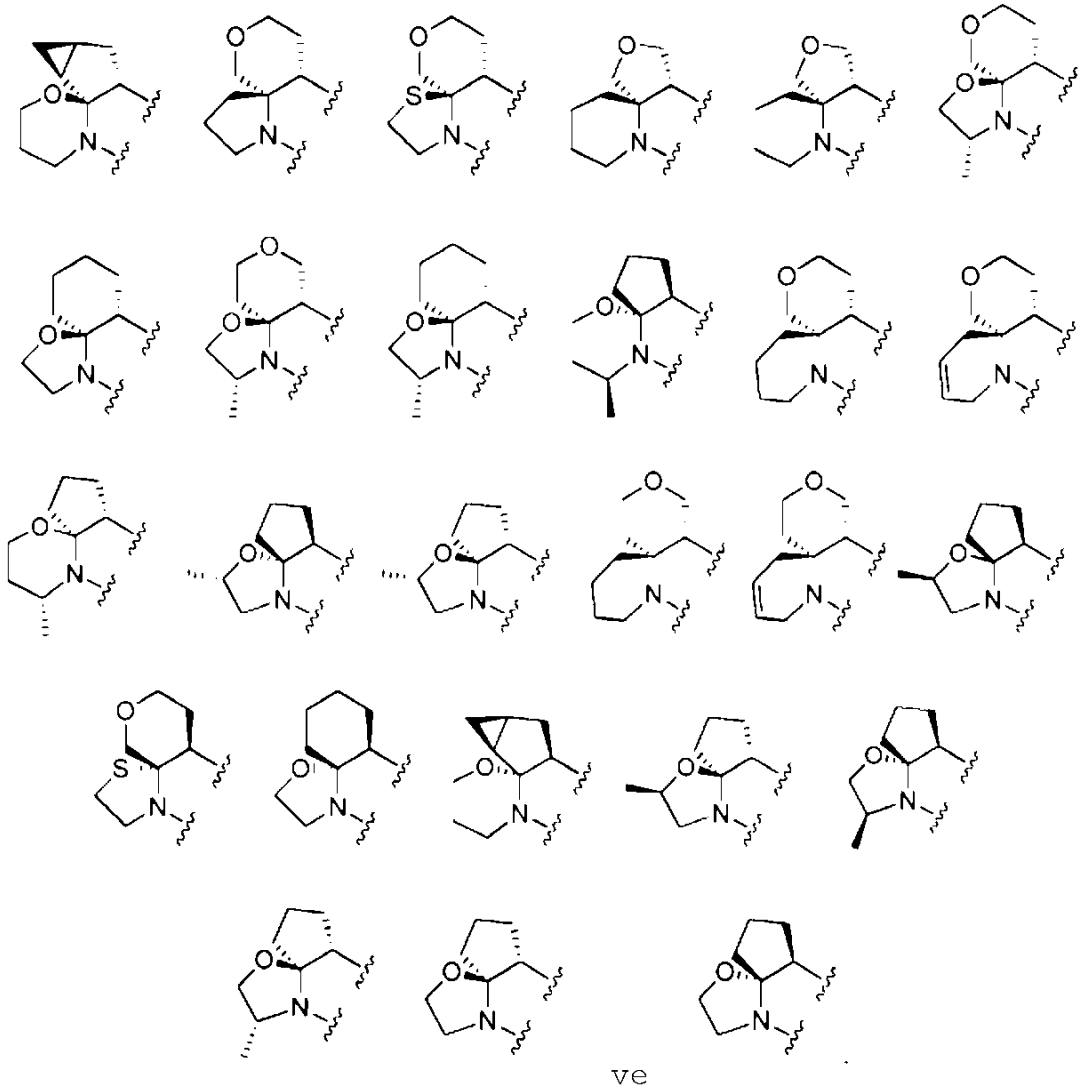
7. Önceki istemlerin bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada



'nin

aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesidir:

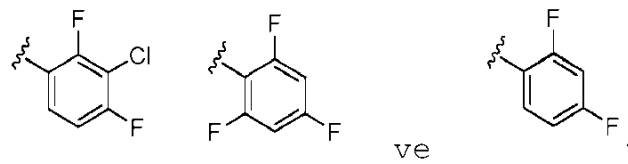
15



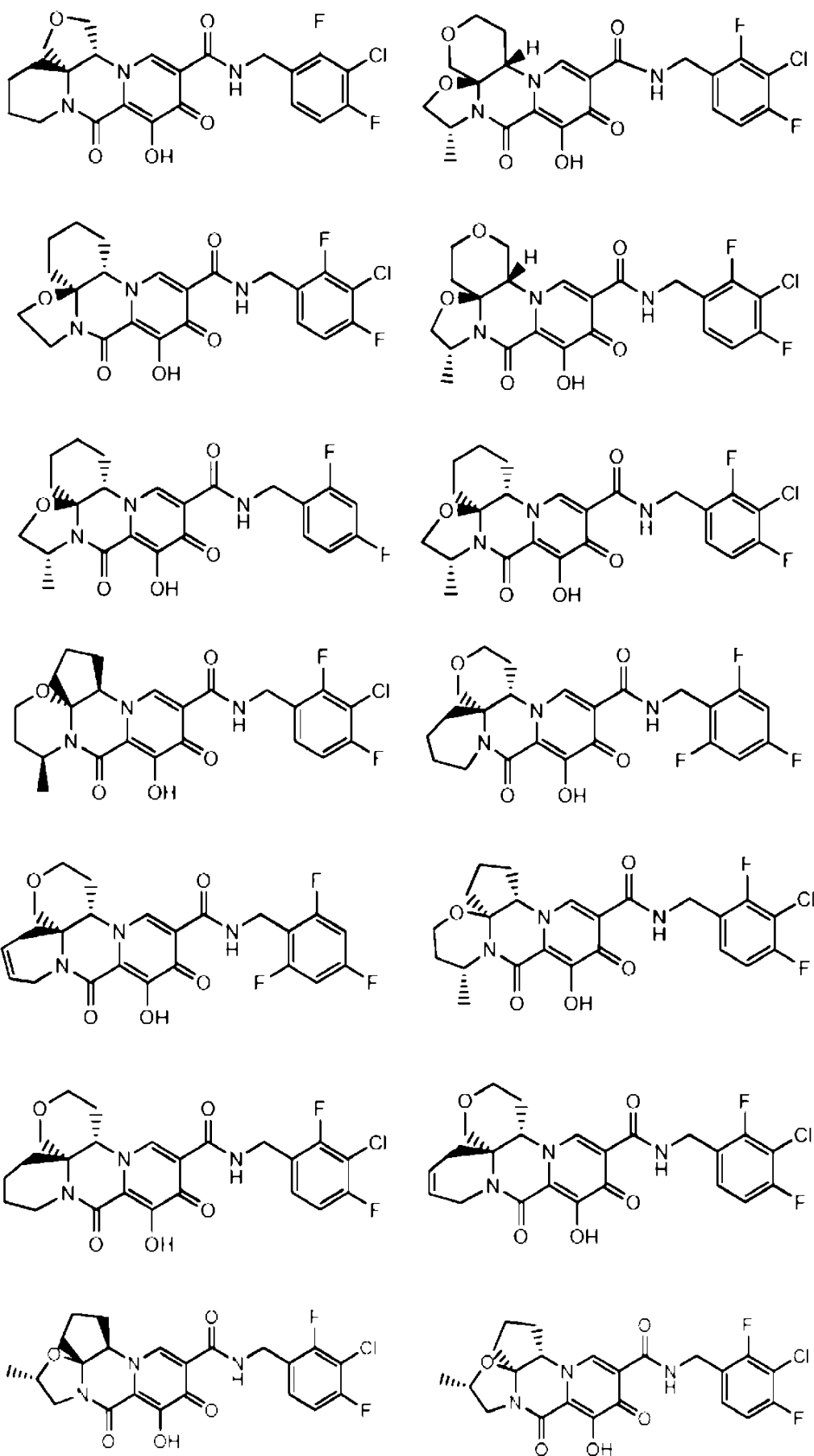
8. Önceki istemlerden herhangi birine ait bileşik veya bunun
 5 farmasötik açıdan kabul gören bir tuzu olup, özelliği; burada $R^{1'}$ 'in, iki veya üç R^5 grubu ile ornatılan fenil olması, burada her bir R^5 'in bağımsız olarak halojen ve C_{1-3} alkilden oluşan gruptan seçilmesidir;

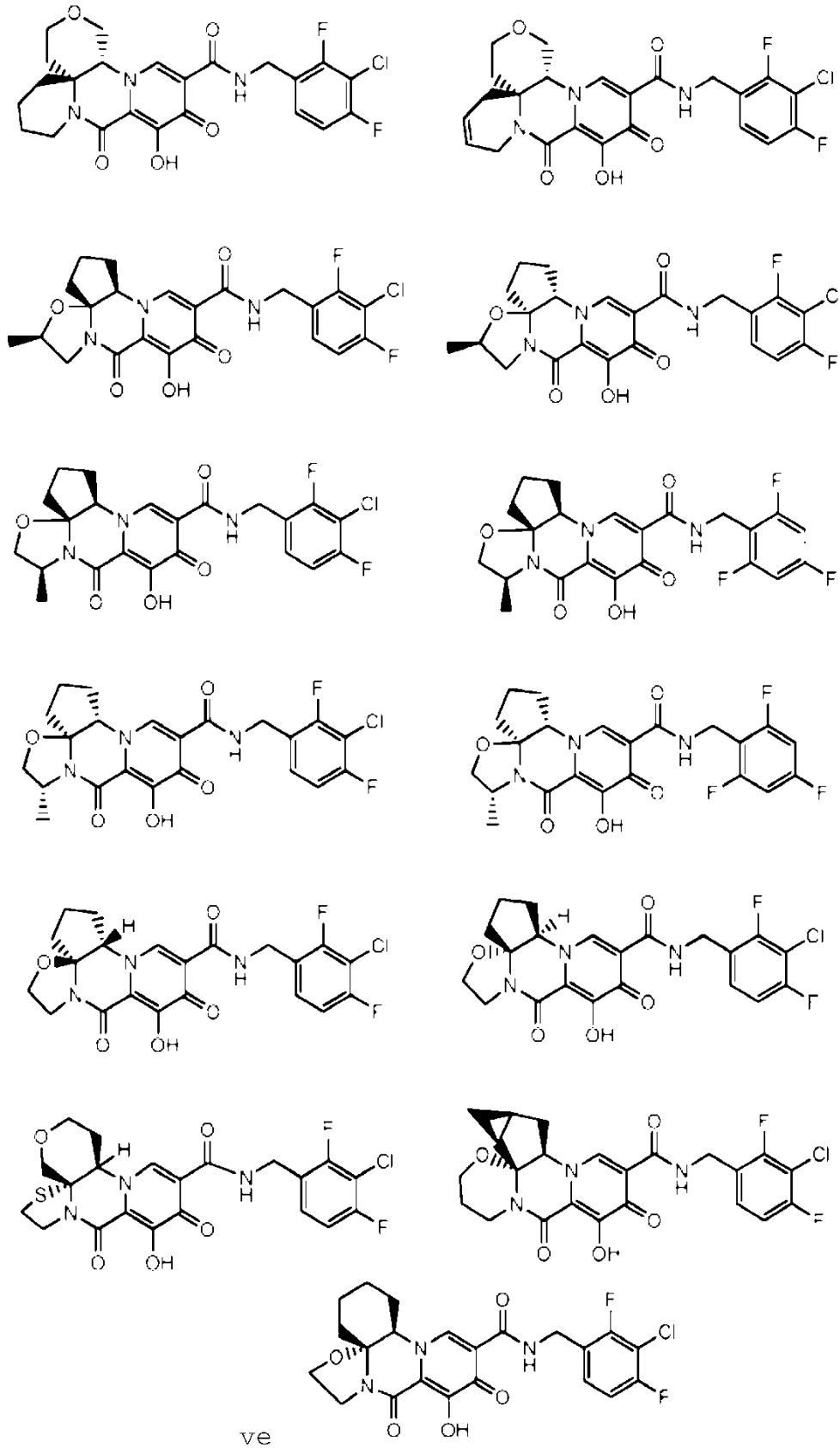
tercihe göre burada $R^{1'}$ 'in, iki veya üç R^5 grubu ile ornatılan
 10 fenil olması, burada her bir R^5 'in bağımsız olarak floro ve klorodan oluşan gruptan seçilmesi;

tercihe göre burada $R^{1'}$ 'in, şunlardan oluşan gruptan seçilmesidir:



9. İstem 1'in bileşiği olup, özelliği; aşağıdakilerden oluşan
 15 gruptan seçilmesi:





veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

TARİFNAME

POLİSİKLIK-KARBAMOİLİRİDON BİLEŞİKLERİ VE BUNLARIN FARMASÖTİK KULLANIMLARI

5

BULUŞUN GEÇMİŞİ

ALAN

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu tedavisi için
10 kullanılabilecek olan bileşikler, bileşimler ve yöntemler
açıklanmıştır. Özellikle, hazırlanmaları için yeni polisiklik
karbamoilpiridon bileşikleri ve yöntemleri ve terapötik veya
profilaktik maddeler olarak kullanımları açıklanmıştır.

İlgili Tekniğin Tarifi

15 İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ve ilgili hastalıklar,
dünya çapında büyük bir halk sağlığı sorunudur. İnsan immün
yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) viral replikasyon için gerekli
olan üç enzimi kodlar: ters transkriptaz, proteaz ve integras.
Ters transkriptaz ve proteazı hedefleyen ilaçların geniş
20 kullanımda olmasına ve yararlılık göstermiş olmalarına rağmen,
özellikle kombinasyon halinde kullanıldığında, toksisite ve
dirençli suşların geliştirilmesi bunların yararlılığını
sınırlandırmıştır (Palella, ve diğerleri N. Engl. J Med. (1998)
338:853-860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995-1001). Buna
25 uygun olarak, HIV'nin replikasyonunu inhibe eden yeni maddeler
için bir ihtiyaç bulunmaktadır.

Antiretroviral tedavinin bir amacı, HIV ile enfekte olmuş
hastada viral bastırmanın elde edilmesidir. Amerika Birleşik
Devletleri Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı tarafından
30 yayınlanan mevcut tedavi kılavuzları, viral supresyonun
başarılmasının kombinasyon terapilerinin, yani en az iki veya
daha fazla ilaç sınıfından birkaç ilacın kullanılmasını koşulunu
şart koşar. Ayrıca, HIV ile enfekte olmuş hastaların tedavisine
ilişkin kararlar, hasta başka tıbbi durumlar için tedavi
35 gerektirdiğinde karmaşıktır (Id., E-12). Bakım standardı, HIV'i

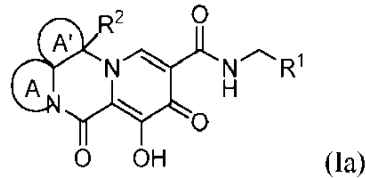
baskılamak ve hastanın yaşayabileceği diğer koşulları tedavi etmek için çok sayıda farklı ilacın kullanılmasını gerektirdiğinden, ilaç etkileşimi için potansiyel bir ilaç rejiminin seçimi için bir kriterdir. Bu nedenle, ilaç etkileşimleri için potansiyeli düşük olan antiretroviral tedavilere ihtiyaç vardır.

Ayrıca, HIV virüsünün enfeksiyonlu kişilerde mutasyona uğradığı bilinmektedir (Tang ve diğerleri, Drugs (2012) 72 (9) e1-e25). HIV virüsünün mutasyona uğrama eğilimi nedeniyle, anti-HIV ilaçlarının bilinen bir dizi HIV varyantına karşı etkili olması doğrultusunda bir ihtiyaç vardır (Hurt ve diğerleri, HIV/AIDS CID (2014) 58, 423-431).

KISA ÖZET

Mevcut beyan, stereoizomerler ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları dahil antiviral etkinliğe sahip yeni polisiklik karbamoilpiridon bileşiklerine yöneliktir. Bazı uygulamalarda, bileşikler, HIV entegrasyonunun aktivitesini inhibe etmek ve/veya HIV replikasyonunu azaltmak için HIV enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılabilir. Bazı uygulamalarda, burada açıklanan bileşikler, bilinen ilaca dirençli olan HIV mutantlarına karşı etkili olabilir. Bazı uygulamalarda, burada açıklanan bileşikler diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında ilaç-ilac etkileşimi potansiyelini en aza indirebilir.

Bir uygulamada, aşağıdaki Formül (Ia)'ye sahip olan bileşikler sunulmaktadır:



veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, burada:

A, doymuş veya kısmi olarak doymamış ve tercihe göre 1 ila 5 R³ grubu ile ornatılan bir 4 ila 7 üyeli monosiklik heterosiklilidir;

her bir R^3 bağımsız olarak C_{1-4} alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R^3 bir spiro veya kaynaştırılmış C_{3-6} sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur;

5 A', C_{3-7} monosiklik sikloalkil ve 4 ila 7 üyeli monosiklik heterosiklilden oluşan gruptan seçilir; burada her bir C_{3-7} monosiklik sikloalkil ve 4 ila 7 üyeli monosiklik heterosiklil, tercihe göre 1 ila 5 R^4 grubu ile ornatılır;

10 her bir R^4 bağımsız olarak C_{1-4} alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R^4 bir spiro veya kaynaştırılmış C_{3-6} sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur;

R^1 , tercihe göre 1 ila 5 R^5 grubu ile ornatılan fenildir;

15 her bir R^5 bağımsız olarak halojen ve C_{1-3} alkilden oluşan gruptan seçilir; ve

R^2 , H, C_{1-3} haloalkil ve C_{1-4} alkilden oluşan gruptan seçilir.

20 Bir başka uygulamada, Formül (1a)'ya ait bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir ekspiyan içeren bir farmasötik bileşim sağlanmaktadır.

Bir başka uygulamada, insana, bir Formül (1a) bileşiğinin etkili bir miktarı veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (1a) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasıyla enfeksiyona sahip olan veya bu riski taşıyan bir insandaki HIV enfeksiyonunu tedavi etmenin bir yöntemi açıklanmıştır.

30 Bir başka uygulamada, bir Formül (1a) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (1a) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavisi için kullanımı açıklanmıştır.

35 Bir başka uygulamada, medikal terapide kullanım için, bir Formül (1a) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir

tuzu veya bir Formül (la) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmaktadır.

Bir başka uygulamada, bir HIV enfeksiyonunun profilaktik veya terapötik tedavisinde kullanım için bir Formül (la) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (la) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmaktadır.

Bir başka uygulamada, bir Formül (la)'ya sahip bir bileşiğin terapide kullanım yöntemi açıklanmıştır. Özellikle, bir memelideki (örneğin, bir insan) bir HIV virüsünün proliferasyonunu tedavi etme, AIDS'i tedavi etme veya AIDS veya ARC'nin semptomlarının başlangıcını geciktirmenin, memeliye Formül (la)'ye sahip bir bileşik veya bunun bir stereoizomeri

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı maddenin uygulanmasını içeren bir yöntemi açıklanmıştır. Bir başka uygulamada, bir memelideki (örneğin, bir insan) HIV virüsünün proliferasyonunu tedavi etme, AIDS'i tedavi etme veya AIDS veya ARC'nin semptomlarının başlangıcını geciktirmenin bir yönteminde kullanım için Formül (la)'ya sahip bir bileşik veya bir stereoizomer veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir ekspiyanı içeren bir bileşim sağlanmaktadır.

Bir başka uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavisi için bir ilacın üretimine yönelik burada tarif edilen şekilde bir Formül (la) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kullanımı açıklanmıştır.

Bir başka uygulamada, bir HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için etkili bir bileşim içeren bir imalat ürünü; ve bileşimin HIV ile enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılabileceğini gösteren bir etiket içeren ambalaj malzemesi açıklanmaktadır. Örnek bileşimler, burada açıklanan şekilde bir Formül (la) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

Daha başka bir uygulamada, bir HIV'nin replikasyonunu inhibe etme yöntemi açıklanmıştır. Yöntem, HIV'nin replikasyonunun inhibe edildiği şartlar altında virüsün, Formül (la) bileşiğinin etkili bir miktarı veya bir tuzuna maruz bırakılmasını içerir.

- 5 Bir başka uygulamada, bir formül (la) bileşiğinin HIV entegraz enziminin etkinliğinin inhibe edilmesi için kullanımı açıklanmıştır.

Bir başka uygulamada, bir formül (la) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun HIV entegraz
10 enziminin etkinliğinin inhibe edilmesinde kullanımı açıklanmıştır.

Bir başka uygulamada, HIV'nin replikasyonunu inhibe etmek için bir Formül (la) bileşiğinin veya bir tuzunun kullanımı açıklanmıştır.

- 15 Bir başka uygulamada, bir Formül (la) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir araştırma aracı olarak kullanımı açıklanmıştır.

Diğer uygulamalar, amaçlar, özellik ve avantajlar, aşağıdaki uygulamaların detaylı tarifinde ortaya konulabilir ve kısmen
20 talep edilen uygulamaların tarifinden açıkça görülebilir veya pratikte öğrenilebilir. Bu amaçlar ve avantajlar, özellikle yazılı açıklamada ve istemlerinde belirtilen proses ve bileşimlerle gerçekleştirilebilir ve elde edilebilir. Yukarıda yer verilen Özet'in, burada açıklanan uygulamaların bazılarının
25 kısa ve genel bir özeti olarak düşünülmesi gerektiği, sadece okuyucunun yararı ve rahatlığı göz önünde bulundurularak sağlandığı ve ekli istemlerin yasal olarak talep ettiklerinin kapsamı veya eşdeğer aralıklarını hiçbir şekilde sınırlandırmasının amaçlanmadığı bir anlayışla yazılmış olduğu
30 anlaşılmalıdır.

DETAYLI AÇIKLAMA

Aşağıdaki tanımda, burada açıklanan çeşitli uygulamaların tam olarak anlaşılmasını sağlamak için belirli spesifik detaylar
35 ortaya konmuştur. Bununla birlikte, teknikte uzman bir kişi,

burada açıklanan uygulamaların bu detaylar olmadan uygulanabileceğini anlayacaktır. Birkaç uygulamanın altındaki açıklamalar, mevcut tarifnamenin, talep edilen konunun bir örneği olarak değerlendirileceği ve ekteki istemlerin gösterilen 5 spesifik uygulamalarla sınırlandırılmasının amaçlanmayacağı bir anlayışla yapılmıştır. Bu açıklama boyunca kullanılan başlıklar sadece kolaylık sağlamak için sağlanmıştır ve istemleri herhangi bir şekilde sınırlayacak şekilde yorumlanmamalıdır. Herhangi bir başlık altında gösterilen uygulamalar, başka bir başlık altında 10 gösterilen uygulamalarla birleştirilebilir.

Tanımlar

Bağlam aksini gerektirmediği sürece, mevcut açıklama ve istemler boyunca "içerir" kelimesi ve "içermekte" ve "içeren" gibi 15 varyasyonları, açık, kapsayıcı bir şekilde "dahil, ancak bunlarla sınırlı değildir" olarak anlaşılmalıdır.

Bu tarifname boyunca "bir uygulama" veya "uygulama" atıfları, uygulama ile bağlantılı olarak tarif edilen özel bir özelliğin, yapı veya özelliğin burada açıklanan en az bir uygulamaya dahil 20 edildiği anlamına gelir. Dolayısıyla, bu tarifname boyunca çeşitli yerlerde "bir uygulamada" veya "bir uygulamada" ifadelerinin geçmesi mutlaka aynı uygulamaya atıfta bulunulduğu anlamına gelmez. Ayrıca, belirli özellikler, yapılar veya özellikler bir veya daha fazla uygulamada uygun herhangi bir 25 şekilde birleştirilebilir.

"Amino", $-NH_2$ kökü anlamına gelir.

"Hidroksi" veya "hidroksil" $-OH$ kökü anlamına gelir.

"Okso" $=O$ ornatığı anlamına gelir.

Bir ön ek, örneğin " C_u-v " veya (C_u-C_v) , takip eden grubun u ile v 30 arasında karbon atomuna sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin, " C_{1-6} alkil", alkil grubunun 1 ile 6 arasında karbon atomuna sahip olduğunu gösterir.

"Alkil" yalnızca, doymuş, bir ila on iki karbon atomuna sahip (C_1-C_{12} alkil), belirli uygulamalarda bir ila sekiz karbon atomu 35 (C_1-C_8 alkil) veya bir ila altı karbon atomuna sahip (C_1-O_6 alkil)

karbon ve hidrojen atomlarından oluşan ve molekülün geri kalanına tek bir bağ ile bağlanan bir düz veya dallı hidrokarbon zinciri kökü, *örneğin*, metil, etil, n-propil, 1-metiletil (izopropil), n-butil, n-pentil, 1,1-dimetiletil (t-butil), 3-
5 metilheksil, 2-metilheksil ve benzerleri anlamına gelir.

"Sikloalkil" veya "karbosiklik halka", üç ila on beş karbon atomuna sahip yalnızca karbon ve hidrojen atomlarını içeren, belirli uygulamalarda üç ila on karbon atomuna sahip, ve doymuş ve molekülün geri kalanına tek bir bağla bağlanan veya A''nin
10 durumunda molekülün geri kalanına iki tekli bağ ile bağlanan, bir kararlı aromatik olmayan monosiklik hidrokarbon anlamına gelir. Sikloalkiller arasında, *örneğin*, siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil, ve siklooktil bulunur.

"Kaynaştırılmış" ifadesi, burada tarif edilen bileşiklerde
15 mevcut bir halka yapısına kaynaşmış olan, burada tarif edilen herhangi bir halka yapısını belirtir.

"Halo" veya "halojen", bromo, kloro, floro veya iyodo anlamına gelir.

"Haloalkil", yukarıda tanımlanan şekilde bir veya daha fazla
20 halo kökü ile ornatılan yukarıda tanımlanan şekildeki bir alkil grubu, *örneğin*, triflorometil, diflorometil, triklorometil, 2,2,2-trifloroetil, 1,2-difloroetil, 3-bromo-2-floropropil, 1,2-dibromoetil ve benzerleri anlamına gelir.

"Heterosiklil" veya "heterosiklik halka", iki ila on iki karbon
25 atomu ve nitrojen, oksijen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen ve molekülün geri kalanına tek bir bağla veya A ve A' durumunda, molekülün geri kalanına iki tekli bağ ile tutturulan bir ila altı heteroatomdan oluşan bir kararlı monosiklik 3- ila 18-üyeli aromatik olmayan halka anlamına gelir. Heterosiklil içindeki
30 azot, karbon veya kükürt atomları tercihe göre oksitlenebilir; azot atomu tercihe göre kuaternize edilebilir. Burada kullanıldığı şekilde, "heterosiklil" veya "heterosiklik halkası", aksi belirtilmedikçe doymuş olan halkalar anlamına gelir, *örneğin*, bazı uygulamalarda "heterosiklil" veya
35 "heterosiklik halkası" ifadesi, doymuş veya belirtilen şekilde

kısmi olarak doymuş halkalar anlamına gelir. Örnekleri böyle heterosikliller arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, dioksolanil, imidazolidinil, izotiyazolidinil, izoksazolidinil, morfolinil, 2-oksopiperazinil, 2-oksopiperidinil, 2-oksopirrolidinil, oksazolidinil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, pirrolidinil, pirazolidinil, tiyazolidinil, tetrahidrofuranil, tritiyanil, tetrahidropiranil, tiyomorfolinil, tiamorfolinil, 1-okso-tiyomorfolinil ve 1,1-diokso-tiyomorfolinil bulunur.

10 Burada açıklanan uygulamaların ayrıca, farklı bir atomik kütle veya kütle numarasına sahip bir atomla değiştirilen bir veya daha fazla atoma sahip olarak izotopik olarak etiketlenmiş olan Formül (Ia)'nın farmasötik açıdan kabul edilebilir bütün bileşiklerini kapsaması amaçlanmaktadır. Açıklanan bileşiklere 15 dahil edilebilecek izotopların örnekleri arasında, sırasıyla, hidrojen, karbon, nitrojen, oksijen, fosforoz, flor, klor ve iyot, örneğin ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ve ^{125}I izotopları anlamına gelir. Bu radyo-etiketli bileşikler, örneğin etki bölgesini veya etki biçimini 20 veya farmakolojik açıdan önemli etki yerine bağlanma afinitesini karakterize ederek bileşiklerin etkinliğini belirlemeye veya ölçmeye yardımcı olmak için faydalı olabilir. Formül (Ia), (II) ve (III)'ün bazı izotopik olarak etiketlenmiş bileşikleri, örneğin bir radyoaktif izotop içerenler, ilaç ve/veya substrat 25 doku iletim çalışmalarında faydalıdır. Radyoaktif izotoplar tritium, başka bir deyişle ^3H , ve karbon-14, başka bir deyişle ^{14}C , katılım kolaylığı ve hazır tespit araçları açısından bu amaç için özellikle yararlıdır.

Daha ağır izotoplar, örneğin döteriyum, yani, ^2H ile ornatım, 30 daha büyük metabolik stabiliteden kaynaklanan belirli terapötik avantajlar sağlayabilir. Örneğin, in vivo yarı ömür artabilir veya dozaj gereksinimleri azaltılabilir. Bu nedenle, bazı durumlarda daha ağır izotoplar tercih edilebilir.

Örneğin ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O ve ^{13}N gibi pozitron yayan izotoplarla 35 ornatım, substrat reseptörü doluluk oranını incelemek için

Pozitron Emisyon Topografisi (PET) çalışmalarında yararlı olabilir. İzotopik olarak etiketlenmiş Formül (la) bileşikleri, genellikle teknikte uzman kişilerce bilinen geleneksel tekniklerle veya aşağıda belirtilen Örneklerde tarif edilenlere benzer işlemlerle daha önce kullanılan etiketsiz reaktifin yerine uygun bir izotopik olarak etiketlenmiş reaktif kullanılmasıyla hazırlanabilir.

Burada sunulan yöntemler, bileşimler, kitler ve imalat ürünleri, bir karbon atomuna bağlı 1 ila n hidrojen atomunun, bir moleküler hidrojen veya D ile değiştirilebileceği, burada n ifadesinin, molekül içindeki hidrojen atomu sayısı olduğu bileşikler (örneğin, (la)) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, ön ilaçları veya solvatlarını kullanır veya içerir. Teknike bilinen şekilde döteryum atomu, hidrojen atomunun radyoaktif olmayan bir izotopudur. Bu tür bileşikler metabolizmaya karşı direnci artırabilir ve bu nedenle bir memeliye uygulandığında bileşiklerin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, ön ilaçlarının veya solvatlarının yarı ömrünü artırmak için faydalı olabilir. Bakınız, örneğin, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Bu tür bileşikler, teknikte iyi bilinen araçlarla, örneğin içinde bir veya daha fazla hidrojen atomunun döteryum ile değiştirildiği başlangıç materyalleri kullanılarak sentezlenir.

Burada açıklanan uygulamaların, ayrıca açıklanan bileşiklerin in vivo metabolik ürünlerini kapsaması da amaçlanmaktadır. Bu ürünler, örneğin, esasen enzimatik proseslerden, uygulanan bileşiğin oksidasyonu, indirgenmesi, hidrolizi, amidasyonu, esterifikasyonu ve benzerlerinden kaynaklanmış olabilir.

Dolayısıyla, burada açıklanan uygulamalar, burada açıklanan uygulamalara göre bir bileşiği, bir metabolik ürün elde etmek için yeterli bir süre boyunca bir memeliye vermeyi içeren bir işlemle üretilen bileşikler içerir. Bu tür ürünler tipik olarak, burada açıklanan uygulamalara göre radyoaktif etiketli bir bileşiğin, saptanabilir bir dozda, sıçan, fare, kobay

faresi, eşek veya bir insana uygulanması, metabolizmanın gerçekleşmesi için yeterli zamanın tanınması ve idrar, kan veya diğer biyolojik örneklerden dönüşüm ürünlerinin izole edilmesi ile tespit edilir.

5 "Kararlı bileşik" ve "kararlı yapı", bir tepkime karışımından elde edilen yararlı bir saflık derecesine kadar izolasyona ve yeterli bir terapötik maddeye formülasyona dayanması için yeterince sağlam bir bileşiği belirtmek içindir.

"Memeli" fadesi, hem insanları ve hem de evcil hayvanları, 10 örneğin laboratuvar hayvanları ve evsel hayvanları (örneğin, kediler, köpekler, domuz, sığır, koyunlar, keçiler, atlar, tavşanlar) ve evcil olmayan hayvanları, örneğin yaban hayatı ve benzerlerini ifade eder.

"İsteğe bağlı" ya da "tercihe göre" ifadesi, sonrasında tarif 15 edilen olay ya da koşulların meydana gelebileceği ya da gelmeyebileceğini belirtir ve açıklamanın, söz konusu olay ya da durumun gerçekleştiği durumları ve de gerçekleşmediği durumları içerdiği anlamına gelir. Örneğin, "tercihe göre ornatılmış heterosiklil", heterosiklil radikalinin ornatılmış veya 20 ornatılmamış olabileceğini veya tarifi, hem ornatılmış heterosiklil radikallerini hem de ornatılmamış heterosiklil radikallerini içerdiği anlamına gelir.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde" ifadesi, sınırlayıcı olmaksızın, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç 25 İdaresi tarafından insanlarda veya evcil hayvanlarda kullanım için kabul edilebilir olarak onaylanmış olan herhangi bir adjuvan, taşıyıcı, yardımcı madde, yapışmayı önleyici madde, tatlandırıcı madde, seyreltici, koruyucu, boya/renglendirici, tatlandırıcı, sürfaktan, ıslatıcı madde, dağıtıcı madde, askıda 30 tutma ajanı, dengeleyici, izotonik madde, çözücü veya emülsifiye edici maddeleri kapsar.

Burada açıklanan bileşiklerin "farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına" örnekler arasında, bir uygun baz, örneğin bir alkali metal (örneğin, sodyum), bir toprak alkali metal 35 (örneğin, magnezyum), amonyum ve NX_4^+ 'dan (burada X, C_1-C_4

alkil'dir) elde edilen tuzlar bulunur. Bir azot atomunun veya bir amino grubunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları arasında örneğin organik karboksilik asit tuzları örneğin, asetik, benzoik, laktik, fumarik, tartarik, maleik, malonik, malik, isetiyonik, laktobiyonik ve süksinik asitler; organik sülfonik asitler, örneğin metansülfonik, etansülfonik, benzensülfonik ve p-tolüensülfonik asitler; ve inorganik asitler, örneğin hidroklorik, hidrobromik, sülfürik, fosforik ve sülfamik asitler bulunur. Bir hidroksi grubu bileşiğinin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları arasında, uygun bir katyon örneğin Na^+ ve NX_4^+ (burada X, H veya bir $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkil grubu arasından bağımsız olarak seçilir) ile kombinasyon halinde olan bahsedilen bileşiğin anyonu bulunur.

Terapötik kullanım için, burada açıklanan bileşiklerin etken maddelerinin tuzlarının, tipik farmasötik olarak kabul edilebilir oldukları, *başka bir deyişle* fizyolojik olarak kabul edilebilir bir asit veya bazdan türetilen tuzlar oldukları kabul edilecektir. ancak, farmasötik olarak kabul edilebilir olmayan asitler veya bazların tuzları ayrıca, örneğin, bir Formül (1a) bileşiğinin veya burada açıklanan uygulamaların bir başka bileşiğin hazırlanması veya saflaştırmasında kullanım alanı bulabilir. Fizyolojik olarak kabul edilebilir bir asit veya bazdan türetilmiş olsun veya olmasın, bütün tuzlar burada açıklanan uygulamaların kapsamı dahilindedir.

Metal tuzları tipik olarak, metal hidroksitin burada açıklanan uygulamalara göre bir bileşik ile tepkimeye sokulmasıyla hazırlanır. Bu şekilde hazırlanan metal tuzlarının örnekleri, Li^+ , Na^+ , ve K^+ içeren tuzlardır. Daha az çözünür bir metal tuzu, uygun metal bileşiğinin eklenmesiyle daha çözünür bir tuzun çözeltisinden çöktürülebilir.

Ayrıca tuzlar, örneğin, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 gibi bazı organik ve inorganik asitlerin veya organik sülfonik asitlerin, bazik merkezlere, tipik olarak aminlere asit ilavesi ile oluşturulabilir. Son olarak, buradaki bileşimlerin, burada açıklanan iyonlaşmamış ve zwitteriyonik formda açıklanan

bileşikleri ve hidratlarda olduğu gibi stokiyometrik miktarlarda su ile kombinasyonlarını içerdiği anlaşılmalıdır.

Genellikle kristalizasyonlar, burada açıklanan uygulamaların bir bileşiğinin bir solvatını üretir. Burada kullanılan "solvat"

5 terimi, burada açıklanan uygulamaların bir bileşiğinin bir veya daha fazla molekülünü bir veya daha fazla çözücü molekülü içeren bir agregat anlamına gelir. Çözücü su olabilir, bu durumda solvat bir hidrat olabilir. Alternatif olarak, çözücü bir organik çözücü olabilir. Bu yüzden, burada açıklanan uygulamaların
10 bileşikleri bir hidrat, örneğin bir monohidrat, dihidrat, hemihidrat, seskihidrat, trihidrat, tetrahidrat ve benzerleri ile karşılık gelen solvize formlar olarak bulunabilir. Burada açıklanan uygulamaların bileşikleri gerçek solvatlar olabilirken, başka durumlarda, burada açıklanan uygulamaların
15 bir bileşiği sadece dıştan gelen suyu tutabilir veya bir su artı bir miktar dış kaynaklı bir çözücü karışımını tutabilir. Burada açıklanan uygulamaların herhangi birinde, burada açıklanan bileşikler, bunların bir solvatı formunda olabilir.

Bir "farmasötik bileşim" ifadesi, burada açıklanan uygulamaların
20 bir bileşiği ve biyolojik olarak aktif bileşiğin memelilere, örneğin insanlara verilmesi için teknikte genel olarak kabul edilen bir ortam ile bir formülasyonu anlamına gelir. Böyle bir ortam, farmasötik olarak kabul edilebilir tüm ekspiyantları içerir.

25 "Etkili miktar" veya "terapötik olarak etkili miktar", burada açıklanan uygulamalara göre bir bileşiğin, ihtiyacı olan bir hastaya uygulandığında, burada açıklanan hastalık hallerinin, durumların veya rahatsızlıkların tedavisini etkilemek için yeterli olan bir miktar anlamına gelir. Böyle bir miktar, bir
30 doku sisteminin veya bir araştırmacı veya klinisyen tarafından aranan hastanın biyolojik veya tıbbi tepkisini ortaya çıkarmak için yeterli olacaktır. Terapötik olarak etkili bir miktar oluşturan, burada açıklanan uygulamalar göre bir bileşiğin miktarı, bileşik ve biyolojik aktivitesi, uygulama kullanılan
35 bileşim, verilme zamanı, veriliş yolu, bileşiğin atılma hızı,

tedavi süresi, tedavi edilen hastalık durumu veya rahatsızlığın türü ve ciddiyeti, burada açıklanan düzenlemelerin bileşikleri ile birlikte veya rastlantısal olarak kullanılan ilaçlar, ve hastanın yaşı, kilosu, genel sağlığı, cinsiyeti ve diyeti gibi faktörlere bağlı olarak değişecektir. Bu gibi terapötik olarak etkili bir miktar, kendi bilgisine, teknolojinin durumuna ve bu açıklamaya ilişkin olarak teknikte sıradan uzmanlığa sahip biri tarafından rutin olarak belirlenebilir.

Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle, "tedavi" teriminin, burada açıklanan mevcut uygulamalara göre bir bileşiğin veya bileşimin HIV enfeksiyonu semptomlarını hafifletmek veya ortadan kaldırmak ve/veya hastadaki viral yükü azaltmak için tatbik edilmesi anlamına gelmesi amaçlanmıştır. "Tedavi" terimi ayrıca burada açıklanan mevcut uygulamalara göre bir bileşiğin veya bileşimin, hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasını önlemek ve/veya virüsün kanda tespit edilebilir seviyelere ulaşmasını önlemek için bireyin virüse maruz kalması ancak hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasından önce ve/veya virüsün kanda saptanmasından önce verilmesini ve burada açıklanan mevcut uygulamalara göre bir bileşiğin veya bileşimin HIV'in anneden bebeğe perinatal geçişini, doğumdan önce anneye ve çocuğa doğumdan önce vererek önlemek için uygulanmasını da kapsar. "Tedavi" terimi ayrıca, bireyin virüse maruz kalması durumunda HIV enfeksiyonunun tutulmasını önlemek ve/veya virüsün kalıcı bir enfeksiyon oluşturmasını engellemek için HIV enfeksiyonunun bulaşmasını engellemek için ve/veya hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasını önlemek ve/veya virüsün kanda tespit edilebilir seviyelere ulaşmasını önlemek için bireyin virüse maruz kalmasından önce (ayrıca maruz kalma öncesi profilaksi veya PrEP olarak da bilinir), burada açıklanan mevcut uygulamalara göre bir bileşiğin veya bileşimin verilmesini de kapsar. "Tedavi" terimi ayrıca, bireyin virüse hem maruziyetinden önce hem de sonra, burada açıklanan mevcut uygulamalara göre bir bileşiğin veya bileşimin verilmesini de kapsar.

Burada kullanıldığı şekilde, "antiviral madde" teriminin, bir insanda virüs oluşumu ve/veya replikasyonu için gerekli olan konakçı veya viral mekanizmalara müdahale eden ajanlar dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir insandaki virüs oluşumunu ve/veya replikasyonunu inhibe etmede etkili olan bir madde (bileşik veya biyolojik) anlamına gelmesi amaçlanmıştır. Burada kullanıldığı şekilde, "inhibitör HIV'un replikasyon" teriminin, HIV'in, in vitro, ex vivo veya in vivo şekilde, bir konakçı hücrede çoğalma yeteneğini azaltabilen veya ortadan kaldıracı bir madde anlamına gelmesi amaçlanmıştır.

Burada açıklanan uygulamaların bileşikleri veya onların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bir veya daha fazla asimetrik merkez içerebilir ve dolayısıyla, bu nedenle mutlak stereokimya açısından tanımlanabilecek enantiyomerlere, diastereomerlere ve (R)- veya (S)- halinde veya amino asitler için (D)- veya (L)- halindeki diğer stereoizomerik formlara yol açabilir. Mevcut tarifnamenin, olası tüm izomerlerin yanı sıra rasemik ve optik olarak saf formlarını içermesi amaçlanmaktadır. Optik olarak aktif (+) ve (-), (R)- ve (S)- veya (D)- ve (L)- izomerleri, kiral sentonlar veya kiral ayıraçlar kullanılarak hazırlanabilir veya konvansiyonel teknikler, örneğin, kromatografi ve fraksiyonel kristalleştirme yoluyla çözülebilir. Bireysel enantiyomerlerin hazırlanması/izolasyonu için geleneksel teknikler, örneğin, kiral yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) kullanılarak rasematın (veya bir tuzun veya türevin rasematının) uygun bir optik olarak saf prekürsör veya çözünürlüğünden kiral sentezini kapsar. Burada tarif edilen bileşikler, olefinik çift bağlar veya diğer geometrik asimetri merkezleri içerdiğinde ve aksi belirtilmedikçe, bileşiklerin hem E hem de Z geometrik izomerleri içermesi amaçlanmaktadır. Aynı şekilde, tüm totomerik formların da dahil edilmesi amaçlanmıştır.

Bir "stereoizomer", aynı bağlarla bağlanmış, birbiriyle değiştirilemeyen farklı üç boyutlu yapılara sahip aynı atomlardan oluşan bir bileşiğe karşılık gelir. Mevcut açıklama

çeşitli stereoizomerleri ve bunların karışımlarını tasarlamakta ve molekülleri birbirinin üst üste gelmeyen ayna görüntüleri olan iki stereoizomeri ifade eden "enantiyomerleri" kapsamaktadır. Burada açıklanan uygulamaların herhangi birinde, burada açıklanan bileşikler, bunların bir stereoizomeri formunda olabilir.

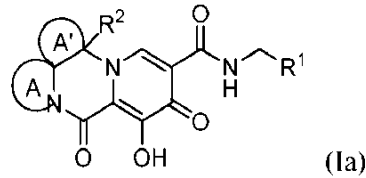
Bir "totomer", bir molekülün bir atomundan aynı molekülün başka bir atomuna bir proton kaymasına karşılık gelir. Mevcut açıklama, adı geçen bileşiklerin totomerlerini içerir.

10 "Kısmen doymamış" ifadesi, en az bir çift bağ içeren ancak aromatik olmayan bir siklik grup anlamına gelir.

Bir "ön ilaç", insan vücuduna verildikten sonra bazı kimyasal veya enzimatik yolağa göre biyolojik olarak aktif ana ilaca dönüştürülen bir ilacın biyolojik olarak aktif olmayan bir türevidir.

Bileşikler

Yukarıda belirtilen şekilde, bir uygulamada, aşağıdaki Formül (Ia)'ya sahip bileşikler sağlanmaktadır:



20 veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, burada:

A, doymuş veya kısmi olarak doymamış ve tercihe göre 1 ila 5 R³ grubu ile ornatılan bir 4 ila 7 üyeli monosiklik heterosiklilidir; her bir R³ bağımsız olarak C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R³ bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur;

A', C₃₋₇ monosiklik sikloalkil ve 4 ila 7 üyeli monosiklik heterosiklilden oluşan gruptan seçilir; burada her bir C₃₋₇

30 monosiklik sikloalkil ve 4 ila 7 üyeli monosiklik heterosiklil, tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile ornatılır;

her bir R^4 bağımsız olarak C_{1-4} alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R^4 bir spiro veya kaynaştırılmış C_{3-6} sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur; R^1 , tercihe göre 1 ila 5 R^5 grubu ile ornatılan fenildir;

her bir R^5 bağımsız olarak halojen ve C_{1-3} alkilden oluşan gruptan seçilir; ve

R^2 , H, C_{1-3} haloalkil ve C_{1-4} alkilden oluşan gruptan seçilir.

Bir başka uygulamada, A, doymuş veya kısmi olarak doymamış ve tercihe göre 1 ila 5 R^3 grubu ile ornatılan bir 5 veya 6 üyeli monosiklik heterosiklilidir.

Bir başka uygulamada, A, doymuş veya kısmi olarak doymamış ve tercihe göre 1 ila 5 R^3 grubu ile ornatılan bir 5 üyeli monosiklik heterosiklilidir.

Bir başka uygulamada, A, doymuş veya kısmi olarak doymamış ve tercihe göre 1 ila 5 R^3 grubu ile ornatılan bir 6 üyeli monosiklik heterosiklilidir.

Bir başka uygulamada, A, oksazolidinil, piperidinil, 3,4-doymamış piperidinil, pirrolidinil, tetrahidro-1,3-oksazinil ve tiyazolidinilden oluşan gruptan seçilir; her biri tercihe göre 1 ila 5 R^3 grubu ile ornatılır.

Bir başka uygulamada, A, oksazolidinil, pirrolidinil, ve tiyazolidinilden oluşan gruptan seçilir; her biri tercihe göre 1 ila 5 R^3 grubu ile ornatılır.

Bir başka uygulamada, A, piperidinil, tetrahidro-1,3-oksazinil ve 3,4- doymamış piperidinilden oluşan gruptan seçilir; her biri tercihe göre 1 ila 5 R^3 grubu ile ornatılır.

Bir başka uygulamada, A, tercihe göre 1 ila 5 R^3 grubu ile ornatılan piperidinilidir.

Bir başka uygulamada, A, her biri tercihe göre bir veya iki R^3 grubu ile ornatılan oksazolidinil, piperidinil, 3,4-doymamış piperidinil, pirrolidinil, tetrahidro-1,3-oksazinil ve tiyazolidinilden oluşan gruptan seçilir; burada R^3 , C_{1-4} alkil'dir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan

iki R^3 bir spiro veya kaynaştırılmış C_{3-6} sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur.

Bir başka uygulamada, A, her biri tercihe göre ile ornatılan bir veya iki R^3 grubu oksazolidinil, pirrolidinil ve tiyazolidinilden oluşun gruptan seçilir; burada R^3 , C_{1-4} alkil'dir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R^3 bir spiro veya kaynaştırılmış C_{3-6} sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur.

Bir başka uygulamada, A, her biri tercihe göre bir veya iki R^3 grubu ile ornatılan piperidinildir, tetrahidro-1,3-oksazinil ve 3,4- doymamış piperidinilden oluşun gruptan seçilir; burada R^3 , C_{1-4} alkil'dir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R^3 bir spiro veya kaynaştırılmış C_{3-6} sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur.

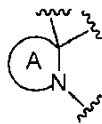
Bir başka uygulamada, A, bir veya iki R^3 grubu tercihe göre ile ornatılan piperidinildir; burada R^3 , C_{1-4} alkil'dir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R^3 bir spiro veya kaynaştırılmış C_{3-6} sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur.

Bir başka uygulamada, A, oksazolidinil, piperidinil, 3,4- doymamış piperidinil, pirrolidinil, tetrahidro-1,3-oksazinil ve tiyazolidinilden oluşun gruptan seçilir; her biri tercihe göre metil ile ornatılır.

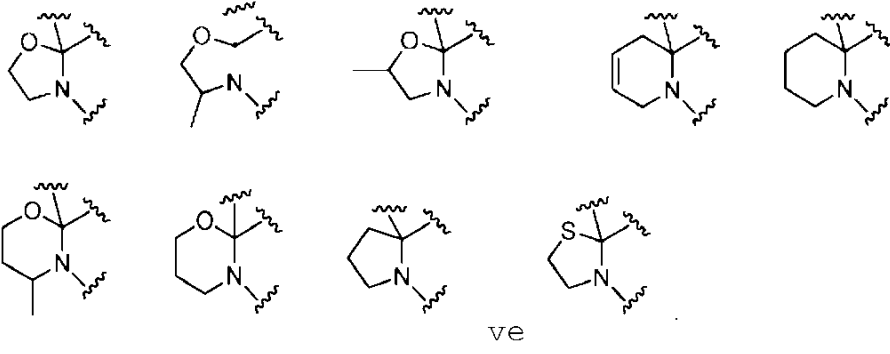
Bir başka uygulamada, A, tercihe göre metil ile ornatılan piperidinildir.

Bir başka uygulamada, A, piperidinildir.

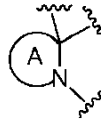
Bir başka uygulamada,



aşağıdakilerden oluşun gruptan seçilir:

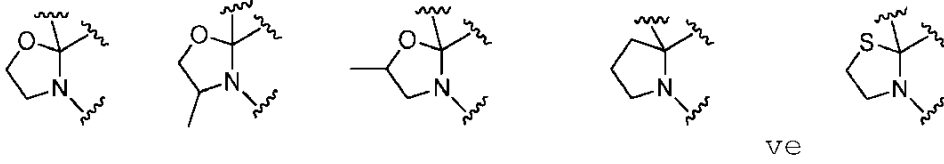


Bir başka uygulamada,

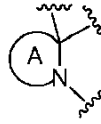


5

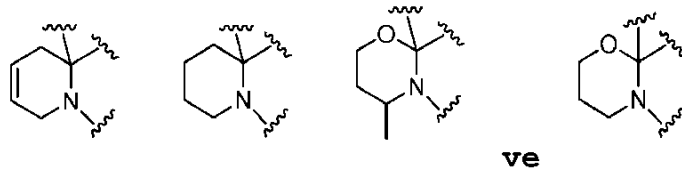
aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



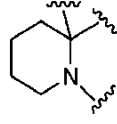
Bir başka uygulamada,



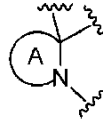
10 aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



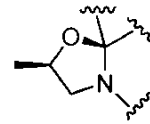
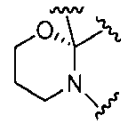
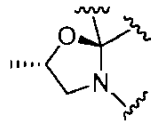
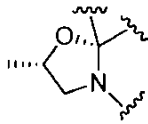
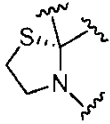
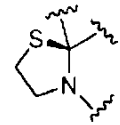
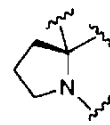
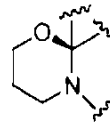
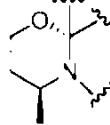
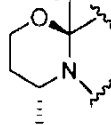
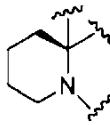
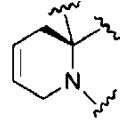
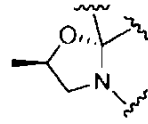
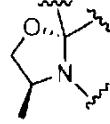
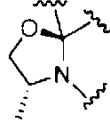
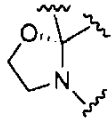
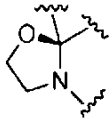
Bir başka uygulamada,



5 Bir başka uygulamada,

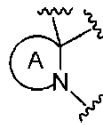


aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

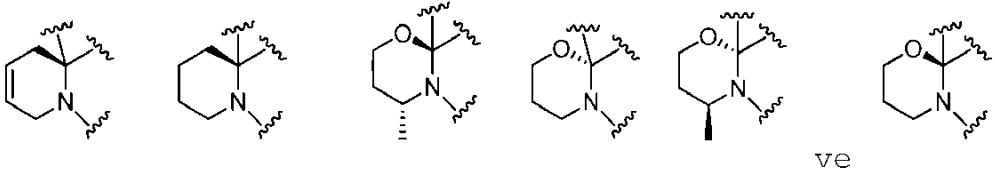


ve

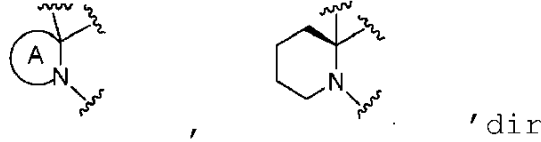
10 Bir başka uygulamada,



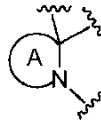
aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



Bir başka uygulamada,

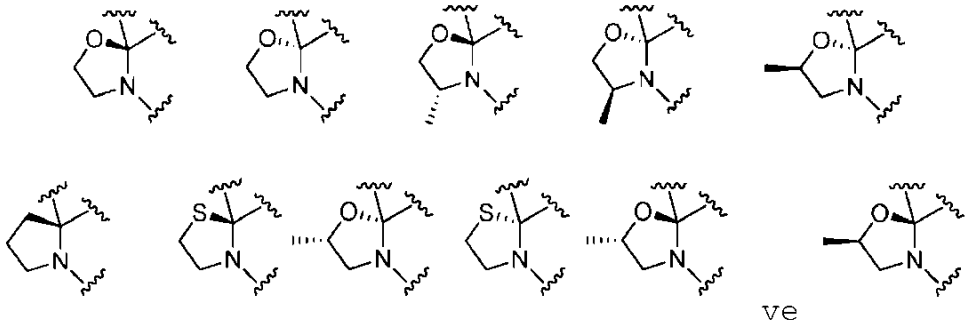


Bir başka uygulamada,



5

aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



Bir başka uygulamada, A', C₄₋₆ monosiklik sikloalkil ve 5 ila 6
 10 üyeli monosiklik heterosiklilden oluşan gruptan seçilir; burada
 her bir C₄₋₆ monosiklik sikloalkil ve 5 ila 6 üyeli monosiklik
 heterosiklil, tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile ornatılır.

Bir başka uygulamada, A', C₅₋₆ monosiklik sikloalkil ve 5 ila 6
 15 üyeli monosiklik heterosiklilden oluşan gruptan seçilir; burada
 her bir C₅₋₆ monosiklik sikloalkil ve 5 ila 6 üyeli monosiklik
 heterosiklil, tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile ornatılır.

Bir başka uygulamada, A', siklopentil, tetrahidrofuranil,
 sikloheksil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir; her
 biri tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile ornatılır.

20 Bir başka uygulamada, A', siklopentil ve sikloheksilden oluşan
 gruptan seçilir; her biri tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile
 ornatılır.

Bir başka uygulamada, A', tetrahidropiranil ve tetrahidrofuranilden oluşan gruptan seçilir; her biri tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile ornatılır.

5 Bir başka uygulamada, A', tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile ornatılan tetrahidrofuranildir.

Bir başka uygulamada, A', tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubu ile ornatılan tetrahidropiranildir.

10 Bir başka uygulamada, A', her biri tercihe göre bir veya iki R⁴ grubu ile ornatılan siklopentil, tetrahidrofuranil, sikloheksil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir, burada her bir R⁴ bağımsız olarak C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R² bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur.

15 Bir başka uygulamada, A', her biri tercihe göre bir veya iki R⁴ grubu ile ornatılan siklopentil ve sikloheksilden oluşan gruptan seçilir, burada her bir R⁴ bağımsız olarak C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R² bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur.

20 Bir başka uygulamada, A', her biri tercihe göre bir veya iki R⁴ grubu ile ornatılan tetrahidropiranil ve tetrahidrofuranilden oluşan gruptan seçilir, burada her bir R⁴ bağımsız olarak C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R² bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur.

30 Bir başka uygulamada, A', tercihe göre bir veya iki R⁴ grubu ile ornatılan tetrahidropiranildir, burada her bir R⁴ bağımsız olarak C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R² bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur.

35 Bir başka uygulamada, A', tercihe göre bir veya iki R⁴ grubu ile ornatılan tetrahidrofuranildir, burada her bir R⁴ bağımsız olarak

C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R² bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklik halkası oluşturur.

5 Bir başka uygulamada, A', siklopentil, tetrahidrofuranil, sikloheksil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir; her biri, tercihe göre bir C₃₋₆sikloalkil halkası ile kaynaştırılmıştır.

Bir başka uygulamada, A', tercihe göre bir C₃₋₆sikloalkil halkası
10 ile kaynaştırılmış siklopentildir.

Bir başka uygulamada, A', tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranildir; her biri, tercihe göre bir C₃₋₆sikloalkil halkası ile kaynaştırılmıştır.

Bir başka uygulamada, A', tercihe göre bir C₃₋₆sikloalkil halkası
15 ile kaynaştırılmış tetrahidrofuranildir.

Bir başka uygulamada, A', tercihe göre bir C₃₋₆sikloalkil halkası ile kaynaştırılmış tetrahidropiranildir.

Bir başka uygulamada, A', siklopentil, tetrahidrofuranil, sikloheksil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir; her
20 biri, tercihe göre bir siklopropil grubu ile kaynaştırılmıştır.

Bir başka uygulamada, A', siklopentildir, tercihe göre bir siklopropil grubu ile kaynaştırılmıştır.

Bir başka uygulamada, A', tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranildir; her biri, tercihe göre bir siklopropil
25 grubu ile kaynaştırılmıştır.

Bir başka uygulamada, A', tetrahidrofuranildir, tercihe göre bir siklopropil grubu ile kaynaştırılmıştır.

Bir başka uygulamada, A', tetrahidrofuranildir.

Bir başka uygulamada, A', tetrahidropiranildir, tercihe göre bir
30 siklopropil grubu ile kaynaştırılmıştır.

Bir başka uygulamada, A', tetrahidropiranildir.

Bir başka uygulamada, A', tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir ve A piperidinildir.

Bir başka uygulamada, A', tetrahidrofuranildir ve A
35 piperidinildir.

Bir başka uygulamada, A' , tetrahidropiranildir ve A piperidinildir.

Bir başka uygulamada, R^2 , H' 'dir.

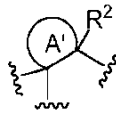
5 Bir başka uygulamada, A' , tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir ve R^2 , H' 'dir.

Bir başka uygulamada, A' , tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir, A , piperidinildir ve R^2 , H' 'dir.

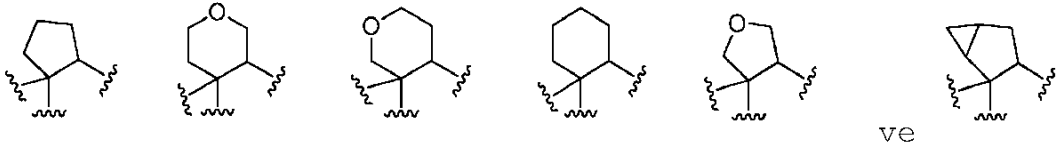
10 Bir başka uygulamada, A' , tetrahidrofuranildir, A , piperidinildir ve R^2 , H' 'dir.

Bir başka uygulamada, A' , tetrahidropiranildir, A , piperidinildir ve R^2 , H' 'dir.

Bir başka uygulamada,

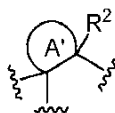


15 aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



ve

Bir başka uygulamada,



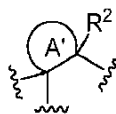
aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



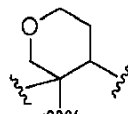
ve

20

Bir başka uygulamada,

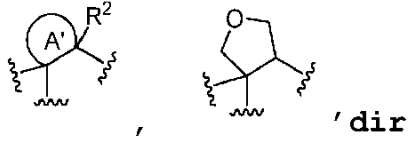


,

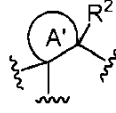


'dir

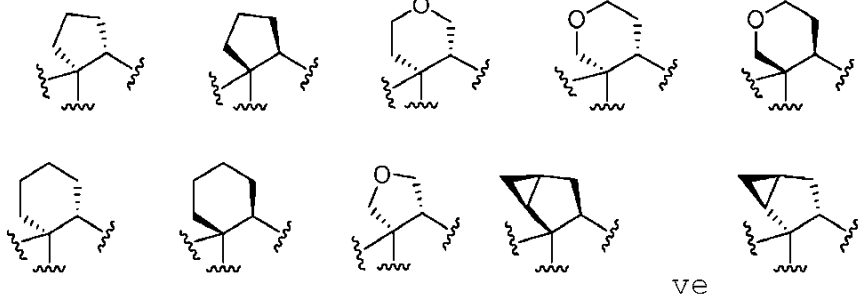
Bir başka uygulamada,



Bir başka uygulamada,

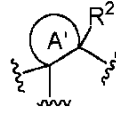


5 aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



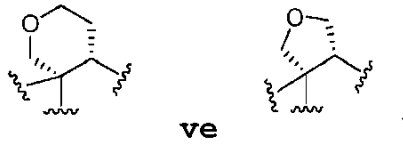
ve

Bir başka uygulamada,



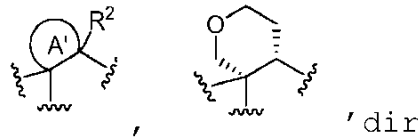
10

aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



ve

Bir başka uygulamada,

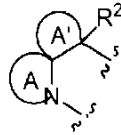


15

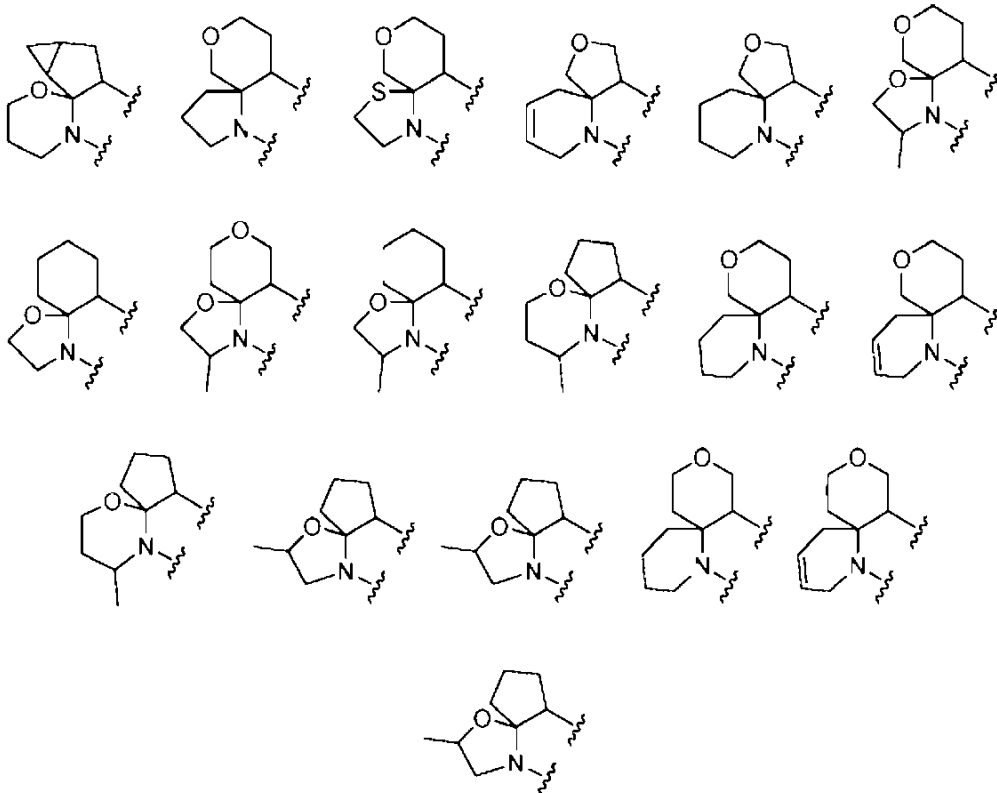
Bir başka uygulamada,



Bir başka uygulamada,



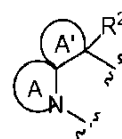
aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



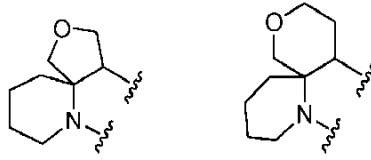
5



Bir başka uygulamada,

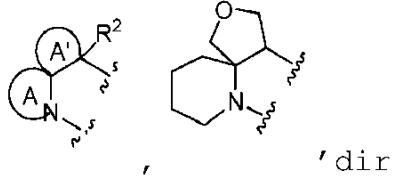


aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



ve

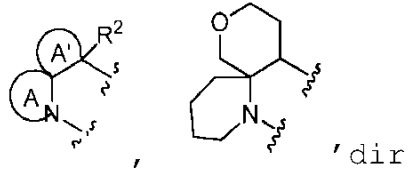
Bir başka uygulamada,



'dir

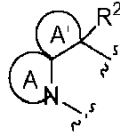
5

Bir başka uygulamada,

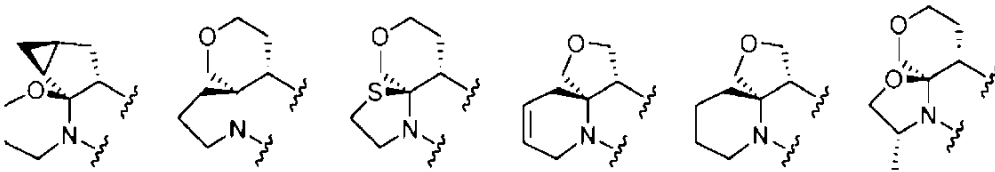


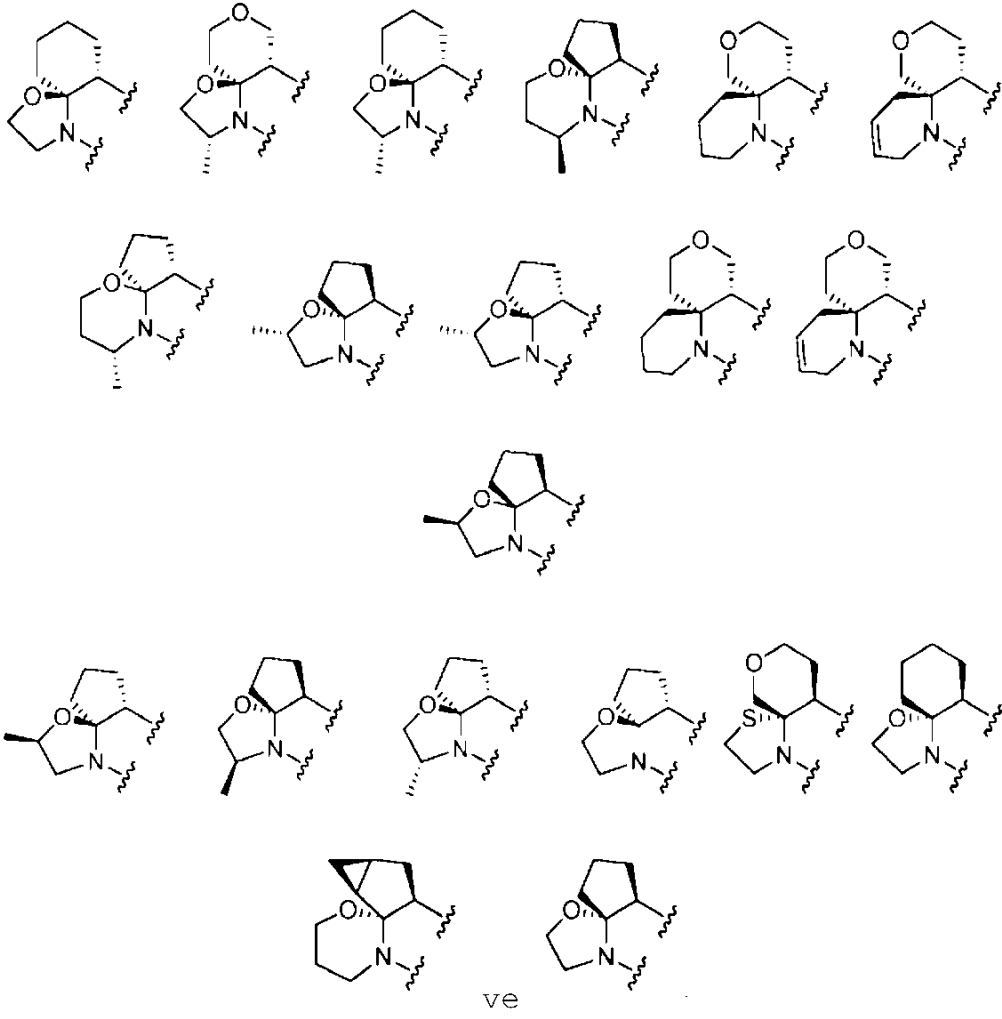
'dir

10 Bir başka uygulamada,



aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

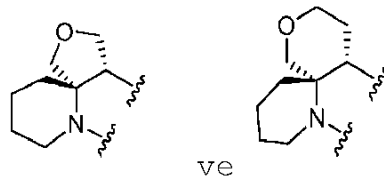




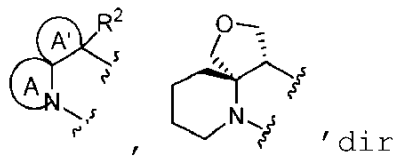
Bir başka uygulamada,

5

aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

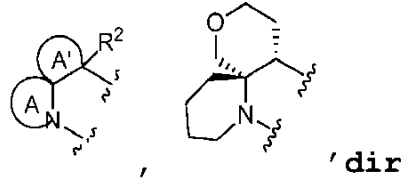


Bir başka uygulamada,



10

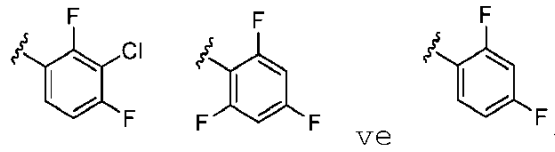
Bir başka uygulamada,



Bir başka uygulamada, R^1 , iki veya üç R^5 grubu ile ornatılan fenildir, burada her bir R^5 bağımsız olarak halojen ve C_1 - C_3 alkilden oluşan gruptan seçilir.

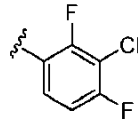
Bir başka uygulamada, R^1 , iki veya üç R^5 grubu ile ornatılan fenildir, burada her bir R^5 bağımsız olarak floro ve klorodan oluşan gruptan seçilir.

10 Bir başka uygulamada, R^1 , şunlardan oluşan gruptan seçilir:

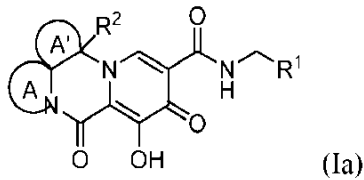


15

Bir başka uygulamada, R^1 şudur:



Bir başka uygulamada, aşağıdaki Formül (Ia)'ye sahip olan bileşikler sağlanmaktadır:



20

veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, burada:

A, oksazolidinil, piperidinil, 3,4-doymamış piperidinil, pirrolidinil, tetrahydro- 1,3-oksazinil ve tiyazolidinilden

oluşan gruptan seçilir; her biri tercihe göre 1 ila 5 R³ grubu ile ornatılır;

5 her bir R³ bağımsız olarak C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R³ bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur;

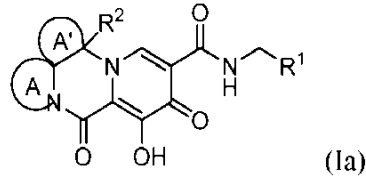
10 A', siklopentil, tetrahidrofuranil, sikloheksil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir; her biri tercihe göre 1 ila 5 R⁴ grubun ile ornatılır;

Her bir R⁴ bağımsız olarak C₁₋₄alkil, halojen ve oksodan oluşan gruptan seçilir; veya aynı veya bitişik karbon atomlarına bağlı olan iki R⁴ bir spiro veya kaynaştırılmış C₃₋₆sikloalkil veya 4 ila 6 üyeli heterosiklil halkası oluşturur;

15 R¹, iki veya üç R⁵ grubu ile ornatılan fenildir, burada her bir R⁵ bağımsız olarak halojen ve C₁₋₃alkilden oluşan gruptan seçilir; ve

R², H, C₁₋₃haloalkil ve C₁₋₄alkilden oluşan gruptan seçilir.

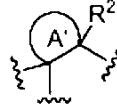
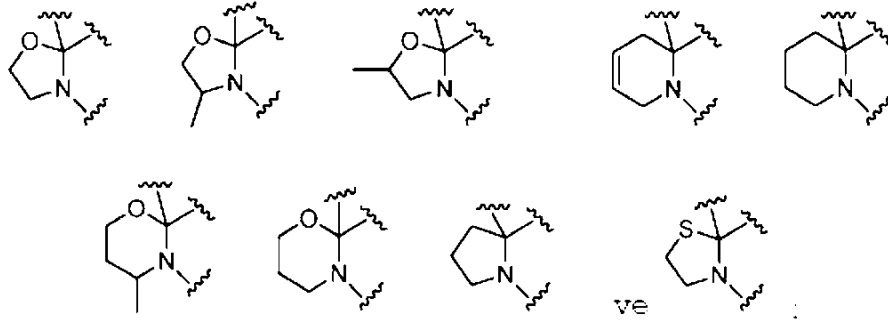
20 Bir başka uygulamada, aşağıdaki Formül (Ia)'ye sahip olan bileşikler sağlanmaktadır:



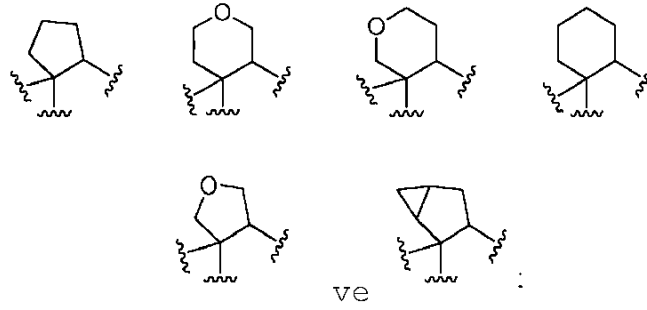
veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, burada:



25 aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



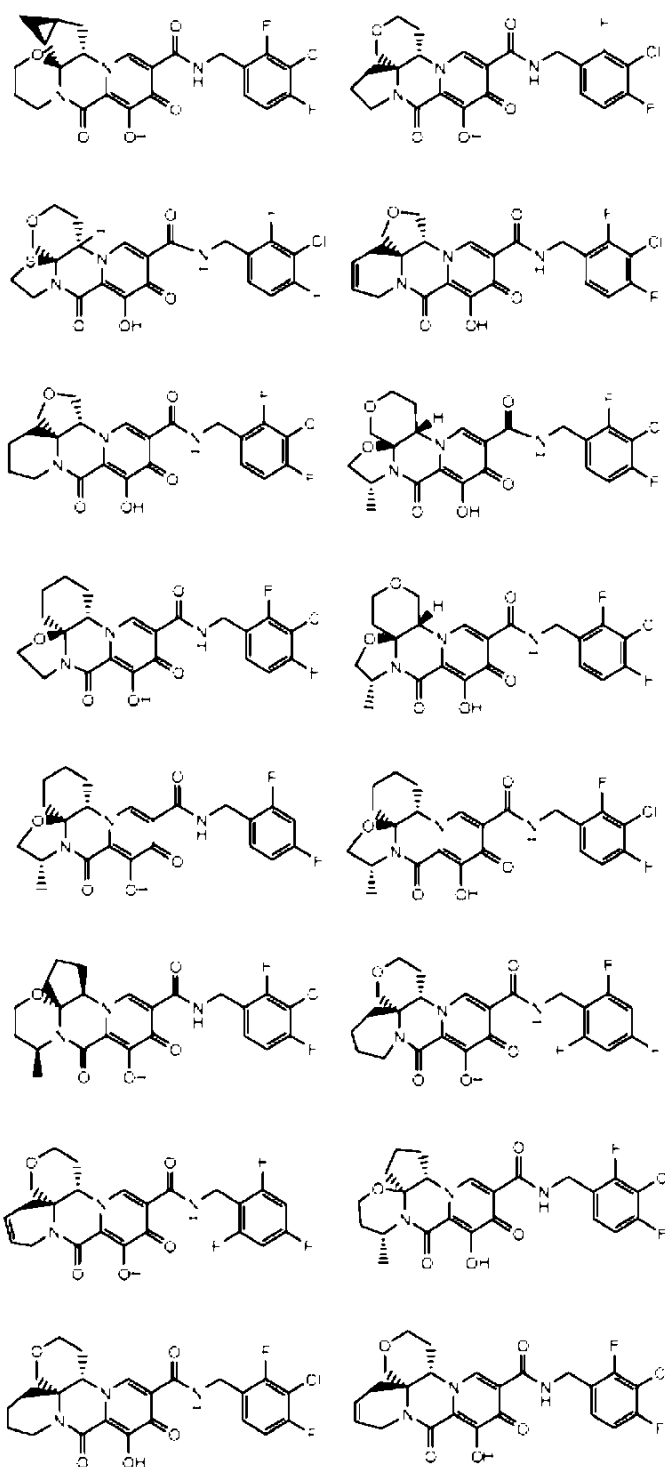
aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

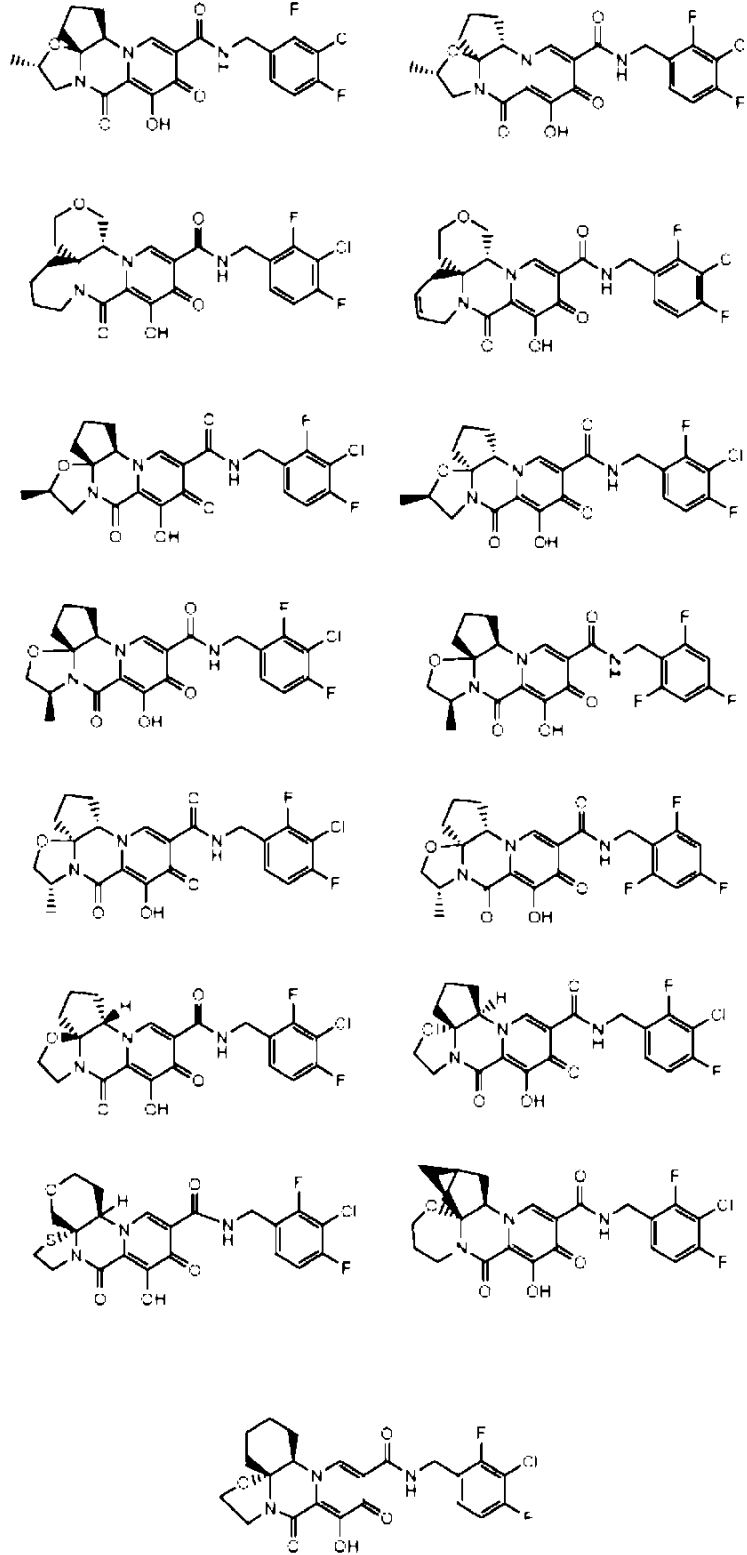


5 ve

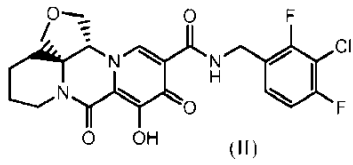
R^1 , iki veya üç R^5 grubu ile ornatılan fenildir, burada her bir R^5 bağımsız olarak floro ve klorodan oluşan gruptan seçilir.

Bir başka uygulamada, aşağıdaki yapılara sahip olan bileşikler sağlanmaktadır:

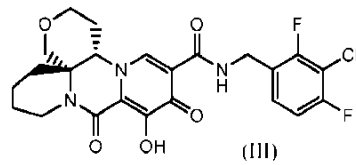




veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.
 Bir başka uygulamada, aşağıdaki yapılara sahip olan bileşikler
 sağlanmaktadır:

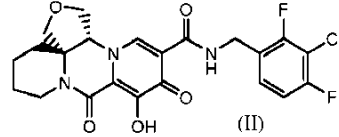


ve



veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

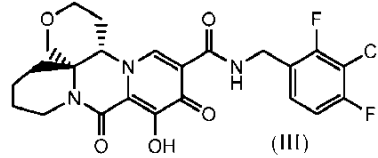
Bir başka uygulamada, aşağıdaki yapıya sahip bir bileşik sağlanmaktadır:



5

veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

Bir başka uygulamada, aşağıdaki yapıya sahip bir bileşik sağlanmaktadır:



10 veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

Bir başka uygulamada, Formül (Ia), (II) veya (III)'e sahip bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde içeren bir farmasötik bileşim sağlanmaktadır.

15 Bir başka uygulamada, farmasötik bileşim ayrıca bir veya daha fazla terapötik madde içerir.

Bir başka uygulamada, farmasötik bileşim ayrıca bir veya daha fazla anti-HIV maddesi içerir.

Bir başka uygulamada, farmasötik bileşim ayrıca, HIV proteaz

20 inhibitörleri, HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri, HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri, HIV katalitik olmayan bölge integras inhibitörleri, HIV kapsid inhibitörleri ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla
25 terapötik madde içerir.

Bir başka uygulamada, farmasötik bileşim ayrıca, HIV proteaz inhibitörleri, HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri, HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan

5 seçilen bir veya daha fazla terapötik madde içerir.

Bir başka uygulamada, farmasötik bileşim ayrıca, abakavir sülfat, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit ve tenofovir alafenamit hemifumarattan oluşan gruptan seçilen bir birinci ilave
10 terapötik madde ve emtrisitabin ve lamivudinden oluşan gruptan seçilen bir ikinci ilave terapötik madde içerir.

Bir başka uygulamada, farmasötik bileşim ayrıca, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamitten oluşan gruptan seçilen bir birinci ilave terapötik
15 madde ve tenofovir alafenamit hemifumarat, ve emtrisitabin içerir.

Bir başka uygulamada, farmasötik bileşim ayrıca tenofovir dizoproksil fumarat ve emtrisitabin içerir.

Bir başka uygulamada, farmasötik bileşim ayrıca tenofovir
20 alafenamit hemifumarat ve emtrisitabin içerir.

Bir başka uygulamada, insana bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarı veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, veya bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya
25 bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasıyla enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunu tedavi etme yöntemi açıklanmıştır.

Mevcut beyanın başka bir uygulamasında, enfeksiyon taşıyan veya
30 taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yöntemi, ayrıca insana bir veya daha fazla ek terapötik maddenin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içerir.

Mevcut beyanın başka bir uygulamasında, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi
35 yöntemi, ayrıca insana HIV proteaz inhibitörleri, HIV nükleosid

olmayan ters transkriptaz inhibitörleri, HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri, HIV katalitik olmayan bölge integras inhibitörleri, HIV kapsid inhibitörleri ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ek terapötik maddenin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içerir.

Mevcut beyanın başka bir uygulamasında, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yöntemi, ayrıca insana HIV proteaz inhibitörleri, HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri, HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri, ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ek terapötik maddenin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içerir. Özel bir uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yöntemi, ayrıca insana terapötik olarak etkili bir miktarda HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörlerinin uygulanmasını içerir.

Mevcut beyanın başka bir uygulamasında, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yöntemi, ayrıca insana abakavir sülfat, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit, ve tenofovir alafenamit hemifumarat and bir ikinci ilave terapötik madde dan oluşan gruptan seçilen emtrisitabin ve lamivudinden oluşan gruptan seçilen terapötik olarak etkili bir miktarda bir birinci ilave terapötik madde uygulanmasını içerir.

Mevcut beyanın başka bir uygulamasında, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yöntemi, bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, abakavir sülfat, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit, ve tenofovir alafenamit hemifumarattan oluşan gruptan seçilen bir birinci ilave terapötik madde ve emtrisitabin ve lamivudinden oluşan gruptan seçilen bir ikinci

ilave terapötik madde ile insana eş zamanlı olarak uygulanmasını içerir.

Mevcut beyanın başka bir uygulamasında, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yöntemi, bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, abakavir sülfat, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit, ve tenofovir alafenamit hemifumarattan oluşan gruptan seçilen bir birinci ilave terapötik madde ve emtrisitabin ve lamivudinden oluşan gruptan seçilen bir ikinci ilave terapötik madde ile bir sabit kombinasyon dozunun insana uygulanmasını içerir.

Mevcut beyanın başka bir uygulamasında, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yöntemi, bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, abakavir sülfat, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit, ve tenofovir alafenamit hemifumarattan oluşan gruptan seçilen bir birinci ilave terapötik madde ve emtrisitabin ve lamivudinden oluşan gruptan seçilen bir ikinci ilave terapötik madde ile bir hastaya eş zamanlı uygulama için tek bir dozaj formu, örneğin oral uygulama için katı bir dozaj formu olarak insana uygulanmasını içerir.

Mevcut beyanın başka bir uygulamasında, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yöntemi, ayrıca insana terapötik olarak etkili bir miktarda tenofovir dizoproksil ve emtrisitabin uygulanmasını içerir.

Mevcut beyanın başka bir uygulamasında, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yöntemi, ayrıca insana terapötik olarak etkili bir miktarda tenofovir alafenamit ve emtrisitabin uygulanmasını içerir.

Bir başka uygulamada, bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, enfeksiyon

taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavisi için kullanımı açıklanmıştır.

Bir başka uygulamada, medikal terapide kullanım için, bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmaktadır.

Bir başka uygulamada, bir HIV enfeksiyonunun profilaktik veya terapötik tedavisinde kullanım için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmaktadır.

Bir başka uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yönteminde kullanım için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmaktadır.

Bir başka uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yönteminde kullanım için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmakta olup, burada bahsedilen yöntem ayrıca insana bir veya daha fazla terapötik maddenin uygulanmasını içerir.

Bir başka uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yönteminde kullanım için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmakta olup, burada bahsedilen yöntem ayrıca, insana HIV proteaz inhibitörleri, HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz

inhibitörleri, HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri, HIV katalitik olmayan bölge integras inhibitörleri, HIV kapsid inhibitörlerinden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla terapötik madde ve bunların kombinasyonlarının uygulanmasını içerir. Bir uygulamada bir veya daha fazla terapötik madde, HIV proteaz inhibitörleri, HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri, HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri, ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilir. Bir uygulamada, bir veya daha fazla terapötik madde, bir HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörüdür.

Bir başka uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yönteminde kullanım için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, veya bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmakta olup, burada bahsedilen yöntem ayrıca insana abakavir sülfat, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit, ve tenofovir alafenamit hemifumarattan oluşan gruptan seçilen bir birinci ilave terapötik madde ve emtrisitabin ve lamivudinden oluşan gruptan seçilen bir ikinci ilave terapötik madde uygulanmasını içerir. Bir uygulamada, bahsedilen yöntem, abakavir sülfat, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit, ve tenofovir alafenamit hemifumarat ve bir ikinci ilave terapötik madde dan oluşan gruptan seçilen emtrisitabin ve lamivudinden oluşan gruptan seçilen bahsedilen birinci ilave terapötik madde ile eş zamanlı olarak insana bahsedilen Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasını içerir.

Bir başka uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yönteminde kullanım için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (Ia),

(II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmakta olup, burada yöntem insana bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, abakavir sülfat, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit, ve tenofovir alafenamit hemifumarattan oluşan gruptan seçilen bir birinci ilave terapötik madde ve emtrisitabin ve lamivudinden oluşan gruptan seçilen bir ikinci ilave terapötik madde ile sabit bir doz kombinasyonunda uygulanmasını içerir.

Bir başka uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yönteminde kullanım için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (Ia),

(II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmakta olup, burada yöntem insana bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, abakavir sülfat, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit, ve tenofovir alafenamit hemifumarattan oluşan gruptan seçilen bir birinci ilave terapötik madde ve emtrisitabin ve lamivudinden oluşan gruptan seçilen bir ikinci ilave terapötik madde ile bir hastaya eşzamanlı uygulama için tek bir dozaj formu, örneğin oral uygulama için katı bir dozaj formu olarak uygulanmasını içerir.

Bir başka uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yönteminde kullanım için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (Ia),

(II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmakta olup, burada bahsedilen yöntem ayrıca insana terapötik olarak etkili bir miktarda tenofovir dizoproksil ve emtrisitabinin uygulanmasını içerir.

Bir başka uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavi yönteminde kullanım için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (Ia),
5 (II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmakta olup, burada bahsedilen yöntem ayrıca insana terapötik olarak etkili bir miktarda tenofovir alafenamid ve emtrisitabinin uygulanmasını içerir.

10 Bir başka uygulamada, bir Formül (Ia), (II) veya (III)'e sahip bir bileşiğin bir terapide kullanım yöntemi sağlanmaktadır. Özellikle, memeliye Formül (Ia), (II) veya (III)'e sahip bir bileşik veya bir stereoizomer veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir
15 yardımcı maddenin uygulanmasını içeren bir memelideki (örneğin, bir insan) bir HIV virüsünün proliferasyonunu tedavi etme, AIDS'i tedavi etme veya AIDS veya ARC'nin semptomlarının başlangıcını geciktirme yöntemi açıklanmaktadır.

Bir başka uygulamada, bir memelideki (örneğin, bir insan) HIV
20 virüsünün proliferasyonunu tedavi etme, AIDS'i tedavi etme veya AIDS veya ARC'nin semptomlarının başlangıcını geciktirmenin bir yönteminde kullanım için Formül (Ia), (II) veya (III)'e sahip bir bileşik içeren bir bileşim veya bir stereoizomer veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve farmasötik olarak
25 kabul edilebilir bir ekspiyanı içeren bir bileşim sağlanmaktadır.

Bir başka uygulamada, HIV virüsüne maruz kalmadan önce maruz kalma öncesi profilakside (PrEP) kullanım için birey virüse maruz kaldığında HIV enfeksiyonunun tutulmasını önlemek için
30 ve/veya virüsün kalıcı bir enfeksiyon oluşturmamasını engellemek için ve/veya hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasını önlemek için ve/veya virüsün kanda saptanabilir seviyelere ulaşmasını önlemek için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül
35 (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin bir farmasötik bileşimi veya

bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanmaktadır.

Bir başka uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavisi için bir ilacın
5 üretimine yönelik burada tarif edilen şekildeki bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kullanımı açıklanmıştır.

Bir başka uygulamada, bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir
10 araştırma aracı olarak kullanımı açıklanmıştır.

Bir başka uygulamada, bir HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için etkili bir bileşim içeren bir imalat ürünü; ve bileşimin HIV ile enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılabileceğini gösteren bir etiket içeren ambalaj malzemesi açıklanmaktadır. Örnek
15 bileşimler, burada açıklanan uygulamalara göre bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

Daha başka bir uygulamada, bir HIV'nin replikasyonunu inhibe etme yöntemi açıklanmıştır. Yöntem, HIV'nin replikasyonunun
20 inhibe edildiği şartlar altında virüsün, Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin etkili bir miktarı veya bir tuzuna maruz bırakılmasını içerir.

Bir başka uygulamada, bir formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin HIV entegraz enziminin etkinliğinin inhibe edilmesi
25 için kullanımı açıklanmıştır.

Bir başka uygulamada, HIV'nin replikasyonunu inhibe etmek için bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin veya bir tuzunun kullanımı açıklanmıştır.

Mevcut açıklama ayrıca, burada tanımlanan şekilde buluşun
30 yöntemlerinin herhangi birinde kullanmak için buradaki formüllerin her birinin bileşiklerini, bunların her bir alt grubu ve uygulaması ile, örneğin Formül (Ia), (II), ve (III) grubundan seçilen bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir Formül (Ia), (II) veya (III)
35 bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu

veya burada örneklerin spesifik bileşiklerinin biri veya bir tuzunu içeren bir farmasötik bileşimi sağlamaktadır.

(Ia), (II) veya (III) formüllerinin herhangi birinin bileşiklerinin, yukarıda ifade edilen şekilde herhangi bir uygulamasının ve burada ifade edilen herhangi bir spesifik ornatığının, burada yukarıda ifade edilen şekilde (Ia) formüllerinin bileşiklerindeki A, A', R¹, R², R³, R⁴ veya R⁵ grubunun, yukarıda spesifik olarak belirtilmeyen uygulamaları oluşturmak için bağımsız bir şekilde diğer uygulamalarla ve/veya Formül (Ia)'dan herhangi birinin bileşiklerinin ornatıkları ile kombine edilebileceği anlaşılmaktadır. Ayrıca, özel bir uygulama ve/veya istemde, herhangi bir özel A, A', R¹, R², R³, R⁴, ve R⁵ için bir ornatık listesi sayıldığı durumda, her bir bireysel ornatığının, özel uygulamadan ve/veya istemden silinebileceği ve geri kalan ornatık listesinin, burada açıklanan uygulamalar kapsamında olduğunun kabul edileceği anlaşılır.

Farmasötik Bileşimler

Uygulama amaçları için, bazı uygulamalarda, burada tarif edilen bileşikler ham bir kimyasal olarak uygulanır veya farmasötik bileşimler olarak formüle edilir. Burada açıklanan uygulamaların kapsamı dahilindeki farmasötik bileşimler, bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde içerir. Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği, bileşimde, belirli bir hastalığı veya ilgilenilen durumu tedavi etmek için etkili bir miktarda bulunur. Formül (Ia), (II) veya (III)'e ait bileşiklerin aktivitesi, örneğin aşağıdaki Örneklerde tarif edilen şekilde teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenebilir. Uygun konsantrasyonlar ve dozajlar teknikte yetkin bir kişi tarafından kolayca belirlenebilir. Burada açıklanan uygulamaların bileşikleri veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, saf formda veya uygun bir farmasötik bileşim olarak uygulanması, benzer amaçlara hizmet eden kabul edilmiş uygulama modları yollarının herhangi biri ile gerçekleştirilebilir. Burada açıklanan uygulamaların farmasötik bileşimleri, burada açıklanan uygulamaların bir bileşiği ile

uygun bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ile kombine edilmesiyle hazırlanabilir ve katı, yarı katı, sıvı veya gaz halindeki formlar, örneğin tabletler, kapsüller, tozlar, granüller, merhemler, çözeltiler, süpozituarlar, enjeksiyonlar, inhalantlar, jeller, mikro-sferler ve aerosoller formundaki müstahzarlar halinde formüle edilebilir. Bu tür farmasötik bileşimlerin tipik uygulama yolları arasında, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, oral, topikal, transdermal, inhalasyon, parenteral, sublingual, bukkal, rektal, vajinal, ve intranazal yollar bulunur. Burada açıklanan uygulamaların farmasötik bileşimleri, bir bileşimin hastaya verilmesi üzerine burada ihtiva edilen etken maddelerin biyoyararlılığına imkan verecek şekilde formüle edilir. Bir hastaya veya hastaya uygulanacak bileşimler, örneğin bir tabletin tek bir dozaj birimi olabileceği ve burada aerosol formunda açıklanan uygulamaların bir bileşiminin bir kabının çok sayıda dozaj birimi tutabildiği bir veya daha fazla dozaj birimi halini alabilir. Böyle dozaj formlarının aktüel hazırlama yolları, teknikte yetkin kişilerce bilinmekte veya bu kimseler için anlaşılır olacaktır; örneğin, bakınız Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20'nci Baskı (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Uygulanacak olan bileşim, her halukarda, bu açıklamanın öğretilerine uygun olarak bir hastalığın veya ilgilenilen durumun tedavisi için, terapötik olarak etkili bir miktarda burada açıklanan uygulamaların bir bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerecektir.

Bir uygulamada, farmasötik bileşim, bir oral dozaj birimidir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bir katı oral dozaj birimidir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim, bir tablettir. Burada açıklanan farmasötik bileşimler farmasötik teknikte iyi bilinen metodoloji ile hazırlanabilir. Örneğin, enjeksiyon yoluyla verilmesi amaçlanan bir farmasötik bileşim, burada açıklanan uygulamaların bir bileşiğini, bir çözelti oluşturmak üzere steril, damıtılmış suyla birleştirilerek hazırlanabilir. Bir

sürfaktan, bir homojen çözelti veya süspansiyonun oluşturulmasını kolaylaştırmak için ilave edilebilir. Sürfaktanlar, bileşiğin sulu dağıtım sisteminde çözünmesini veya homojen süspansiyonunu kolaylaştırmak için kovalent olmayan bir şekilde burada açıklanan uygulamaların bileşiği ile etkileşime giren bileşiklerdir.

Burada açıklanan uygulamaların bileşikleri veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, terapötik olarak etkili bir miktarda uygulanır, bu miktar, örneğin, kullanılan spesifik bileşiğin etkinliği; bileşiğin metabolik stabilitesi ve etki süresi; hastanın yaşı, vücut ağırlığı, genel sağlığı, cinsiyeti ve diyeti; uygulama şekli ve zamanı; atılım oranı; ilaç kombinasyonu; belirli bir hastalığın veya durumun ciddiyeti; ve tedavi gören denek gibi çeşitli faktörlere bağlı olacaktır.

Kombinasyon Terapisi

Belirli uygulamalarda, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavisi veya önlenmesi için bir yöntem açıklanmakta olup, insana burada açıklanan bir bileşiğin terapötik olarak etkili bir miktarı veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, terapötik olarak etkili bir miktardaki bir veya daha fazla (örneğin, bir, iki, üç, bir veya iki veya bir ila üç) ilave terapötik madde ile kombinasyon halinde uygulanmasını içerir. Bir uygulamada, enfeksiyon taşıyan veya taşıma riski olan bir insandaki bir HIV enfeksiyonunun tedavisi için bir yöntem açıklanmakta olup, insana burada açıklanan bir bileşiğin terapötik olarak etkili bir miktarı veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, terapötik olarak etkili bir miktardaki bir veya daha fazla (örneğin, bir, iki, üç, bir veya iki veya bir ila üç) ilave terapötik madde ile kombinasyon halinde uygulanmasını içerir.

Belirli uygulamalarda, mevcut açıklama, bir HIV enfeksiyonu tedavisi için bir yöntem sağlamakta olup, yöntem, buna ihtiyaç duyan bir hastaya burada açıklanan bir bileşiğin, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun terapötik olarak

etkili bir miktarının, bir HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için uygun olan bir veya daha fazla ek terapötik maddenin terapötik olarak etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde uygulanmasını içerir.

5 Burada açıklanan bir bileşik (örneğin, herhangi bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği) Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiğinin herhangi bir dozaj miktarında (örneğin, 50 mg ila 1000 mg arasında bileşik) bir veya daha fazla terapötik madde ile kombine edilebilir.

10 Bir uygulamada, bir veya daha fazla (örneğin, bir, iki, üç, bir veya iki veya bir ila üç) ilave terapötik madde, ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde ile kombinasyon halinde burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik bileşimler
15 sağlanmaktadır.

Bir uygulamada, bir veya daha fazla (örneğin, bir, iki, üç, bir veya iki veya bir ila üç) ilave terapötik madde ile kombinasyon halinde burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren kitler sağlanmaktadır.

20 Yukarıdaki uygulamalar, ilave terapötik madde bir anti-HIV maddesi olabilir. Örneğin, bazı uygulamalarda, ilave terapötik madde, HIV proteaz inhibitörleri, HIV non-nükleosid veya non-nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri, HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri, HIV integraz
25 inhibitörleri, HIV katalitik olmayan bölge (veya allosterik) integraz inhibitörleri, HIV giriş inhibitörleri (örneğin, CCR5 inhibitörleri, gp41 inhibitörleri (başka bir deyişle, füzyon inhibitörleri) ve CD4 ekleme inhibitörleri), CXCR4 inhibitörleri, gp120 inhibitörleri, G6PD ve NADH-oksidadz
30 inhibitörleri, HIV aşılari, HIV matürasyon inhibitörleri, gecikme tersinme maddeleri (örneğin, histon deasetilaz inhibitörleri, proteazom inhibitörleri, protein kinaz C (PKC) aktivatörleri ve BRD4 inhibitörleri), hedef HIV kapsidini hedef alan bileşikler ("kapsid inhibitörleri"; örneğin, kapsid
35 polimerizasyon inhibitörleri veya kapsid bozucu bileşikler, HIV

nükleokapsid p7 (NCp7) inhibitörleri, HIV p24 kapsid protein inhibitörleri), farmakokinetik arttırıcılar, immün-bazlı terapiler (örneğin, Pd-1 modülatörler, Pd-L1 modülatörleri, çansı reseptör modülatörleri, IL-15 agonistleri), HIV antikorları, bispesifik antikorlar ve "antikor benzeri" terapötik proteinler (örneğin, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab türevleri) örneğin HIV gp120 veya gp41'i hedefleyenler, HIV için kombinasyon ilaçları, HIV p17 matris protein inhibitörleri, IL-13 antagonistleri, Peptidil-prolil cis-trans izomeraz A modülatörleri, protein disülfür izomeraz inhibitörleri, kompleman C5a reseptör antagonistleri, DNA metiltransferaz inhibitörü, HIV vif geni modülatörleri, HIV-1 viral enfektivite faktör inhibitörleri, TAT proteini inhibitörleri, HIV-1 Nef modülatörleri, Hck tirozin kinaz modülatörleri, karma soy kinaz-3 (MLK-3) inhibitörleri, HIV-1 ekleme inhibitörleri, Rev protein inhibitörleri, Integrin antagonistleri, nükleoprotein inhibitörleri, ekleme faktör modülatörleri, protein 1 modülatörlerini içeren COMM domeni, HIV Ribonükleaz H inhibitörleri, Retrosiklin modülatörleri, CDK-9 inhibitörleri, nonintegrin 1 inhibitörlerini kavrayan Dendritik ICAM-3, HIV GAG proteini inhibitörleri, HIV POL proteini inhibitörleri, kompleman faktörü H modülatörleri, Ubikitin ligaz inhibitörleri, Deoksisitidin kinaz inhibitörleri, siklin bağımlı kinaz inhibitörleri Proprotein konvertaz PC9 stimülatörleri, ATP bağımlı RNA helikaz DDX3X inhibitörleri, ters transkriptaz astarlama kompleksi inhibitörleri, HIV gen terapisi, PI3K inhibitörleri, bileşikler örneğin WO 2013/006738'de (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Pensilvanya Üniversitesi), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) ve WO 2012/003498 (Gilead Sciences) ve WO

2013/006792 (Pharma Resources)'ta açıklanan bileşikler ve HIV'nin tedavi edilmesine yönelik diğer ilaçlar ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilir.

Belirli uygulamalarda, ilave terapötik, HIV proteaz inhibitörleri, HIV nükleosid olmayan veya nükleotid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri, HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri, HIV integraz inhibitörleri, HIV katalitik olmayan bölge (veya allosterik) integraz inhibitörleri, farmakokinetik arttırıcılar ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilir.

Belirli uygulamalarda bir Formül (Ia), (II) veya (III) bileşiği bir tablet olarak formüle edilir, bu, tercihe göre HIV'nin tedavisi için faydalı olan bir veya daha fazla başka bileşik ihtiva edebilir. Belirli uygulamalarda, tablet, HIV'nin tedavisi için bir başka etken madde, örneğin HIV proteaz inhibitörleri, HIV nükleosid olmayan veya nükleotid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri, HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri, HIV integraz inhibitörleri, HIV non-katalitik bölge (veya allosterik) integraz inhibitörleri, farmakokinetik arttırıcılar ve bunların kombinasyonlarını içerebilir.

Belirli uygulamalarda, böyle tabletler, bir kez günlük dozlama için uygundur. Belirli uygulamalarda, ilave terapötik madde, aşağıdakilerin bir veya daha fazlası arasından seçilir:

(1) ATRIPLA® (efavirenz+tenofovir dizoproksil fumarat +emtrisitabin), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirin+tenofovir dizoproksil fumarat +emtrisitabin), STRIBILD® (elvitegravir+cobikistat+tenofovir dizoproksil fumarat +emtrisitabin), dolutegravir + abacavir sülfat +lamivudin, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudin), lamivudin + nevirapin + zidovudin, dolutegravir+rilpivirin, atazanavir sülfat + cobikistat, atazanavir + cobikistat, darunavir + cobikistat, efavirenz + lamivudin + tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat + emtrisitabin + cobikistat + elvitegravir, tenofovir alafenamit hemifumarat + emtrisitabin, tenofovir alafenamit + emtrisitabin, tenofovir

alafenamit hemifumarat + emtrisitabin + rilpivirin, tenofovir
alafenamit + emtrisitabin + rilpivirin , Vacc-4x + romidpsin,
darunavir + tenofovir alafenamit hemifumarat+ emtrisitabin +
cobikistat, af-0812, raltegravir + lamivudin, Kaletra® (ALUVIA®,
5 lopinavir+ritonavir), atazanavir sülfat + ritonavir, COMBIVIR®
(zidovudin+lamivudin, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, abacavir
sülfat +lamivudin, ABC+3TC), TRIZIVIR® (abacavir
sülfat+zidovudin+lamivudin, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (tenofovir
dizoproksil fumarat +emtrisitabin, TDF+FTC), tenofovir +
10 lamivudin ve lamivudin + tenofovir dizoproksil fumarattan oluşan
gruptan seçilen kombinasyon ilaçları;
(2) amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir kalsiyum,
indinavir, indinavir sülfat, lopinavir, ritonavir, nelfinavir,
nelfinavir mesilat, sakinavir, sakinavir mesilat, tipranavir,
15 brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) ve TMC-
310911'den oluşan gruptan seçilen HIV proteaz inhibitörleri;
(3) delavirdin, delavirdin mesilat, nevirapin, etravirin,
dapivirin, doravirin, rilpivirin, efavirenz, KM-023, VM- 1500,
lentinan ve AIC-292'den oluşan gruptan seçilen HIV nükleosid
20 olmayan veya nükleotid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri;
(4) VIDEX® ve VIDEX® EC (didanozin, ddl), zidovudin, emtrisitabin,
didanozin, stavudin, zalsitabin, lamivudin, censavudin,
abakavir, abakavir sülfat, amdoksovir, elvusitabin, alovudin,
fosfazid, fozivudin tidoxil, aprisitabin, amdoksovir, KP-1461,
25 fosalvudin tidoxil, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir
dizoproksil fumarat, tenofovir dizoproksil hemifumarat,
tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit hemifumarat,
tenofovir alafenamit fumarat, adefovir, adefovir dipivoksil, ve
festinavirden oluşan gruptan seçilen HIV nükleosid veya
30 nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri;
(5) kurkumin, kurkumin türevleri, kikorik asit, kikorik asit
türevleri, 3,5-dikaffeoilkinik asit, 3,5-dikaffeoilkinik asit
türevleri, aurintrikarboksilik asit, aurintrikarboksilik asit
türevleri, kafeik asit fentil ester, kafeik asit fentil ester
35 asitleri, tirfostin, tirfostin türevleri, kersetin, kersetin

- türevleri, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir ve kabotegravirdan oluşan gruptan seçilen HIV integras inhibitörleri;
- (6) CX-05168, CX-05045 ve CX-14442'den oluşan gruptan seçilen HIV katalitik olmayan bölge veya allosterik, integras inhibitörleri
- 5 (NCINI);
- (7) Enfuvirtid, sifuvirtid ve albuvirtidden oluşan gruptan seçilen HIV gp41 inhibitörleri;
- (8) Senikriviroktan oluşan gruptan seçilen HIV giriş inhibitörleri;
- 10 (9) Radha-108 (Receptol) ve BMS-663068'den oluşan gruptan seçilen HIV gp120 inhibitörleri;
- (10) Aplavirok, vikrivirok, maravirok, senikrivirok, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220), nifevirok (TD-0232), TD-0680 ve vMIP (Haimipu)'dan oluşan gruptan seçilen CCR5
- 15 inhibitörleri;
- (11) İbalizumabdan oluşan gruptan seçilen CD4 ekleme inhibitörleri;
- (12) Pleriksafor, ALT-1188, vMIP ve Haimipudan oluşan gruptan seçilen CXCR4 inhibitörleri;
- 20 (13) Cobikistat ve ritonavirden oluşan gruptan seçilen farmakokinetik arttırıcılar;
- (14) DermaVir, interlökin-7, plaknil (hidroksiklorokin), prolökin (aldeslökin, IL-2), interferon alfa, interferon alfa-2b, interferon alfa-n3, PEGlenmiş interferon alfa, interferon gama,
- 25 hidroksiüre, mikofenolat mofetil (MPA) ve bunun ester türevi mikofenolat mofetil (MMF), WF-10, ribavirin, IL-2, IL-12, polimer polietilenimin (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, uzun mesafe, ücret benzeri reseptör modülatörleri (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 ve
- 30 tlr13), rintatolimod ve IR-103 dan oluşan gruptan seçilen immün-bazlı terapiler;
- (15) Peptid aşıları, rekombinant alt birim protein aşıları, canlı vektör aşıları, DNA aşıları, virüs benzeri parçacık aşıları (psödoviriyon aşısı), CD4 türevli peptid aşıları, aşı
- 35 kombinasyonları, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAXB/E

(gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, multiklad DNA rekombinant adenovirüs-5 (rAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, Tat Oyi aşısı, AVX-201, HIV- LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, poli-ICLC adjuvan aşıları, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1+ MF-59, rVSVIN HIV-1 gag aşısı, SeV-Gag aşısı, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1- PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env klad C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01 ve DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)'ten oluşan gruptan seçilen HIV aşıları;

(16) HIV antikorları, bispesifik antikorlar ve "antikor benzeri" terapötik proteinler (örneğin DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab türevleri) örneğin BMS-936559, TMB-360 ve bavituksimab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8 ve VRC07'den oluşan gruptan seçilen HIV gp120 orgp41'i hedefleyenler;

(17) histon deasetilaz inhibitörleri, örneğin Romidpsin, vorinostat, panobinostat; Proteazom inhibitörleri, örneğin Velcade; protein kinaz C (PKC) aktivatörler örneğin Indolaktam, Prostratin, Ingenol B ve DAG-laktonlar, lonomisin, GSK-343, PMA, SAHA, BRD4 inhibitörleri, IL-15, JQ1, disülfram ve amfoterisin B'den oluşan gruptan seçilen gecikme tersindirici maddeler;

(18) Azodikarbonamitten oluşan gruptan seçilen HIV nükleokapsid p7 (NCp7) inhibitörleri;

(19) BMS-955176 ve GSK-2838232'den oluşan gruptan seçilen HIV matürasyon inhibitörleri;

(20) idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, piktilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sodyum, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, tazlisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotat, perifozin, RG-7666, GSK-

2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, pukitinib mesilat, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 ve CLR-1401'den oluşan gruptan seçilen PI3K inhibitörleri; WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Pensilvanya Üniversitesi), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) ve WO 2012/003498 (Gilead Sciences)'de açıklanan bileşikler arasından seçilir;

(21)

ve

(22) BanLec, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK- 8591, REP 9, sit-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Asemannan, Gamimune, Prolastin, 1,5-dikaffeoilkinik asit, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, MazF gen terapi, BlockAide, ABX-464, SCY-635, naltrekson, AAV-eCD4-lg gen terapi ve PA-1050040 (PA-040)'tan oluşan gruptan seçilen HIV'nin tedavi edilmesine yönelik diğer ilaçlar.

Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir, iki, üç, dört veya daha fazla ilave terapötik madde ile kombine edilir. Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, iki ilave terapötik madde ile kombine edilir. Başka uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, üç ilave terapötik madde ile kombine edilir. Daha başka

uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, dört ilave terapötik madde ile kombine edilir. Bir, iki, üç, dört veya daha fazla ilave terapötik madde, aynı sınıf terapötik maddelerden seçilen farklı terapötik maddeler olabilir ve/veya bunlar farklı sınıf terapötik maddelerin arasından seçilebilir. Özel bir uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir HIV nükleosid ters transkriptaz inhibitörü ile kombine edilir. Özel bir uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir ters transkriptaz HIV nükleosid veya nükleotid inhibitörü ve bir HIV nükleosid ters transkriptaz inhibitörü ile kombine edilir. Bir başka özel uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörü ve bir HIV proteaz inhibe edici bileşik ile kombine edilir. Aynı bir uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir HIV nükleosidi veya nükleotidi ters transkriptaz inhibitörü, bir HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörü, ve bir HIV proteaz inhibe edici bileşik ile kombine edilir. İlave bir uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir HIV nükleosidi veya nükleotidi ters transkriptaz inhibitörü, bir HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörü, ve bir farmakokinetik arttırıcı ile kombine edilir. Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, en az bir HIV nükleosid ters transkriptaz inhibitörü, bir entegraz inhibitörü ve bir farmakokinetik arttırıcı ile kombine edilir. Bir başka uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, iki HIV nükleosid veya nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri ile kombine edilir. Özel bir uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, Triumeq®

(dolutegravir+abacavir +lamivudin), dolutegravir + abacavir
sülfat + lamivudin, raltegravir, raltegravir + lamivudin,
TRUVADA® (tenofovir dizoproksil fumarat +emtrisitabin, TDF+FTC),
maravirok, enfuvirtid , Epzicom® (Livexa®, abacavir sülfat
5 +lamivudin, ABC+3TC), Trizivir® (abacavir
sülfat+zidovudin+lamivudin, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir
dipivoksil, Stribild ® (elvitegravir+cobikistat+tenofovir
dizoproksil fumarat +emtrisitabin), rilpivirin, rilpivirin
hidroklorür, COMPLERA® (Eviplera®, rilpivirin+tenofovir
10 dizoproksil fumarat +emtrisitabin), Cobikistat, atazanavir
sülfat + cobikistat, atazanavir + cobikistat, darunavir +
cobikistat, Atripla® (efavirenz+tenofovir dizoproksil fumarat
+emtrisitabin), atazanavir, atazanavir sülfat, dolutegravir,
elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir),
15 ritonavir, emtrisitabin , atazanavir sülfat + ritonavir,
darunavir, lamivudin, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir
kalsiyum, efavirenz, Combivir® (zidovudin+lamivudin, AZT+3TC),
etravirin, nelfinavir, nelfinavir mesilat, interferon,
didanozin, stavudin, indinavir, indinavir sülfat, tenofovir +
20 lamivudin, zidovudin, nevirapin, sakonavir, sakonavir mesilat,
aldeslökün, zalsitabin, tipranavir, amprenavir, delavirdin,
delavirdin mesilat, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudin +
tenofovir dizoproksil fumarat, efavirenz + lamivudin + tenofovir
dizoproksil fumarat, fosfazid, lamivudin + nevirapin +
25 zidovudin, abacavir, abacavir sülfat, tenofovir, tenofovir
dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, darunavir +
cobikistat, atazanavir sülfat + cobikistat, atazanavir +
cobikistat, tenofovir alafenamit ve tenofovir alafenamit
hemifumarat arasından seçilen bir, iki, üç, dört veya daha fazla
30 ilave terapötik madde ile kombine edilir.

Özel bir uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun
farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, abacavir sülfat,
tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat,
tenofovir dizoproksil hemifumarat, tenofovir alafenamit veya
35 tenofovir alafenamit hemifumarat ile kombine edilir.

Özel bir uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit veya tenofovir alafenamit hemifumarat ile kombine edilir.

Özel bir uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, şunlardan oluşan gruptan seçilen bir birinci ilave terapötik madde: abacavir sülfat, tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit, ve tenofovir alafenamit hemifumarat ve emtrisitabin ve lamivudinden oluşan gruptan seçilen bir ikinci ilave terapötik madde ile kombine edilir.

Özel bir uygulamada, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, şunlardan oluşan gruptan seçilen bir birinci ilave terapötik madde: tenofovir, tenofovir dizoproksil, tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir alafenamit, ve tenofovir alafenamit hemifumarat ve bir ikinci ilave terapötik madde ile kombine edilir, burada ikinci ilave terapötik madde, emtrisitabindir.

Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 5-30 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat veya tenofovir alafenamit ve 200 mg emtrisitabin ile kombine edilir.

Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; veya 10-30 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat veya tenofovir alafenamit ve 200 mg emtrisitabin ile kombine edilir.

Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 10 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat veya tenofovir alafenamit ve 200 mg emtrisitabin ile kombine edilir.

Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 25 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat veya

tenofovir alafenamit ve 200 mg emtrisitabin ile kombine edilir. Burada açıklanan bir bileşik (örneğin, bir formül (la) bileşiği) burada sağlanan maddeler bileşiğinin herhangi bir dozaj miktarı (örneğin, 50 mg ila 500 mg arasında bileşik) ile, her bir dozaj kombinasyonu spesifik ve ayrı ayrı listelenmiş gibi kombine edilebilir.

Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 200-400 mg tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir dizoproksil hemifumarat veya tenofovir dizoproksil ve 200 mg emtrisitabin ile kombine edilir. Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; veya 250-400 mg tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir dizoproksil hemifumarat veya tenofovir dizoproksil ve 200 mg emtrisitabin ile kombine edilir. Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 300 mg tenofovir dizoproksil fumarat, tenofovir dizoproksil hemifumarat veya tenofovir dizoproksil ve 200 mg emtrisitabin ile kombine edilir. Burada açıklanan bir bileşik (örneğin, bir formül (la) bileşiği) burada sağlanan maddeler bileşiğinin herhangi bir dozaj miktarı (örneğin, 50 mg ila 500 mg arasında bileşik) ile, her bir dozaj kombinasyonu spesifik ve ayrı ayrı listelenmiş gibi kombine edilebilir.

Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik bir veya daha fazla terapötik madde ile yukarıda tarif edilen şekilde kombine edildiğinde, bileşimin bileşenleri bir eş zamanlı veya sıralı rejimde verilir. Sıralı olarak uygulandığında, kombinasyon iki veya daha fazla uygulamada uygulanabilir.

Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik bir veya daha fazla terapötik madde ile üniter bir dozaj formunda, örneğin oral uygulama için bir katı şeklinde dozaj formunda bir hastaya eş zamanlı uygulama için kombine edilir.

Belirli uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşik bir veya daha fazla terapötik madde ile verilir. Burada açıklanan bir

bileşiğın bir veya daha fazla terapötik madde ile birlikte uygulanması, genellikle burada açıklanan bir bileşik ve bir veya daha fazla terapötik maddenin, terapötik olarak etkili miktarlardaki burada açıklanan bileşik ve bir veya daha fazla terapötik maddenin ikisinin de hastanın vücudunda mevcut olacağı şekilde eş zamanlı veya sıralı uygulanması anlamına gelir.

Birlikte uygulama, burada daha önce açıklanan bileşiklerin birim dozajlarının veya sonra birim dozlardaki bir veya daha fazla terapötik maddenin uygulanmasını, örneğın, burada açıklanan bileşiğın bir veya daha fazla ilave terapötik ajanın uygulanmasından sonraki saniye, dakika veya saat içinde verilmesini kapsar. Örneğın, bazı uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşiğın birim dozu önce uygulanır, ardından bir veya daha fazla ilave terapötik ajanın birim dozunun uygulanmasıyla saniyeler veya dakikalar içinde uygulanır. Alternatif olarak, diğerk uygulamalarda, önce bir veya daha fazla ilave terapötik ajanın birim dozu uygulanır, ardından burada açıklanan bir bileşiğın birim dozunun saniyeler veya dakikalar içinde tatbik edilmesi izler. Bazı uygulamalarda, burada açıklanan bir bileşiğın bir birim dozu önce uygulanır, ardından saatler süren bir süre sonra (örneğın, 1-12 saat), bir veya daha fazla ilave terapötik ajanın bir birim dozajı uygulanır. Diğerk uygulamalarda, bir veya daha fazla ilave terapötik ajanın birim dozu ilk önce uygulanır, ardından burada açıklanan bir bileşiğın birim dozunun uygulanmasıyla bir süre sonra (örneğın 1-12 saat) uygulanır.

Genel Sentetik Prosedürler

Uygulamalar, ayrıca bahse konu bileşikler veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını hazırlamak için yararlı olan prosesler ve ara ürünlere yöneliktir.

Uygulama yöntemlerinde yararlı olan örnek kimyasal varlıklar, şimdi buradaki genel hazırlıkları ve izleyen spesifik örnekler için açıklayıcı sentetik şemalara referansla açıklanacaktır. Uzmanlar, buradaki çeşitli bileşikleri elde etmek için, başlangıç malzemeleri uygun şekilde seçilebileceğini, böylece

nihai olarak arzu edilen ornatıkların arzu edilen ürünü elde etmek için uygun şekilde koruma ile ya da korumasız olarak reaksiyon şeması boyunca taşındığını anlayacaktır. Alternatif olarak, sonuçta arzu edilen ornatığın yerine, tepkime şeması

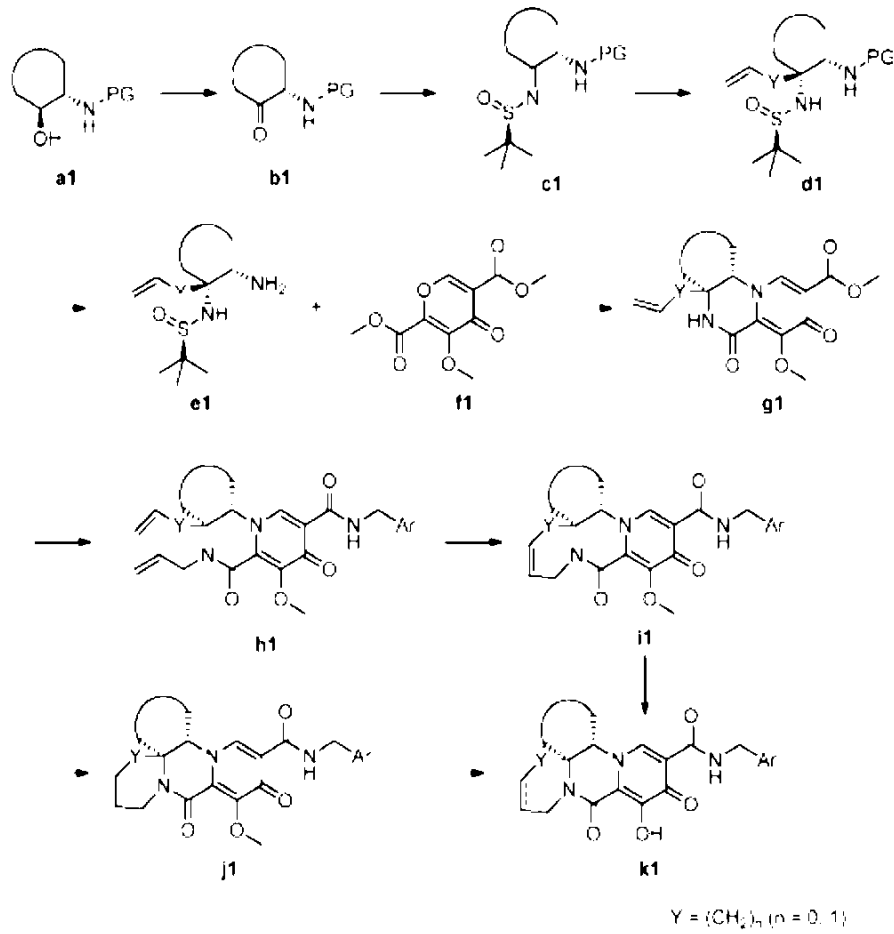
5 boyunca taşınabilen ve arzu edilen ornatıkla uygun olarak ornatılabilecek uygun bir grubun kullanılması gerekli olabilir veya istenebilir. Ayrıca, teknikte uzman bir kişi, aşağıdaki şemalarda gösterilen dönüşümlerin, belirli pendan gruplarının işlevselliği ile uyumlu olan herhangi bir sırayla

10 gerçekleştirilebileceğini anlayacaktır.

Mevcut tarifnamenin bileşiklerinin temsili sentezleri, aşağıdaki şemalarda ve takip eden özel örneklerde tarif edilmiştir. Şemalar 1 ve 2, mevcut buluşun ilave uygulamaları olarak sağlanmaktadır ve Formül (Ia)'ya sahip bileşikler hazırlamak

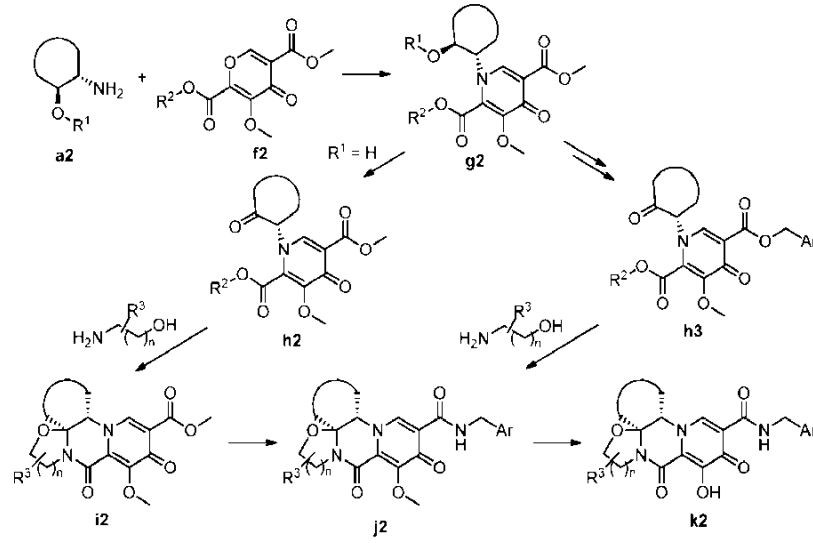
15 için kullanılmış olan ve Formül (Ia)'ye sahip ilave bileşikler hazırlamak için kullanılabilecek olan genel yöntemleri göstermektedir. Metodoloji, çok çeşitli fonksiyonellikler ile uyumludur.

Şema 1



- 5 Alkol **a1**, keton **b1**'i oluşturmak üzere oksidize edilir, bu da ayrıca sülfonilimin **c1** oluşturmak üzere tepkimeye sokulur. Alil veya vinil magnezyum bromür gibi ayıraç içeren bir aktif vinil ile tepkime, eklenti **d1**'yi oluşturur. Ardından, **e1**'yi elde etmek üzere aminin koruması kaldırılır, bu da **f1** ile bisiklik **g1**'i oluşturmak üzere tepkimeye sokulur. Amitin allilasyonu, **h1**'i verir, bu da ayrıca **i1**'i oluşturmak üzere siklize edilir. Dahili alken muhafaza edilebilir veya **k1** oluşturmak üzere indirgenmiştir. Nihayet, metoksi grubu, **j1** oluşturmak üzere hidroksile dönüştürülür.
- 10

Şema 2



$R^1 = H$ veya Koruyucu grubu

$R^2 =$ alkil

$R^3 =$ ornatık (H veya alkil)

$n = 1, 2$

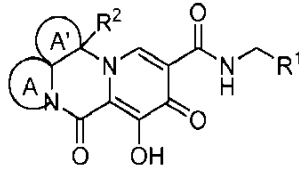
5

Amin **a2** ve **f2** arasında tepkime, **g2**'yi oluşturur. R^1 , H olduğunda, hidroksil, keton **h2** oluşturmak üzere oksidize edilir. Bir hidroksil alkil amin ile siklizasyon, tetrasiklik **i2**'yi verir. Esterin hidrolizi daha sonra amit kenetlemesi **j2**'yi verir. Metoksi grubu, ardından **k2**'yi elde etmek üzere hidroksiye dönüştürülür.

Belirli uygulamalarda, R^1 , bir koruyucu grubu olduğunda, **g2**'nin metil esteri, seçici şekilde hidrolize edilmiş ve amite dönüştürülmüştür. Alkolün korumasının kaldırılması, daha sonra oksidasyon **h3**'ü verir. Bu noktada, bir hidroksil alkil amin ile birleşme trisiklet **j2**'yi sağlar. Son olarak, metoksi, **k2**'yi elde etmek üzere hidroks'ye dönüştürülür.

Aşağıdaki örnekler, bu beyanın bileşiklerini, başka bir deyişle, Formül (Ia) bileşiğini yapmanın çeşitli yöntemlerini gösterir:

20



(Ia)

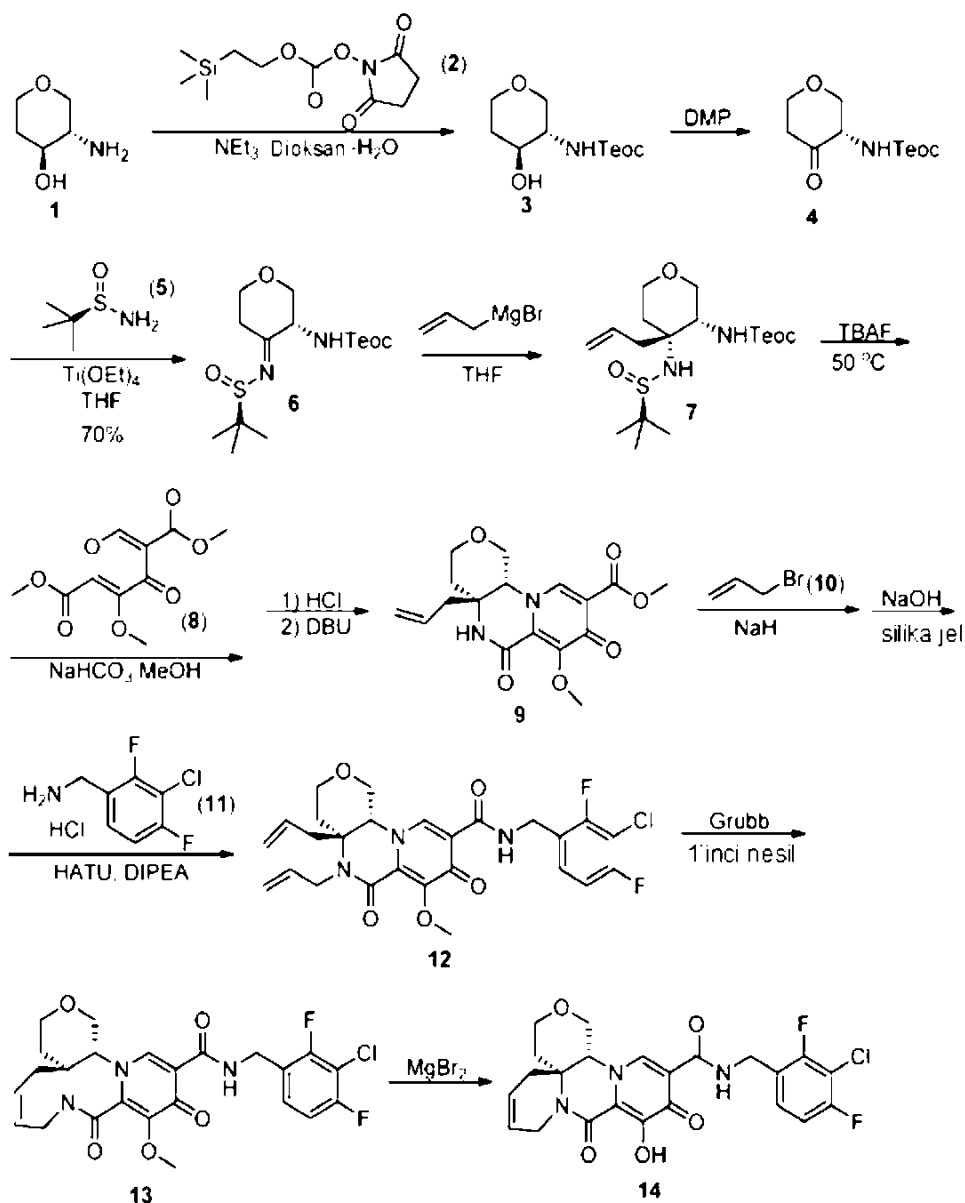
burada A, A', R¹ ve R² yukarıda tanımlanan şekildedir. Teknikte uzman bir kişinin benzer yöntemlerle ya da teknikte uzman bir kişinin bilinen diğer yöntemleri birleştirerek bu bileşikleri yapabileceği anlaşılmalıdır. Teknikte uzman bir kimsenin yukarıda ve yukarıda anlatıldığı gibi benzer bir şekilde, uygun başlangıç bileşenlerini kullanarak ve sentez parametrelerini değiştirerek aşağıda spesifik olarak gösterilmeyen diğer Formül (Ia) bileşiklerini de gereği halinde yapabileceği anlaşılmalıdır. Genel olarak, başlangıç bileşenleri, Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, ve Fluorochem ABD, ve benzeri gibi kaynaklardan temin edilebilir veya teknikte yetkin olanlarca bilinen kaynaklara göre sentezlenebilir (bakınız, örneğin, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5'inci baskı (Wiley, December 2000)) veya burada tarif edilen şekilde hazırlanabilir.

Aşağıdaki örnekler, sınırlama olmaksızın, açıklama amacıyla verilmiştir.

ÖRNEKLER

Örnek 1

Bileşik 14'ün Hazırlanması



Adım 1

Su (23 mL) içindeki bir (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (**1**, 2667 mg, 22,77 mmol) ve trietilamin (4,76 mL, 34,15 mmol) ve 1,4-dioksan (23 mL) çözeltisi oda sıcaklığında karıştırılırken, 1-[(2-trimetilsilil)etoksi- karboniloksi]pirrolidin-2,5-diyon (2, 6498 mg, 25,06 mmol) ilave edilmiştir. Ortaya çıkan karışım oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 71 saat sonra, tepkime karışımı su (~125 mL) ile seyreltilmiş ve etil asetat (~125 mL x 2) ile ekstrakte edilmiştir. Ekstraktlar su (125 mL x 1) ile yıkanmış, toplanmış, kurutulmuş (Na_2SO_4) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, heksan - etil asetat elüentler olarak kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi (120 g'lık kolon) ile

saflaştırılmış ve fraksiyonları içeren ürün havuzlanmış ve bileşik 3'ü elde etmek üzere konsantre edilmiştir: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 4,81 (s, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,91 (dt, J = 11,6, 4,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 11,9, 9,1, 3,1 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,01 (dddd, J = 13,1, 5,4, 4,4, 3,2 Hz, 1H), 1,65 (dtd, J = 13,2, 8,8, 4,1 Hz, 1H), 1,07 - 0,90 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). **LCMS-ESI⁺**(m/z): C₉H₂₀NO₄Si için hesaplanan [M+H-C₂H₄]⁺: 234,12; bulunan: 233,94.

10 Adım 2

Diklorometan (98 mL) içindeki bir bileşik 3 (4,994 g, 19,11 mmol) karışımı 0 °C'de karıştırılırken, Dess-Martin periodinan (9724 mg, 22,93 mmol) porsiyon halinde eklenmiştir. 15 dakika sonra, karışım 1,5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır.

15 1.5 Tepkime karışımı çökeltiliyi çıkarmak için filtre edilmiş ve katılar diklorometan ile yıkanmıştır. Sonra filtrat ve yıkama çözeltileri toplanmış ve konsantre edilmiş, kalıntı heksan - etil asetatı elüentler olarak kullanılarak Bileşik 4'ü elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (120 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 5,54 (s, 1H), 4,62 (dd, J = 10,3, 6,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (ddt, J = 11,0, 7,4, 1,5 Hz, 1H), 4,25 - 4,05 (m, 2H), 3,62 (ddd, J = 12,4, 11,3, 2,6 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,77 (td, J = 13,1, 7,3 Hz, 1H), 2,52 (ddd, J = 13,9, 2,5, 1,3 Hz, 1H), 1,09 - 0,89 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₉H₁₈NO₄Si için hesaplanan [M+H-C₂H₄]⁺: 232,10; bulunan: 231,83.

Adım 3

THF içindeki (16 mL, 0,25 M) bir bileşik 4 (997 mg, 3,844 mmol) ve (R)-t-Bu-sülfinimit (**5**, 562 mg, 4,637 mmol) çözeltilisine 30 Ti(OEt)₄ (1,63 mL, 7,775 mmol) oda sıcaklığında 16 saat süreyle ilave edilmiştir. Tepkime karışımı karıştırılan bir etil asetat (~20 mL) ve sulu NaHCO₃ (~15 mL) karışımına dökülmüştür. Karışıma bir miktar selit ilave edildikten sonra, selit pedi içerisinden filtre edilmiştir. Filtre keki etil asetat ile yıkanmıştır (x 35 2). Filtrat ve yıkama toplanmış, kurutulmuş (MgSO₄), ve konsantre

edilmiştir. Kalıntı, diklorometan - etil asetatı elüentler olarak kullanılarak Bileşik 6'yı elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (40 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 5,55 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,15 (q, J = 7,7 Hz, 3H), 3,77 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 11,8,2,4 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J = 14,5, 12,1, 6,5 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,06 - 0,89 (m, 2H), 0,03 (s, 10H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₃H₂₇N₂O₄SSi için hesaplanan [M+H-C₂H₄]⁺: 335,15; bulunan: 334,83.

10 Adım 4

THF (7,2 mL) içindeki bir aseton-kuru buz banyosu içinde karıştırılan bir bileşik 6 (725 mg, 2,000 mmol) çözeltisine, allilmagnezyum bromür (1 M, eter içinde, 6 mL) ~3 dakika boyunca ilave edilmiştir. Banyo -35 °C'ye 50 dakika boyunca çıkarılmış ve ardından tepkime karışımı doymuş NH₄Cl ile baskılanmıştır. Oluşan katıları çözmek için bir miktar su ilavesinden sonra, karışım etil asetat (-25 mL x 2) ile ekstrakte edilmiş ve ekstraktlar su ile yıkanmıştır (x 2). Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, Bileşik 7'i elde etmek üzere heksan - etil asetat kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi (80 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 5,92 (dt, J = 16,7, Hz, 1H), 5,26 - 5,07 (m, 3H), 4,17 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,81 - 3,64 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 11,7, 4,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 1,81 (ddd, J = 14,5, 9,3, 5,2 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,99 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 0,04 (d, J = 0,8 Hz, 9H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₈H₃₇N₂O₄SSi için hesaplanan [M+H]⁺: 405,22; bulunan: 404,82.

30 Adım 5

Asetonitril içindeki (5 mL) bir bileşik 7 (463 mg, 1,144 mmol) ve tetrabutylamonyum florür hidrat (640 mg, 2,290 mmol) karışımı 8 saat süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. İlave tetrabutylamonyum florür hidrat (640 mg, 2,290 mmol) eklenmesinden sonra, karışım 8 saat süreyle 50 °C'de

kariştırılmıştır. Tepkime karişımı 2 N HCl ile asitleştirilmiş ve ardından ~1 mL doymuş NaHCO₃ çözeltiliyi nötrleştirmek için ilave edilmiştir. Ortaya çıkan karişım şurup halinde konsantre edilmiş ve vakumda kurutulmuştur. Ortaya çıkan kalıntı bir
5 sonraki tepkime için kullanılmıştır: **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₂H₂₅N₂O₂S için hesaplanan [M+H]⁺: 261,16; bulunan: 260,91.

Yukarıdaki ham kalıntıya piron **8** (278 mg, 1,148 mmol), NaHCO₃ (194 mg, 2,309 mmol), su (2 mL), ve metanol (2 mL) ilave edilmiştir. Ortaya çıkan karişım 1 saat süreyle oda sıcaklığında
10 kariştırılmıştır. Tepkime karişımı çözücünün çoğunluğunu çıkarmak için konsantre edildikten ve kalıntı diklorometan içinde (~50 mL) ezildikten sonra, ortaya çıkan karişım kurutulmuş (MgSO₄), filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir.

Diklorometan (6 mL) içindeki ham konsantre edilmiş kalıntıya
15 dioksan (6 mL) içindeki 4 N HCl ilave edilmiş ve ortaya çıkan karişım 1 saat süreyle oda sıcaklığında kariştırılmıştır. Karişım konsantre edilmiş ve ~10 dakika süreyle vakumda kurutulmuştur: **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₈H₂₅N₂O₇ için hesaplanan [M+H]⁺: 381,17; bulunan: 381,06.

20 Yukarıdaki kalıntı ve DBU'nun (0,9 mL, 6,018 mmol) metanol (10 mL) içindeki bir karişımı 15 dakika süreyle 50 °C'lik banyoda kariştırılmıştır. Sonra çözeltili konsantre edilmiş, kalıntı, etil asetat içinde etil asetat - %20 metanolü elüentler olarak kullanılarak Bileşik 9'u elde etmek üzere silika jel üzerinde
25 kolon kromatografisi (40 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: **¹H NMR** (400 MHz, kloroform- d) δ 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,69 (dddd, J = 16,8, 10,1, 8,2, 6,5 Hz, 1H), 5,21 - 5,12 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (dd, J = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 - 3,92
30 (m, 1H), 3,73 (ddt, J = 18,3, 6,7, 3,5 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 14,0, 6,5 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 14,0, 8,3 Hz, 1H), 1,98 -1,85 (m, 2H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₇H₂₁N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 349,14; bulunan: 349,09.

Adım 6

Bir bileşik 9 (326 mg, 0,936 mmol) ve %60 NaH (149 mg, 3,725 mmol) karışımı bir buz banyosuna konulmuş ve DMF (4 mL) karışıma ilave edilmiştir. 5 dakika süreyle karıştırdıktan sonra, allil bromür (**10**, 0,2 mL, 2,311 mmol) ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 1,25 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır: **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₀H₂₅N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 389,17; bulunan: 389,13.

Tepkime karışımına 1 N NaOH (1,9 mL) ilave edilmiş ve karışım 20 dakika süreyle 0 °C'de karıştırılmıştır. Tepkime karışımı dioksan içinde (~1,5 mL) 4 N HCl ile asitleştirilmiş ve asitleştirilmiş tepkime karışımı tüm çözücüleri çıkarmak için rotovap kullanılarak vakum pompası ve 55°C banyo ile konsantre edilmiştir. Rezidüel karışım, ham asidi elde etmek üzere tolüen ile birlikte buharlaştırılmıştır: **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₉H₂₃N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 375,16; bulunan: 375,13.

Diklorometan (10 mL) içinde yukarıdaki ham asit, 3-kloro-2,4-diflorobenzil amin HCl tuzu (11,222 mg, 1,037 mmol) ve (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloksi)metaniminyum heksaflorofosfat(HATU, 715 mg, 1,881 mmol) oda sıcaklığında karıştırılırken, DIPEA (1,75 mL, 10,05 mmol) ilave edilmiştir. Karışım 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tepkime karışımı etilasetat ile seyreltilmiş, doymuş NH₄Cl (x 2), doymuş NaHCO₃ (x 2) ve tuzlu su (x 1) ile yıkanmıştır. Sulu fraksiyonlar etil asetat ile ekstrakte edilmiş (x 1), iki organik fraksiyon toplanmış, kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, etil asetat içinde etil asetat - %20 metanol elüent olarak kullanılarak bileşik **12** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (40 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: **¹H NMR** (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,10-5,92 (m, 1H), 5,67 - 5,47 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 17,3, 1,6 Hz, 1H), 5,24 (dt, J = 10,3, 1,3 Hz, 1H), 5,03-4,92 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,61 (dd, J = 11,0, 5,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 4,08 (tt, J = 11,1, 7,1 Hz, 2H), 3,93 (dd, J = 11,4, 5,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 - 3,77

(m, 1H), 3,57 (dt, J = 14,7, 12,0 Hz, 2H), 2,49 (dd, J = 14,3, 7,4 Hz, 1H), 2,44 - 2,38 (m, 1H), 2,36 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,00 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -117,21 (ddt, J = 9,1, 6,0, 2,9 Hz, 1F), -119,79 (d, J = 8,8 Hz, 1F). LCMS-ESI*
5 (m/z): C₂₆H₂₇ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 534,16; bulunan: 534,17.

Adım 7

Diklorometan (12 mL) içindeki bir bileşik **12** (63 mg, 0,118 mmol) çözeltisi bir buz banyosunda karıştırılırken Ar gazı
10 fokurdatılmıştır. 30 dakika sonra, Grubbs katalizörü 1'inci kuşak (3,5 mg, 4,654 µmol) ilave edilmiş ve Ar kabakcıklanması 15 dakika süreyle devam ettirilmiştir. Ardından, tepkime karışımı 47 °C'de geri akışlanmıştır. 2 saat sonra, ilave Grubbs katalizörü 1'inci kuşak (3 mg, 3,99 µmol) ilave edilmiş ve
15 karışım geri akışlanmıştır. İlave bir 2,75 saat sonra, ilave Grubbs katalizörü 1'inci kuşak (5 mg, 6,649 µmol) ilave edilmiştir. 45 dakika geri akışlandıktan sonra, tepkime karışımı konsantre edilmiş ve kalıntı, etil asetat içinde heksan - etil asetat - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak Bileşik 13'ü
20 elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (24 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 1H), 6,92 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 5,20 - 5,04 (m, 1H), 4,73 - 4,56 (m, 2H), 4,18 - 4,09 (m, 1H),
25 4,03 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,92 (td, J = 14,0, 12,9, 4,7 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,47 (dt, J = 19,2, 3,7 Hz, 1H), 2,57 - 2,40 (m, 2H), 1,99- 1,86 (m, 1H), 1,68 (ddd, J = 16,0, 12,4, 4,4 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, kloroform-d) δ -114,68 - -115,04 (m, 1F), -117,28 (d, J = 7,9 Hz, 1F). LCMS-
30 ESI⁺ (m/z): C₂₄H₂₃ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 506,13; bulunan: 506,16.

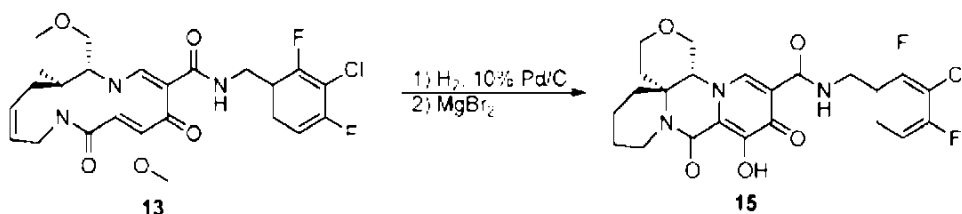
Adım 8

MeCN (1 mL) içinde bir bileşik 13 (11,4 mg, 0,023 mmol) çözeltisine MgBr₂ (10,7 mg, 0,058 mmol) oda sıcaklığında ilave
35 edilmiş ve ortaya çıkan karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de

kariştırılmıştır. Tepkime karişımı 0 °C'de kariştırılmış ve karişımı çözeltili haline getirmek için 1 N HCl (-6 damla) ilave edilmiştir. Ortaya çıkan çözeltili su ile seyreltilmiş, sonra ürün diklorometan ile ekstrakte edilmiştir (x 3). Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak Bileşik 14'ü elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 12,60 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,92 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,85-5,61 (m, 2H), 5,19 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,72 - 3,54 (m, 2H), 3,49 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 20,6, 15,2 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,75 (ddd, J = 16,2, 12,4, 4,5 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, kloroform-d) δ-115,09 (s, 1F), -117,30 (s, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₃H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 492,11; bulunan: 492,15.

Örnek 2

Bileşik 15'ün Hazırlanması



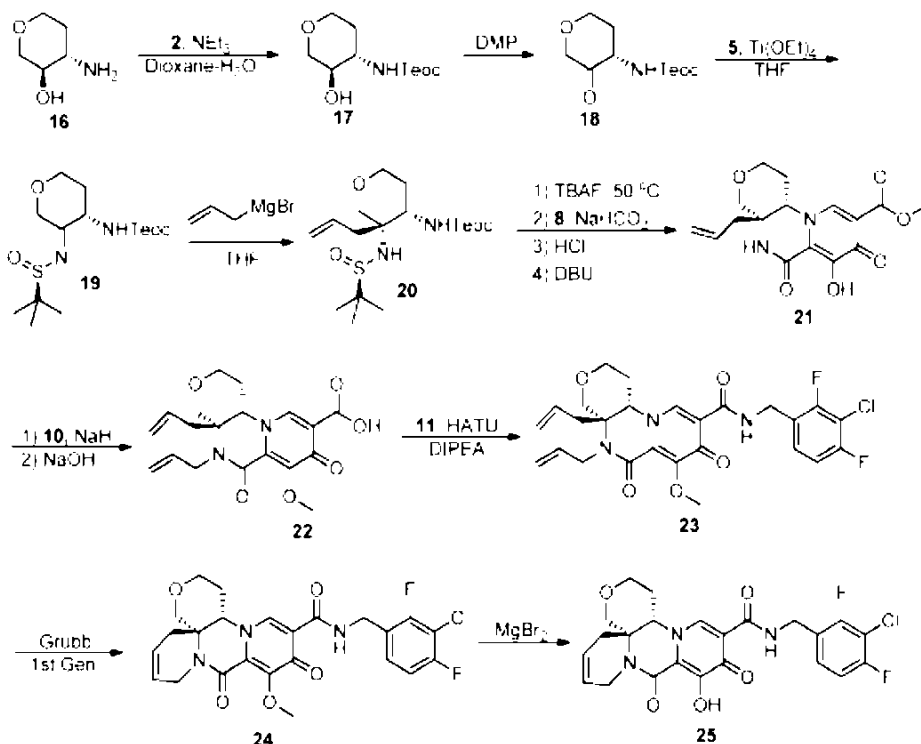
Adım 1

Etanol (2 mL) içinde bir bileşik **13** (32 mg, 0,063 mmol) ve karbon üzerinde %10 palladyum (5 mg, 0,174 mmol) karişımı hidrojen atmosferi altında kariştırılmıştır. 2 saat sonra, tepkime karişımı selit pedi içerisinden filtre edilmiş ve selit etanol ile yıkanmıştır. Toplanan filtrat ve yıkama ham doymuş ürün elde etmek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiş, bu, bir sonraki tepkime için kullanılmıştır: LCMS-ESI⁺ (m/z: C₂₄H₂₅ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 508,15; bulunan: 508,14.

MeCN (3 mL) içinde yukarıdaki ham doymuş ürün çözeltisine magnezyum bromür (32 mg, 0,174 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 30 dakika süreyle 50 °C'lik banyoda karıştırılmıştır. Tepkime karışımı 0 °C'de karıştırılmış ve karışımı bir çözelti haline getirmek için 1 N HCl (~7 damla) ilave edilmiştir. Çözelti su ile seyreltildikten sonra, ürün diklorometan ile ekstrakte edilmiştir (x 3). Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak bileşik **15**'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 12,60 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,92 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,85 - 5,61 (m, 2H), 5,19 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,72 - 3,54 (m, 2H), 3,49 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 20,6, 15,2 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,75 (ddd, J = 16,2, 12,4, 4,5 Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, kloroform-d) δ -115,09 (s, 1F), -117,30 (s, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₃H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 492,11; bulunan: 492,15.

Örnek 3

Bileşik 25'in Hazırlanması



Su (35 mL) içindeki bir bileşik **16** (4,00 g, 26,04 mmol) ve trietilamin (5,44 mL, 39,06 mmol) ve 1,4-dioksan (35 mL) çözeltisi oda sıcaklığında karıştırılırken, bileşik **2** (7,428 g, 28,64 mmol) ilave edilmiştir. Ortaya çıkan karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmıştır. 16 saat sonra, tepkime karışımı su (~125 mL) ile seyreltilmiş ve etil asetat (~125 mL x 2) ile ekstrakte edilmiştir. Ekstraktlar su (125 mL x 1) ile yıkanmış, toplanmış, kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, heksan-etil asetat elüentler olarak kullanılarak Bileşik 17'yi elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon (kartuş ile kullanılan 120 g'lık kolon) kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 4,68 (s, 1H), 4,23-4,13 (m, 2H), 4,01 (ddd, J = 11,4, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 3,56 (ddd, J = 12,3, 9,7, 5,4 Hz, 1H), 3,48 (td, J = 9,3, 4,8 Hz, 1H), 3,41 (td, J = 11,9, 2,3 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 11,4, 9,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,55 (dtd, J = 13,2, 11,6, 4,8 Hz, 1H), 1,06-0,91 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). LCMS-ESP (m/z): C₉H₂₀NO₄Si için hesaplanan [M+H-C₂H₄]⁺: 234,12; bulunan: 233,95.

Adım 2

Diklorometan (125 mL) içindeki bir bileşik **17** (6,430 g, 24,6 mmol) çözeltisi 0 °C'de karıştırılırken (bazı tepkenler çökelmiş) Dess-Martin periodinan (12,52 g, 29,52 mmol) porsiyon halinde eklenmiştir. 15 dakika sonra, karışım 7 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tepkime karışımı çökeltiliyi çıkarmak için filtre edilmiş ve katılar diklorometan ile yıkanmıştır. Filtrat ve yıkama katmanları konsantre edilmiş ve heksan-etil asetat elüentler olarak kullanılarak Bileşik 18'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (120 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-*d*) δ 5,48 (s, 1H), 4,49 (dt, *J* = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 3H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,90 (td, *J* = 11,7, 3,2 Hz, 1H), 2,84-2,61 (m, 1H), 1,89 (dddd, *J* = 13,1, 12,1, 10,4, 5,4 Hz, 1H), 1,06- 0,93 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): C₉H₁₈NO₄Si için hesaplanan [M+H-C₂H₄]⁺: 232,10; bulunan: 231,83.

Adım 3

THF (10 mL) içindeki bir bileşik 18 (1,500 g, 5,789 mmol) ve (R)-tert-butilsülfiamit (5, 841,11 mg, 6,94 mmol) çözeltisine titanyum tetraetoksit (2,452 mL, 11,7 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. Ortaya çıkan çözelti oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmıştır. Tepkime karışımı, karıştırılan bir etil asetat (~20 mL) ve sulu doymuş NaHCO₃ (~15 mL) karışımına dökülmüştür. Karışıma bir miktar selit ilave edildikten sonra, selit pedi içerisinden filtre edilmiş ve ped, etil asetat ile yıkanmıştır. Toplanan filtrat ve yıkama katmanları kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, etil asetat - %20 metanol etil asetat içinde elüentler olarak kullanılarak bileşik **19** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (40 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-*d*) δ 5,41 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,07 (m, 3H), 3,97 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 1H), 2,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,84 (qd, *J* = 12,0, 5,4 Hz, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,99 (td, *J* = 8,9, 8,3, 4,7 Hz, 2H), 0,04 (s, 9H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): C₁₃H₂₇N₂O₄SSi için hesaplanan [M+H-C₂H₄]⁺: 335,15; bulunan: 334,86.

Adım 4

THF (12 mL) içindeki bir bileşik 19 (1125 mg, 3,103 mmol) çözeltisi, -78°C'lik bir banyo içinde karıştırılırken, allilmagnezyum bromür (eter içinde 1 M, 9,31 mL) 4 dakika boyunca ilave edilmiştir. 40 dakika sonra, banyonun sıcaklığı, -60°C olmuş ve tepkime karışımı banyodan çıkarılmış ve 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tepkime karışımı, biraz sulu NH₄Cl ile doyurulmuş ve seyreltilmiş ve etil asetat ile ekstrakte edilmiştir (~25 mL x 2). Ekstraktların su ile yıkanmasından sonra (x 2), toplanan ekstraktlar kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, heksan - etil asetat elüentler olarak kullanılarak Bileşik 20'yi elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (80 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 6,78 (d, J= 10,2 Hz, 1H), 5,85-5,65 (m, 1H), 5,17 - 5,01 (m, 2H), 4,17 (ddd, J = 17,5, 10,3, 6,6 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 11,7, 5,0 Hz, 1H), 3,84 (ddd, J = 12,2, 10,2, 4,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 1H), 3,55 - 3,39 (m, 1H), 3,37 (d, J= 11,7 Hz, 1H), 2,67 (dd, J= 15,0, 7,0 Hz, 1H), 2,45 - 2,27 (m, 1H), 1,83 (tt, J = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,76 - 1,53 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,01 (dt, J = 10,2, 6,4 Hz, 2H), 0,03 (s, 10H). LCMS-ESP (m/z): C₁₆H₃₃N₂O₄SSi için hesaplanan [M+H]⁺: 377,19; bulunan: 376,98.

Adım 5

Bir bileşik 20 (939 mg, 2,321 mmol) ve tetrabutylamonyum florür hidrat (2594,2 mg, 9,282 mmol) karışımına asetonitril (10 mL) ilave edilmiş ve reaksiyon karışımı gece boyu 50 °C'de karıştırılmıştır. Tepkime karışımı 2 N HCl ile asitleştirilmiş ve ~1 mL doymuş NaHCO₃ ile nötrleştirilmiştir. Ortaya çıkan çözelti konsantre edilmiş ve vakum altında kurutulmuştur.

Ham kalıntıya, bileşik 8 (562 mg, 2,321 mmol), NaHCO₃ (389,89 mg, 4,641 mmol), su (5 mL) ve metanol (8 mL) ilave edilmiştir. Ortaya çıkan karışım 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tepkime karışımı çözücünün büyük kısmını çıkarmak için konsantre edilmiştir. Sonra kalıntı diklorometan içinde (~50 mL) çözülmüş ve kurutulmuş (MgSO₄), çözünmez malzeme

filtre edilmiş ve filtrat konsantre edilmiştir. Kalıntı diklorometan (12 mL) içinde çözülmüş ve dioksan (12 mL) içinde 4 N HCl ile oda sıcaklığında muamele edilmiştir. 2 saat sonra, tepkime karışımı çözücüyü çıkarmak için konsantre edilmiş ve kalıntı kısmi olarak etil asetat içinde etil asetat - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi (80 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. Kısmi olarak arıtılmış ürün preparatif HPLC marifetiyle ayrıca arıtılmıştır (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) ve fraksiyonları içeren ürün havuzlanmış ve bileşik 21'i elde etmek üzere dondurularak kurutulmuştur: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 8,76 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,35 (dd, J = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 2,30 - 2,05 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₇H₂₁N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 349,14; bulunan: 349,13.

Adım 6

Bir bileşik **21** (376 mg, 1,079 mmol) ve %60 NaH (173 mg, 4,317 mmol) karışımı 0°C'de soğutulurken, DMF (5 mL) karışıma ilave edilmiştir. 5 dakika sonra, allyl bromür (0,231 mL, 2,666 mmol) ilave edilmiştir. 10 dakika sonra, 2 N NaOH (0,6 mL) ilave edilmiş ve 10 dakika süreyle 0°C'de karıştırılmıştır. Tepkime karışımı sonra 2 N HCl (~2,5 mL) ile asitleştirilmiş ve asitleştirilmiş tepkime karışımı çözücüyü çıkarmak için konsantre edilmiştir. Kalıntı, su içinde çözülmüş ve preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) marifetiyle arıtılmıştır. Fraksiyonları içeren ürün havuzlanmış ve bileşik 22'yi elde etmek üzere dondurularak kurutulmuştur: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 8,33 (s, 1H), 5,93 (dq, J = 14,7, 5,2, 4,5 Hz, 1H), 5,61 - 5,45 (m, 1H), 5,36 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 16,2, 8,2 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,13 (s, 5H), 3,99 (dd, J = 15,8, 8,8 Hz, 1H), 3,65 - 3,49 (m, 1H), 3,42 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 14,5, 6,7 Hz, 1H), 2,29 - 2,04 (m, 2H), 1,96

(d, $J = 13,5$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $C_{19}H_{23}N_2O_6$ için hesaplanan $[M+H]^+$: 375,16; bulunan: 375,15.

Adım 7

Diklorometan (5 mL) içinde bir bileşik **22** (141 mg, 0,377 mmol),
5 bileşik 11 (89 mg, 0,414 mmol), ve HATU (286,38 mg, 0,753 mmol)
karışımı oda sıcaklığında karıştırılırken N,N-diizopropiletilamin (0,7 mL, 4,011 mmol) ilave edilmiştir. 30
dakika sonra, tepkime karışımı etilasetat ile seyreltilmiş ve
doymuş NH_4Cl (x 2), doymuş $NaHCO_3$ (x 2) ve tuzlu su (x 1) ile
10 yıkanmıştır. Sulu fraksiyonlar etilasetat ile ekstrakte
edildikten sonra (x 1), organik fraksiyonlar toplanmış,
kurutulmuş (Na_2SO_4) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, etilasetat
içinde heksan - etilasetat - %20 metanol elüentler olarak
kullanılarak bileşik **23**'ü elde etmek üzere silika jel üzerinde
15 kolon kromatografisi (24 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: **¹H**
NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,51 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,36 (s,
1H), 7,21 (td, $J = 8,3, 5,9$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J = 8,5, 1,8$ Hz,
1H), 5,87 (dddd, $J = 17,3, 10,1, 8,7, 4,3$ Hz, 1H), 5,45 (dddd, J
= 17,1, 10,1, 8,3, 7,0 Hz, 1H), 5,32-5,21 (m, 1H), 5,17 (d, J
= 10,2 Hz, 1H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,86 (dd, $J = 16,8, 1,5$ Hz,
20 1H), 4,82 -4,74 (m, 1H), 4,57 (dd, $J = 6,1, 2,2$ Hz, 2H), 4,26
(d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 12,0, 4,7$ Hz, 1H), 4,00 (s,
1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (dd, $J = 15,8, 8,8$ Hz, 1H), 3,48 (td, J
= 12,2, 2,4 Hz, 1H), 3,34 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 2,27 (dd, $J =$
25 14,4, 7,1 Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 14,4, 8,2$ Hz, 1H), 2,11 -1,98
(m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $C_{26}H_{27}ClF_2N_3O_5$ için
hesaplanan $[M+H]^+$: 534,16; bulunan: 534,19.

Adım 8

Diklorometan (26 mL) içindeki bir bileşik **23** (142 mg, 0,266 mmol)
30 çözeltisi bir buz banyosunda karıştırılırken Ar gazı içerisinden
fokurdatılmıştır. 20 dakika sonra, Grubbs katalizörü 1'inci
kuşak (20 mg, 26,59 μ mol) ilave edilmiş ve Ar kabakcıklanması 15
dakika süreyle devam etmiştir. Ardından, tepkime karışımı 50
°C'de geri akışlanmıştır. 2 saat sonra, tepkime karışımı
35 konsantre edilmiş ve bileşik **24** elde etmek üzere heksan - etil

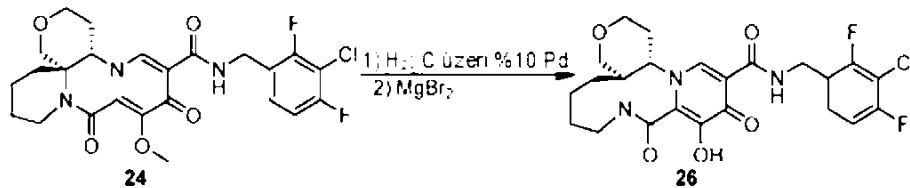
asetat - %20 metanol etil asetat içinde elüentler olarak kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi (24 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 10,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,35-7,21 (m, 1H), 6,92 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 5,20-5,04 (m, 1H), 4,73 - 4,56 (m, 2H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 4,03 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,92 (td, J = 14,0,12,9, 4,7 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,47 (dt, J = 19,2, 3,7 Hz, 1H), 2,57-2,40 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,68 (ddd, J = 16,0, 12,4,4,4 Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (377 MHz, kloroform-d) δ -114,68 - -115,04 (m, 1F), -117,28 (d, J = 7,9 Hz, 1F). **LCMS-ESI+** (m/z): C₂₄H₂₃ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 506,13; bulunan: 506,16.

Adım 9

MeCN (1,4 mL) içindeki bir bileşik **24** (15 mg, 0,03 mmol) çözeltisine magnezyum bromür (14,19 mg, 0,077 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 50 °C'de karıştırılmıştır. 30 dakika sonra, tepkime karışımı 0 °C'de karıştırılmış ve karışımı bir çözelti haline getirmek için 1 N HCl ilave edilmiş ve su ile seyreltilmiş, sonra CH₂Cl₂ (X 3) ile ekstrakte edilmiştir. Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. Örnek dioksan içinde çözülmüş ve bileşik **25'**i elde etmek üzere dondurularak kurutulmuştur: **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 12,85 (s, 1H), 10,48 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40-7,14 (m, 1H), 6,91 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 17,4, 5,7 Hz, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,87 (ddd, J = 16,9, 11,7, 6,9 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,03 (td, J = 13,4, 3,1 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,92 (ddd, J = 19,2, 9,3, 4,7 Hz, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 4H), 1,58 (m, 2H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, kloroform-d) δ -115,18 (q, J = 6,5, 5,4 Hz, 1F), -117,36 (dd, J = 8,0, 3,3 Hz, 1F). **LCMS-ESI+** (m/z): C₂₃H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 492,11; bulunan: 492,15.

Örnek 4

Bileşik 26'nın Hazırlanması

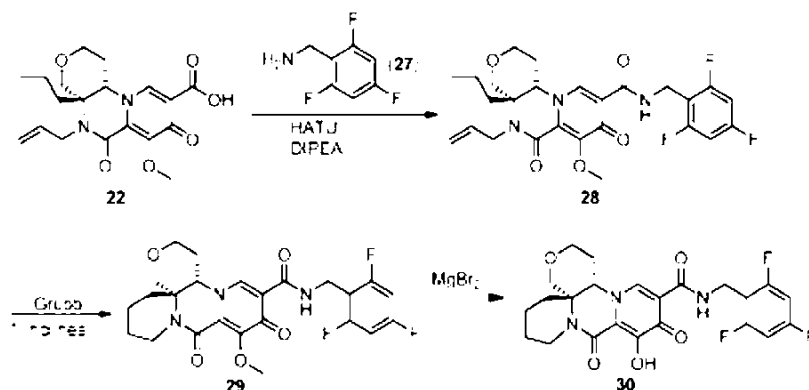


Adım 1

- 5 Etanol (5 mL) içindeki bir bileşik **24** (105 mg, 0,208 mmol) çözeltisine karbon üzerinde %10 palladyum (18,2 mg) ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. 2 saat sonra, tepkime karışımı selit pedi içerisinden filtre edilmiş ve etanol ile yıkanmıştır. Filtrat
- 10 konsantre edilmiş ve vakumda kurutulmuştur. Kalıntı, asetonitril (10 mL) içinde çözülmüş ve magnezyum bromür (98,96 mg, 0,573 mmol) çözeltiye oda sıcaklığında ilave edilmiştir. Ortaya çıkan karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Tepkime karışımı 0 °C'de karıştırılmış ve karışımı bir çözelti haline
- 15 getirmek için 1 N HCl ilave edilmiştir. Ortaya çıkan çözelti ayrıca su ile seyreltilmiş, sonra ürün diklorometan ile ekstrakte edilmiştir (x 3). Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan-%20 metanol elüentler olarak kullanılarak bileşik
- 20 **26**'yı elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 12,85 (s, 1H), 10,48 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40 - 7,14 (m, 1H), 6,91 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 17,4, 5,7 Hz, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,87 (ddd, J = 16,9, 11,7, 6,9 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,03 (td, J = 13,4, 3,1 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,92 (ddd, J = 19,2, 9,3, 4,7 Hz, 1H), 1,83- 1,67 (m, 4H), 1,58 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, kloroform-d) δ -115,18 (q, J = 6,5, 5,4 Hz, 1F), -117,36 (dd, J = 8,0, 3,3 Hz, 1F). LCMS-
- 25 **ESI+** (m/z): C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 494,13; bulunan: 494,17

Örnek 5

Bileşik 30'ün Hazırlanması



Adım 1

- 5 Diklorometan (5 mL) içindeki bir 22 (144 mg, 0,385 mmol), 2,4,6-triflorobenzilamin (**27**, 68,17 mg, 0,423 mmol), ve HATU (292,47 mg, 0,769 mmol) karışımı oda sıcaklığında karıştırılırken N,N-diizopropiletilamin (0,713 mL, 4,096 mmol) ilave edilmiştir. 30 dakika sonra, tepkime karışımı etilasetat ile seyreltilmiş,
- 10 doymuş NH₄Cl (x 2), doymuş NaHCO₃ (x 2), ve tuzlu su (x 1) ile yıkanmıştır. Sonra sulu fraksiyonlar etil asetat ile ekstrakte edilmiş (x 1), organik fraksiyonlar toplanmış, kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, etil asetat içinde
- 15 bileşik **28**'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (24 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 2H), 5,93 (dddd, J = 17,3, 10,2, 8,8, 4,2 Hz, 1H), 5,50 (dddd, J = 16,9, 10,1, 8,4, 6,8 Hz, 1H), 5,39 - 5,27
- 20 (m, 1H), 5,24 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 9,9, 1,4 Hz, 1H), 4,97-4,84 (m, 2H), 4,66 (dd, J = 5,5, 2,0 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,11 (dt, J = 14,9, 7,4 Hz, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (dd, J = 15,8, 8,8 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 12,3, 2,4 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,33 (dd, J = 14,4, 6,9 Hz, 1H), 2,19
- 25 (dd, J = 14,4, 8,5 Hz, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H). **LCMS-ESI+** (m/z): C₂₆H₂₇F₃N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 518,19; bulunan: 518,20.

Adım 2

Diklorometan (32 mL, ~10 mM) içindeki bir bileşik **28** (164 mg, 0,317 mmol) karışımı bir buz banyosunda karıştırılırken Ar gazı içerisinden fokurdatılmıştır. 30 dakika sonra, Grubbs katalizörü 1'inci nesil (23,83 mg, 31,69 µmol) ilave edilmiş ve Ar kabakcıklanması 15 dakika süreyle devam ettirilmiş, ardından, tepkime karışımı 50 °C'lik bir banyoda geri akışlanmıştır. 1 saat sonra, tepkime karışımı konsantre edilmiş ve etil asetat içinde heksan - etil asetat -%20 metanol elüentler olarak kullanılarak bileşik **29** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (24 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,80 - 6,54 (m, 2H), 5,71 (dddd, J = 41,1, 10,1, 4,6, 2,2 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 5,11 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 5,7, 3,3 Hz, 2H), 4,48 (dd, J = 13,4, 1,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,04 (m, 3H), 3,77 - 3,64 (m, 1H), 3,66-3,52 (m, 1H), 3,16 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,51 - 2,34 (m, 1H), 2,25 (qd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,93 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₄H₂₃F₃N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 490,16; bulunan: 490,18.

Adım 3

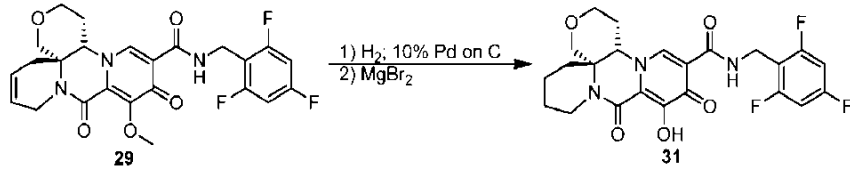
Asetonitril içinde (1,4 mL) bir bileşik **29** (18 mg, 0,037 mmol) çözeltisine magnezyum bromür (17,6 mg, 0,096 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 50 °C'lik bir banyoda karıştırılmıştır. 30 dakika sonra, tepkime karışımı 0 °C'de karıştırılmış ve karışımı bir çözelti haline getirmek için 1 N HCl ilave edilmiştir. Ortaya çıkan çözelti ayrıca su ile seyreltilmiş, sonra ürün diklorometan ile ekstrakte edilmiştir (x 3). Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. Örnek dioksan içinde çözölmüş ve bileşik **30**'u elde etmek üzere dondurularak kurutulmuştur: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 12,64 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,74 - 6,52 (m, 2H), 5,87 - 5,61 (m, 2H), 5,25 - 5,02 (m, 1H), 4,66 (dd, J

= 5,8, 2,8 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,09 (ddt, J = 16,4, 11,1, 4,9 Hz, 2H), 3,81 - 3,50 (m, 2H), 3,21 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,50 (ddd, J = 17,6, 4,3, 2,2 Hz, 1H), 2,19 (qd, J = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 1,97 - 1,79 (m, 2H). **LCMS-ESI+** (m/z):

5 $C_{23}H_{21}F_3N_3O_5$ için hesaplanan $[M+H]^+$: 476,14; bulunan: 476,16.

Örnek 6

Bileşik 31'in Hazırlanması



10 Adım 1

Etanol (5 mL) içindeki bir bileşik **29** (111 mg, 0,227 mmol) çözeltilisine karbon üzerinde %10 palladyum (19,88 mg) oda sıcaklığında ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. 2,5 saat sonra, tepkime

15 karışımı selit pedi içerisinden filtre edilmiş ve etanol ile yıkanmıştır. Sonra filtrat konsantre edilmiş, kalıntıya asetonitril (10 mL) ve magnezyum bromür (108,12 mg, 0,587 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 50 °C'lik bir banyoda karıştırılmıştır. 30 dakika sonra, tepkime karışımı

20 0 °C'de karıştırılmış ve karışımı bir çözelti haline getirmek için 1 N HCl ilave edilmiştir. Ortaya çıkan çözelti ayrıca su ile seyreltilmiş, sonra ürün diklorometan ile ekstrakte edilmiştir (x 3). Toplanan ekstraktlar kurutulmuş ($MgSO_4$) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan

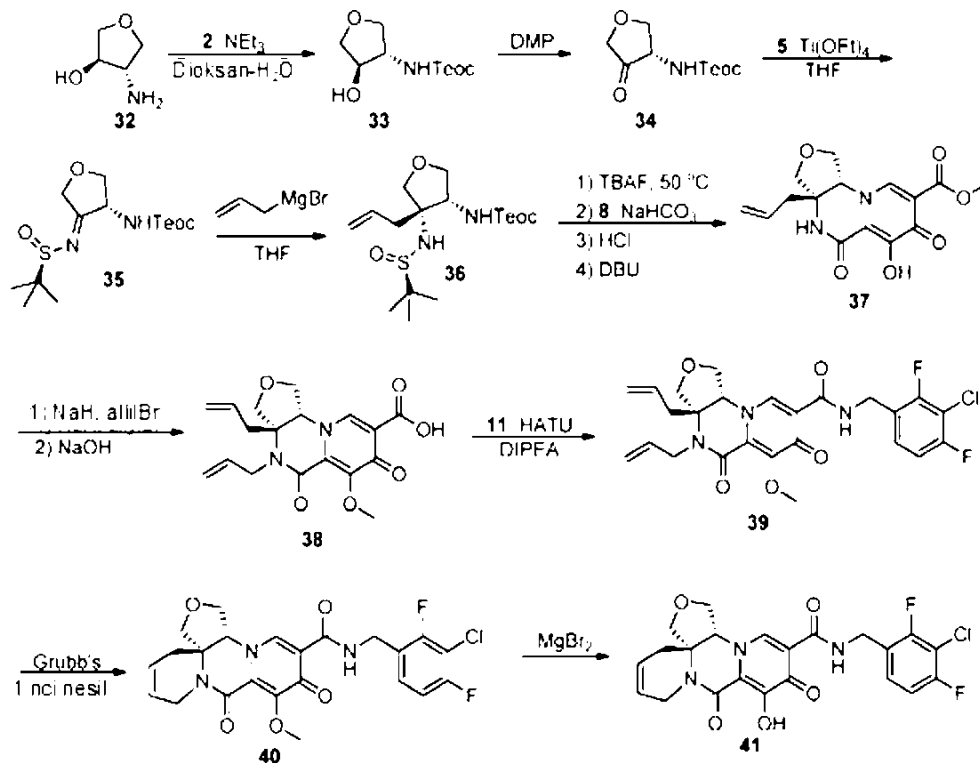
25 - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak bileşik **31**'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (24 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. 1H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 8,6, 7,6 Hz, 2H), 4,88 - 4,49 (m, 4H), 4,21 - 3,90 (m, 2H), 3,62 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 39,5, 13,4 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,87 - 1,47 (m, 5H). **LCMS-ESI+**

30

(m/z): $C_{23}H_{23}F_3N_3O_5$ için hesaplanan $[M+H]^+$: 478,16; bulunan: 478,22.

Örnek 7

Bileşik 41'in Hazırlanması



5

Adım 1

Su (15 mL) içindeki bir bileşik **32** (2,000 g, 19,39 mmol) ve trietilamin (4,055 mL, 29,09 mmol) ve 1,4-dioksan (15 mL) çözeltisi oda sıcaklığında karıştırılırken bileşik **2** (5,533 g, 21,33 mmol) ilave edilmiştir. Ortaya çıkan karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmıştır. 16 saat sonra, tepkime karışımı su (~125 mL) ile seyreltilmiş ve etil asetat (~125 mL x 2) ile ekstrakte edilmiştir. Ekstraktlar su (125 mL x 1) ile yıkanmış, toplanmış, kurutulmuş (Na_2SO_4) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, heksan - etil asetat elüentler olarak kullanılarak bileşik **33**'ü elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (120 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) 54,86 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,30 (dt, $J = 5,1$, Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 12,3,4,9$ Hz, 2H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,99 (tt, $J = 5,3, 2,2$ Hz, 1H), 3,67 (ddd, $J = 20,4, 9,7, 2,9$ Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,05 - 0,91 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

20

Adım 2

Diklorometan (80 mL) içindeki bir bileşik **33** (4,191 g, 16,94 mmol) çözeltisi 0 °C'de karıştırılırken (bazı tepkenler çökelmiş) Dess-Martin periodinan (8,623 g, 20,33 mmol) porsiyon halinde eklenmiştir. 15 dakika sonra, karışım (neredeyse bir çözelti) oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 7,5 saat sonra, tepkime karışımı çökeltiyi çıkarmak için filtre edilmiş ve katılar diklorometan ile yıkanmıştır. Filtrat ve yıkama katmanları konsantre edilmiş ve etil asetat içinde etil asetat - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak keton **34** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (120 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) 5 5,07 (s, 1H), 4,67 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 4H), 3,93 (d, J = Hz, 1H), 3,80 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 1,07 - 0,91 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

Adım 3

THF (15 mL) içinde bir bileşik **34** (1,812 g, 7,385 mmol) ve bileşik **5** (1,074 g, 8,863 mmol) çözeltisine titanyum tetraetoksit (3,132 mL, 14,94 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. Ortaya çıkan çözelti oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmıştır. Tepkime karışımı karıştırılan bir etil asetat (~20 mL) ve doymuş NaHCO₃ (~15 mL) karışımına dökülmüştür. Sonra bir miktar selit karışıma ilave edilmiş, selit pedi içerisinden filtre edilmiş ve selit pedi etil asetat ile yıkanmıştır. Sonra toplanan filtrat ve yıkama kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiş, kalıntı elüentler olarak diklorometan - etil asetat kullanılarak bileşik **35'**i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (80 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) 5 5,07 (s, 1H), 5,01 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,46 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 3,44 - 3,29 (m, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 9H), 1,06 - 0,94 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₂H₂₅N₂O₄SSi için hesaplanan [M+H-C₂H₄]⁺: 321,13; bulunan: 320,82.

Adım 4

THF (15 mL) içindeki bir bileşik **35** (1,604 g, 4,602 mmol) çözeltisi bir aseton-kuru buz banyosu içinde karıştırılırken allilmagnezyum bromür (1 M içinde eter, 13,81 mL) ~4 dk boyunca ilave edilmiştir. 40 dakika sonra, banyonun sıcaklığı ~-55°C olmuş ve tepkime karışımı banyodan çıkarılmıştır. 30 dakika sonra, doymuş NH₄Cl, bir miktar su ile tepkime karışımına ilave edilmiştir. Karışım etil asetat (~25 mL x 2) ile ekstrakte edilmiş ve ekstraktlar su (x 2) ile yıkanmıştır. Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, heksan - etil asetat elüentler olarak kullanılarak bileşik **36**'ü elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (80 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 6,36 (s, 1H), 5,92 - 5,68 (m, 1H), 5,26-5,11 (m, 2H), 4,31 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22- 4,12 (m, 3H), 3,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,53 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 14,8, 7,2 Hz, 1H), 2,56 2,38 (m, 1H), 1,49 - 1,33 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,03 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₆H₃₁N₂O₄SSi için hesaplanan [M+H-C₂H₄]⁺: 363,18; bulunan: 362,95.

Adım 5

Bir bileşik **36** (906 mg, 2,319 mmol) ve tetrabutylamonyum florür hidrat (2592,9 mg, 9,278 mmol) karışımına asetonitril (10 mL) ilave edilmiş ve gece boyu 50 °C'de karıştırılmıştır. Tepkime karışımı 2 N HCl ile asitleştirilmiş ve ~1 mL doymuş NaHCO₃ ile nötrleştirilmiştir. Ortaya çıkan çözelti konsantre edilmiş ve vakumda kurutulmuştur. Su (5 mL) ve MeOH (8 mL) içindeki bir ham kalıntı, bileşik **8** (540 mg, 2,231 mmol), ve NaHCO₃ (389,7 mg, 4,639 mmol) karışımı 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tepkime karışımı çözücünün çoğunluğunu çıkarmak için konsantre edilmiştir. Sonra kalıntı diklorometan içinde (~50 mL) çözülmüş ve kurutulmuş (MgSO₄), çözünmez malzeme filtre edilmiş ve filtrat konsantre edilmiştir. Kalıntı diklorometan (12 mL) içinde çözülmüş ve dioksan (12 mL) içinde 4 N HCl ile oda sıcaklığında 2 saat süreyle muamele edilmiştir. Sonra tepkime karışımı konsantre edilmiş, kalıntı, metanol (20 mL) içinde çözülmüş ve DBU (1,734 mL, 11,6 mmol) çözeltiye ilave

edilmiştir. Sonra ortaya çıkan karışım 15 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmış, tepkime karışımı konsantre edilmiş ve çözücü tolüen ile birlikte buharlaştırılmıştır. Kalıntı, etil asetat içinde etil asetat - metanol elüentler olarak kullanılarak

5 Bileşik 37'yi elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (80 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 8,09 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,28 - 5,15 (m, 2H), 4,56-4,32 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,06 - 3,95 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 2,48 (dd, J = 15,3, 7,4 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z):
10 C₁₆H₁₉N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 335,12; bulunan: 335,06.

Adım 6

Bir bileşik **37** (488 mg, 1,46 mmol) ve %60 NaH (58,38 mg, 1,46 mmol) karışımı 0°C'lik bir banyoya yerleştirilmiş ve DMF (5 mL) karışıma ilave edilmiştir. 5 dakika sonra, alil bromür (0,126
15 mL, 1,46 mmol) ilave edilmiştir. 45 dakika sonra, 2 N NaOH (2,6 mL) ilave edilmiş ve 2 saat süreyle 0 °C'de karıştırılmıştır. Tepkime karışımı sonra 2 N HCl (~4 mL) ile asitleştirilmiş ve asitleştirilmiş tepkime karışımı çözücüyü çıkarmak için konsantre edilmiştir. Kalıntı su içinde çözölmüş ve bileşik **38**
20 elde etmek üzere HPLC marifetiyle arıtılmıştır. LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₈H₂₁N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 361,14; bulunan: 361,11.

Adım 7

Diklorometan (8 mL) içinde bir bileşik **38** (223 mg, 0,619 mmol), bileşik **11** (145,7 mg, 0,681 mmol), ve HATU (470,55 mg, 1,238
25 mmol) karışımı oda sıcaklığında karıştırılırken N,N-diizopropiletilamin (1,148 mL, 6,59 mmol) ilave edilmiştir. 30 dakika sonra, tepkime karışımı etilasetat ile seyreltilmiş ve doymuş NH₄Cl (x 2), doymuş NaHCO₃ (x 2) ve tuzlu su (x 1) ile yıkanmıştır. Sulu fraksiyonlar etil asetat ile ekstrakte
30 edildikten sonra (x 1), organik fraksiyonlar toplanmış, kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, etil asetat içinde heksan - etil asetat -%20 metanol elüentler olarak kullanılarak Bileşik 39'u elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (24 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H
35 NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 8,36 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H),

6,94 (td, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,11 5,85 (m, 1H), 5,48 (dt, $J = 17,1, 8,6$ Hz, 1H), 5,41 -5,22 (m, 2H), 5,20 - 4,99 (m, 2H), 4,65 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,56-(m, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,04 - 3,76 (m, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,57 (dd, $J = 14,5, 7,6$ Hz, 1H),
5 2,41 (dd, $J = 14,4, 7,5$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₅H₂₅ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 520,15; bulunan: 520,11.

Adım 8

Diklorometan (42 mL) içindeki bir bileşik **39** (220 mg, 0,423 mmol) çözeltisi bir 0°C'lik banyoda karıştırılırken Ar gazı
10 içerisinden fokurdatılmıştır. 20 dakika sonra, Grubbs katalizörü 1'inci nesil (31,82 mg, 42,31 µmol) ilave edilmiş ve Ar fokurdatılmasına 15 dakika süreyle devam edilmiştir. Ardından, tepkime karışımı 50 °C'de geri akışlanmıştır. 2 saat sonra, tepkime karışımı konsantre edilmiş ve elüentler olarak etil
15 asetat içinde heksan - etil asetat -%20 metanol kullanılarak bileşik **40** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (24 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 10,40 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1 H), 6,93 (td, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 5,81 (dd, $J =$
20 23,9, 8,4 Hz, 2H), 5,01 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,39 (dd, $J = 22,2, 9,6$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 - 3,74 (m, 3H), 2,67 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 2,16 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₃H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 492,11; bulunan: 492,15.

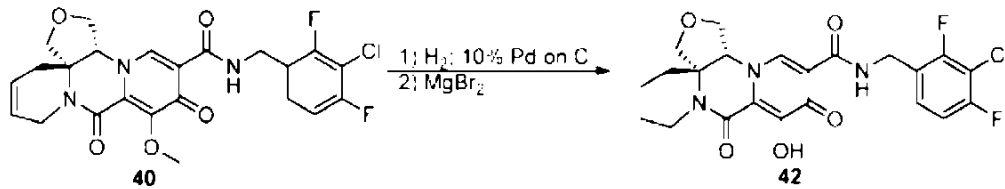
25 Adım 9

Asetonitril içinde (1,4 mL) bir bileşik **40** (16 mg, 0,033 mmol) çözeltisine magnezyum bromür (15,57 mg, 0,085 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 50 °C'de karıştırılmıştır. 30 dakika sonra, tepkime karışımı 0 °C'de
30 karıştırılmış ve karışımı bir çözelti haline getirmek için 1 N HCl ilave edilmiştir. Ortaya çıkan çözelti ayrıca su ile seyreltilmiş, sonra diklorometan ile (X 3) ekstraksiyon yapılmıştır. Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan
35 - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak bileşik **41**'i elde

etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 12,72 (s, 1H), 10,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 1H), 6,91 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,88 (ddt, J = 9,8, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 5,84 - 5,76 (m, 1H), 5,12 (dq, J = 20,4, 3,1,2,6 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 10,9, 7,0 Hz, 3H), 4,40-4,34 (m, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 3H), 2,75 (dd, J = 16,9, 4,0 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 17,5, 6,2, 2,1 Hz, 1H). **LCMS-ESI+** (m/z): C₂₂H₁₉ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 478,10; bulunan: 478,12.

10 Örnek 8

Bileşik 42'nin Hazırlanması



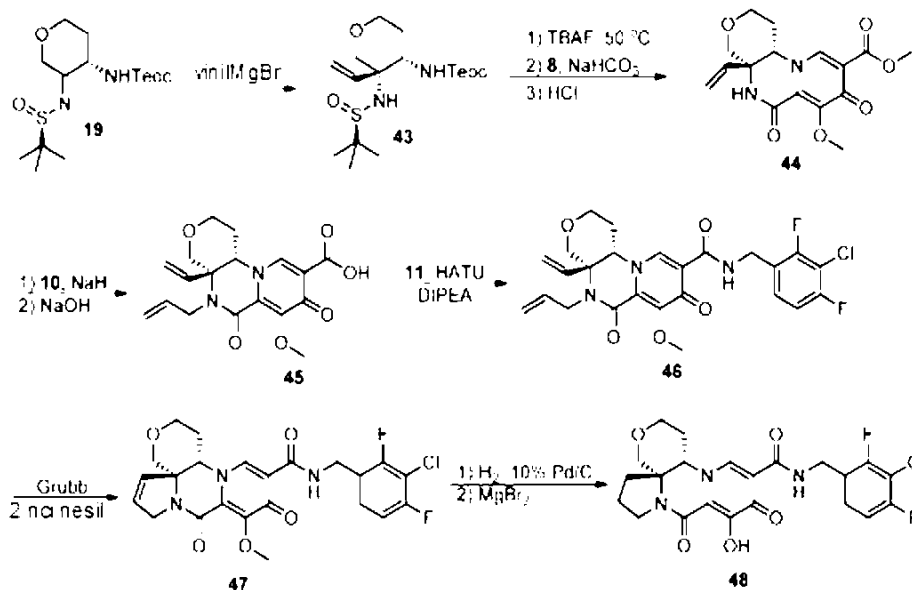
Adım 1

Etanol (8 mL) içindeki bir bileşik **40** (171 mg, 0,348 mmol) çözeltisine karbon üzerinde %10 palladyum (30,48 mg) ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. 2,5 saat sonra, tepkime karışımı selit pedi içerisinden filtre edilmiş ve etanol ile yıkanmıştır. Sonra filtrat konsantre edilmiş, kalıntı, asetonitril (15 mL) içinde çözülmüş ve magnezyum bromür (166,42 mg, 0,904 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiş, sonra, ortaya çıkan karışım 50 °C'lik bir banyoda 30 dakika süreyle karıştırılmıştır. Sonra tepkime karışımı 0 °C'de karıştırılmış, karışımı bir çözelti haline getirmek için 1 N HCl ilave edilmiştir. Ortaya çıkan çözelti ayrıca su ile seyreltilmiş, sonra ürün diklorometan ile ekstrakte edilmiştir (x 3). Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak bileşik **42**'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (24 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 12,97 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,27

(s, 3H), 7,00 - 6,85 (m, 1H), 4,83 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 2,96 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 35,7 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 480,11; bulunan: 480,15.

Örnek 9

Bileşik 48'in Hazırlanması



Adım 1

- 10 THF (15 mL) içindeki bir bileşik **19** (1192 mg, 3,288 mmol) çözeltisi -78°C'lik bir banyoda karıştırılırken, vinilmagnezyum bromür (THF içinde 1 M, 13,5 mL) üzerinde yaklaşık 2 dakika boyunca ilave edilmiştir. Tepkime karışımı yavaşça -10 °C'ye 1,25 saat boyunca ısıtılmış ve doymuş NH₄Cl tepkime karışımına
- 15 bir miktar su ile ilave edilmiştir. Karışım etil asetat (x 2) ile ekstrakte edilmiş ve ekstraktlar su ile yıkanmıştır (x 1). Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, heksan - etil asetat elüentler olarak kullanılarak bileşik **43**'ü elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon
- 20 kromatografisi (120 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 6,00 - 5,88 (m, 1H), 5,61 - 5,49 (m, 2H), 4,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 3H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,82 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 1,66 (tt, J = 12,9, 5,7 Hz, 2H), 1,20 (s, 9H),

1,04 - 0,88 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₇H₃₅N₂O₄SSi için hesaplanan [M+H]⁺: 391,21; bulunan: 390,88.

Adım 2

Bir bileşik **43** (791 mg, 2,025 mmol) ve tetrabutylamonyum florür hidrat (2282 mg, 8,165 mmol) karışımına asetonitril (10 mL) ilave edilmiş ve 17 saat süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Tepkime karışımı 2 N HCl ile asitleştirilmiş ve ~1 mL doymuş NaHCO₃ ile nötrleştirilmiştir. Ortaya çıkan çözelti konsantre edilmiş ve vakumda kurutulmuştur. Su (2 mL) ve MeOH (8 mL) içindeki bir kalıntı, bileşik **8** (490,42 mg, 2,025 mmol) ve NaHCO₃ (340,23 mg, 4,050 mmol) karışımı 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tepkime karışımı çözücünün çoğunluğunu çıkarmak için konsantre edilmiştir. Kalıntı diklorometan (12 mL) içinde çözüldükten sonra ve dioksan (12 mL) içinde 4 N HCl ile oda sıcaklığında 2 saat süreyle muamele edilmiştir. Sonra tepkime karışımı konsantre edilmiş, kalıntı, metanol (20 mL) içinde çözülmüş ve DBU (1,591 mL, 10,64 mmol) çözeltiye ilave edilmiştir. Sonra ortaya çıkan karışım 15 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmış, tepkime karışımı konsantre edilmiş ve çözücü tolüen ile birlikte buharlaştırılmıştır. Kalıntı, elüentler olarak etil asetat içinde etil asetat - metanol kullanılarak bileşik **44** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (80 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 8,10 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,11 (dd, J = 17,2, 10,7 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 12,2, 4,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,91 (s, 4H), 3,74 (td, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 2,33 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,17 (qd, J = 12,2, 5,1 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** C₁₆H₁₈N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 335,12; bulunan: 335,09.

Adım 3

Bir bileşik **44** (360 mg, 1,077 mmol) ve %60 NaH (172,27 mg, 4,307 mmol) karışımı 0 °C'de soğutulurken, DMF (5 mL) karışıma ilave edilmiştir. 5 dakika sonra, bileşik **10** (0,051 mL, 0,589 mmol) ilave edilmiştir. 20 dakika sonra, 2 N NaOH (0,6 mL)

ilave edilmiş ve 10 dakika süreyle 0 °C'de karıştırılmıştır. Tepkime karışımı sonra 2 N HCl (-2,5 mL) ile asitleştirilmiş ve asitleştirilmiş tepkime karışımı çözücüyü çıkarmak için konsantre edilmiştir. Kalıntı, su içinde çözülmüş ve

5 preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) marifetiyle arıtılmıştır. Fraksiyonları içeren ürün havuzlanmış ve bileşik **45'**i elde etmek üzere dondurularak kurutulmuştur: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 8,31 (s, 1H), 6,00 (dd, J = 17,3, 10,7 Hz, 1H), 5,90 (dddd, J= 15,1, 11,6, 10 6,1, 3,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,32-5,18 (m, 2H), 5,10 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 4,51 - 4,34 (m, 3H), 4,18 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,76 - 3,62 (m, 3H), 2,52 - 2,36 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 12,2, 5,1 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₈H₂₀N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 361,14; bulunan: 361,14.

Adım 4

Diklorometan (15 mL) içinde bir bileşik **45** (360,36 mg, 0,658 mmol), bileşik **11** (154,85 mg, 0,723 mmol), ve HATU (500,09 mg, 1,315 mmol) karışımı oda sıcaklığında karıştırılırken N,N-diizopropiletilamin (1,220 mL, 7,004 mmol) ilave edilmiştir. 30 20 dakika sonra, tepkime karışımı etilasetat ile seyreltilmiş ve doymuş NH₄Cl (x 2), doymuş NaHCO₃ (x 2) ve tuzlu su (x 1) ile yıkanmıştır. Sulu fraksiyonlar etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra (x 1), organik fraksiyonlar toplanmış, 25 kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, etil asetat içinde heksan - etil asetat - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak bileşik **46'**ü elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (24 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 30 7,40 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 17,2, 10,7 Hz, 1H), 5,87 (dddd, J = 16,8, 10,6, 6,2, 4,6 Hz, 1H), 5,40 - 5,18 (m, 2H), 5,21 - 5,09 (m, 1H), 5,04 - 4,89 (m, 1H), 4,67 (dd, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 4,56 (qd, J = 15,1, 6,0 Hz, 2H),

4,32 - 4,13 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,70 - 3,51 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,40 (dd, J = 12,1, 4,4 Hz, 1H), 2,09 (tt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H). **LCMS-ESP** (m/z): C₂₅H₂₄ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 520,14; bulunan: 520,18.

5 Adım 5

Diklorometan (6 mL) içindeki bir bileşik **46** (29 mg, 0,056 mmol) çözeltisi bir buz banyosunda karıştırılırken Ar gazı fokurdatılmıştır. 30 dakika sonra, Grubbs Katalizörü 2'nci nesil (4,735 mg, 0,006 mmol) ilave edilmiş ve Ar kabakcıklaşmasına 15 dakika süreyle devam edilmiştir. Ardından, tepkime karışımı 80 °C'de geri akışlanmıştır. 24 saat sonra, tepkime karışımı konsantre edilmiş ve elüentler olarak etil asetat içinde heksan - etil asetat - %20 metanol kullanılarak bileşik **47** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,59 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,93 (td, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,42 - 6,21 (m, 2H), 4,79 - 4,55 (m, 3H), 4,40 (ddd, J = 21,5, 12,0, 4,6 Hz, 2H), 4,15-4,03 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,87 (dd, J = 10,8, 1,1 Hz, 1H), 3,72 (td, J = 11,8, 3,0 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,62 - 2,35 (m, 2H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₃H₂₀ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 492,11; bulunan: 492,09.

Adım 6

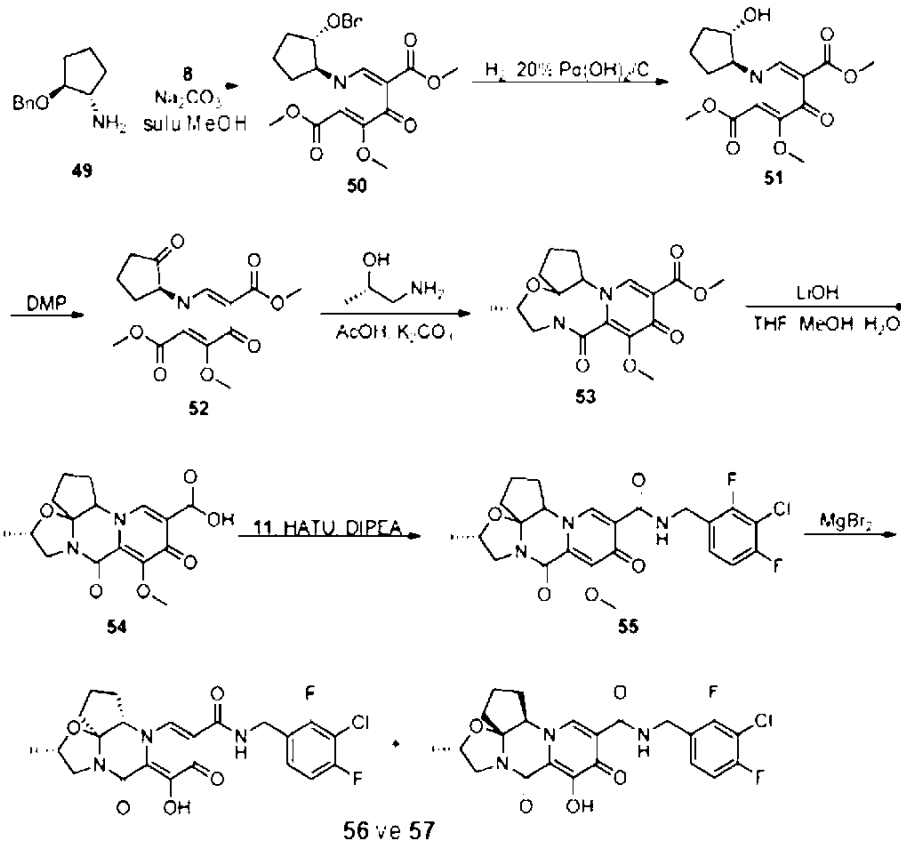
Etanol (1 mL) içindeki bir bileşik **47** (0,227 mmol) çözeltisine karbon üzerinde %10 palladyum (1,6 mg) oda sıcaklığında ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. 40 dakika sonra, karışım selit içerisinden filtrelenmiş ve selit pedi etanol ile yıkanmıştır. Toplanan filtrat ve yıkama konsantre edilmiş ve kalıntı bir sonraki tepkime için kullanılmıştır.

Asetonitril içinde (1 mL) yukarıdaki kalıntıya magnezyum bromür (4,7 mg, 0,026 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 50 °C'de karıştırılmıştır. 30 dakika sonra, tepkime karışımı 0 °C'de karıştırılmış ve karışımı bir çözelti haline getirmek için 1 N HCl ilave edilmiştir, ve su ile

seyreltilmiş, sonra CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilmiştir (X 3). Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. Örnek dioksan içinde çözülmüş ve bileşik 48'i elde etmek üzere dondurularak kurutulmuştur: ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 12,85 (s, 1H), 10,48 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40-7,14 (m, 1H), 6,91 (td, J = 8,5,1,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 17,4, 5,7 Hz, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,87 (ddd, J = 16,9, 11,7, 6,9 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,03 (td, J = 13,4, 3,1 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,92 (ddd, J = 19,2, 9,3, 4,7 Hz, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 4H), 1,58 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, kloroform- d) δ -115,18 (q, J = 6,5, 5,4 Hz, 1F), -117,36 (dd, J = 8,0, 3,3 Hz, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₃H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 492,11; bulunan: 492,15.

Örnek 10

Bileşik 56 ve 57'nin hazırlanması



Adım 1

Bir 7:2'lik MeOH:su (90 mL) karışımı içinde bileşik **8** (6,4 g, 26,4 mmol), bileşik **49** (4,9 g, 25,7 mmol) ve sodyum bikarbonat (8,64 g, 103 mmol) karışımı 24 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Çözelti konsantre edildikten sonra, kalıntı metanol (80 mL) içine alınmış ve 50 °C'de ilave bir 2 saat süreyle karıştırılmıştır. Çözelti konsantre edildikten sonra, kalıntı su ve etil asetat arasında bölümlenmiştir. Ayrılmış sulu faz etil asetata ekstrakte edilmiş (x 3), ve tüm organik fraksiyonlar toplanmış, kurutulmuş (MgSO₄) ve ham bileşik **50**'yi elde etmek üzere konsantre edilmiş, bu da, bir sonraki adıma ham olarak taşınmıştır: **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₂H₂₆NO₇ için hesaplanan [M+H]⁺: 416,17; bulunan: 416,2.

Adım 2

Ham bileşik **50** ve karbon üzerinde %20 palladyum hidroksit (4,37 g, 3,11 mmol), etanol (100 mL) içinde süspanse edilmiş ve 40 °C'de hidrojen atmosferi altında 2 saat süreyle karıştırılmıştır. Süspansiyon, etanol durulamaları ile selit pedi içerisinden filtre edildikten sonra, filtrat bileşik **51**'i

elde etmek üzere konsantre edilmiş, bu da, bir sonraki adıma ham olarak taşınmıştır: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 5,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,35-4,19 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,99- 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,63 (m, 3H), 1,56- 1,44 (m, 1H).

Adım 3

Diklorometan (100 mL) içinde ham bileşik **51** çözeltisi Dess-Martin periodinan (5,75 g, 13,6 mmol) oda sıcaklığında 1 saat süreyle ile muamele edilmiştir. Tepkime karışımı doygun bir NaHCO₃ (50 mL) ve bir miktar katı Na₂SO₃ ile baskılanmış, ayrılmış sulu fraksiyon diklorometana (x 1) ekstrakte edilmiş ve toplanan organik fraksiyonlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, diklorometan içinde diklorometan -%10 metanol elüentler olarak kullanılarak bileşik **52** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır: LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₅H₁₈NO₇ için hesaplanan [M+H]⁺: 324,11; bulunan: 324,1.

Adım 4

Asetonitril içindeki (13,5 mL) bir bileşik **52** (740 mg, 2,3 mmol) çözeltisine asetik asit (1,5 mL, 26,2 mmol), potasyum karbonat (1,27 g, 9,2 mmol), ve (S)-1-aminopropan-2-ol (0,75 mL, 9,6 mmol) ilave edilmiş ve karışım 4 saat süreyle 70 °C'de karıştırılmıştır. Tepkime karışımı silika jel ile konsantre edildikten sonra, ortaya çıkan adsorbe karışım elüentler olarak diklorometan içinde diklorometan - %6 metanol kullanılarak bir diastereomerler karışımı olarak bileşik **53**'i elde etmek üzere silika jel üzerinde flash kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır.

Adım 5

Bir 2:1'lik THF:MeOH (5 mL) karışımı içindeki bir bileşik **53** (242 mg, 0,69 mmol) çözeltisi, bir 2,0 M'lik lityum hidroksit (0,7 mL, 1,4 mmol) ile muamele edilmiştir. 3 saat sonra, tepkime karışımı 0,5 M HCl ile asitleştirilmiş ve ürün etil asetat ile

ekstrakte edilmiştir (x 3). Toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, elüentler olarak diklorometan içinde diklorometan - %4 metanol kullanılarak bir diastereomerler karışımı halinde Bileşik 54'ü elde etmek üzere
5 silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır.

Adımlar 6-7

Diklorometan (2 mL) içindeki bir bileşik **54** (40 mg, 0,12 mmol), HATU (58 mg, 0,15 mmol), ve bileşik **11** (40 mg, 0,18 mmol)
10 çözeltisine N,N-diizopropiletilamin (0,11 mL, 0,62 mmol) ilave edilmiştir. 1,5 saat sonra, tepkime karışımı etilasetat ile seyreltilmiş, %5 sulu NaHCO₃ (x 2) ile yıkanmış, kurutulmuş (MgSO₄) ve Bileşik 55'i elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir, bu da, ham olarak ileri taşınmıştır.

asetonitril (2 mL) içindeki bir bileşik **55** çözeltisine magnezyum bromür (48 mg, 0,26 mmol) ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 50 °C'de 2 saat süreyle karıştırılmıştır. Sonra karışım soğutulmuş ve 0,5 M HCl ilavesiyle çözünmüş, ürün diklorometan ile ekstrakte edilmiş (x 3) ve toplanan ekstraktlar kurutulmuş
20 (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı ayırık diastereomerler halinde bileşik **56** ve bileşik **57** elde etmek üzere preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) marifetiyle arıtılmıştır.

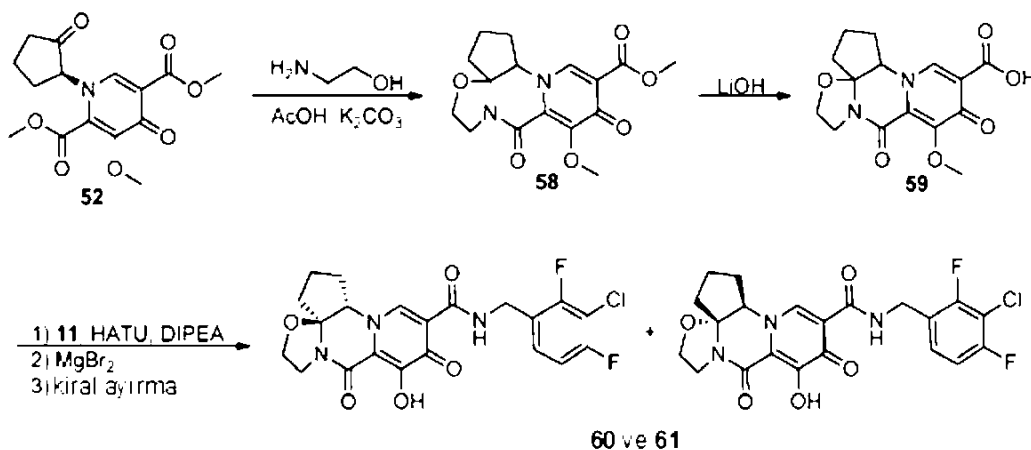
Bileşik **56** (daha erken elüte olan diasteromer): ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,49 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H),
25 6,92 (td, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,51 (dt, J = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 11,5, 6,8 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 2,67 - 2,46 (m, 2H), 2,18 (ddd, J = 13,1, 8,8, 3,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,63
30 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 3H). **LCMS-ESP** (m/z): C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 480,10; bulunan: 480,2.

Bileşik **57** (geç elüte olan diasteromer): ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,52 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,33-7,22 (m, 1H),
6,93 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,47 (dd, J = 11,5, 5,5
35 Hz, 1H), 4,25 (dt, J = 9,7, 5,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 4,3 Hz,

1H), 3,18 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,72 - 2,41 (m, 2H), 2,16 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 1H), 1,91 -1,72 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 480,10; bulunan: 480,2.

5 Örnek 11

Bileşik 60 ve 61'in hazırlanması



Adım 1

Asetonitril içindeki (27 mL) bir bileşik **52** (1,33 g, 4,12 mmol), asetik asit (3 mL, 52,40 mmol), potasyum karbonat (2,31 g, 16,5 mmol) ve 2-aminoetanol (0,99 mL, 16,5 mmol) karışımı 60 °C'lik bir banyoda 2,5 saat süreyle karıştırılmıştır. Tepkime karışımı soğutulmuş, metanol ile muamele edilmiş ve silika jel ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan adsorbe karışım, etil asetat - etanol elüentler olarak kullanılarak bir rasemik karışım şeklinde bileşik **58** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır: **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₅H₁₈NO₇ için hesaplanan [M+H]⁺: 335,12; bulunan: 335,1.

Adım 2

THF (4 mL) ve metanol (2 mL) içindeki bileşik **58** (0,415 g, 1,24 mmol) 2 M lityum hidroksit (1,24 mL) ile muamele edilmiş ve 20 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tepkime karışımı 0,5 M HCl (5-10 mL) ile asitleştirildikten ve su ile seyreltildikten sonra, ürün etil asetat ile ekstrakte edilmiş (x 2) ve toplanan organik ekstraktlar kurutulmuş (Na₂SO₄) ve bileşik **59**'u elde etmek üzere konsantre edilmiştir: **¹H NMR** (400 MHz,

DMSO-d₆) 8,62 (s, 1H), 4,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,02 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,57 (ddd, J = 11,1, 6,7, 5,0 Hz, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,82 - 1,56 (m, 3H).

5 Adım 3

Asetonitril içinde (3 mL) bir bileşik **59** (0,085 g, 0,27 mmol), bileşik **11** (0,098 g, 0,552 mmol), ve HATU (0,111 g, 0,29 mmol) çözeltisi N,N-diizopropiletilamin (0,094 mL, 0,53 mmol) ile muamele edilmiştir. Tepkime karışımı 2 saat süreyle
10 karıştırılmış ve ilave bileşik 11 (0,050 g, 0,28 mmol) ve HATU (0,050 g, 0,13 mmol) ilave edilmiştir. 10 dakika sonra, tepkime karışımı etilasetat ile seyreltilmiş, 0,5 M HCl (x 1) ve %5 sulu NaHCO₃ (x 1) ile yıkanmış, kurutulmuş (Na₂SO₄) ve ham amidi elde etmek üzere konsantre edilmiş, bu da, bir sonraki adım üzerine
15 alınmıştır: **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₀H₂₀F₃N₂O₇ için hesaplanan [M+H]⁺: 457,12; bulunan: 457,1.

Ham amit (0,127 g, 0,265 mmol) asetonitril içinde süspanse edilmiş ve magnezyum bromür (0,146 g, 0,795 mmol) ile muamele edilmiştir. Karışım 50 °C'lik bir banyoya yerleştirilmiş ve 10
20 dakika süreyle karıştırılmıştır. Soğutulduktan sonra, tepkime karışımı 0,5 M HCl ile asitleştirilmiş ve ürün etil asetat ile ekstrakte edilmiştir. Organik ekstrakt kurutulmuş (Na₂SO₄), konsantre edilmiş ve jel diklorometan - etanol elüentler olarak kullanılarak rasemik ürünü elde etmek üzere silika üzerinde
25 kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. Bu malzeme HPLC yoluyla bir ChiralpakAD-H kolonu (eluents: metanol - asetonitril) kullanılarak arzu edilen iki enantiyomer **60** ve **61**'i elde etmek üzere enantiyomerlerine ayrılmıştır.

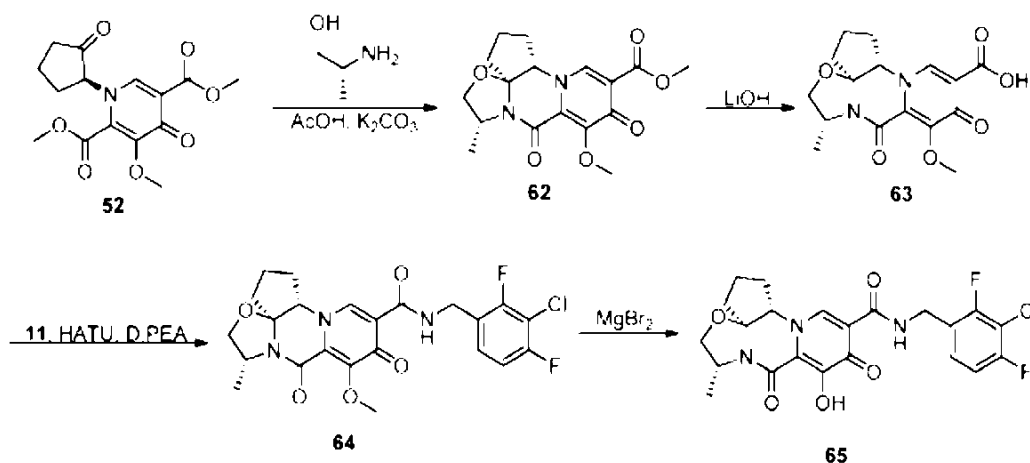
Bileşik **60** (erken elüte olan enantiyomer): **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 10,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,35-7,21 (m, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 2H), 4,42 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 3H). **LCMS-**

ESI⁺ (m/z): C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 466,10; bulunan: 466,2.

Bileşik **61** (geç elüte olan enantiyomer): **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 10,41 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,5, 6,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 466,10; bulunan: 466,2.

10 Örnek 12

Bileşik 65'in Hazırlanması



Adım 1

15 Asetonitril (9 mL) içindeki bir bileşik **52** (430 mg, 1,3 mmol), asetik asit (1 mL, 17,47 mmol), potasyum karbonat (0,78 g, 5,6 mmol), ve (R)-2-aminopropan-1-ol (0,43 mL, 5,5 mmol) karışımı 70 °C'de 5 saat süreyle karıştırılmıştır. Tepkime karışımı metanol ile seyreltilmiş ve ardından silika jel ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan adsorbe karışım elüentler olarak
20 diklorometan içinde etil asetat - %15 etanol kullanılarak tek bir diastereomer halinde bileşik **62** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır.

Adım 2

25 Bir 2:1'lik THF:MeOH karışımı (3 mL) içindeki bir bileşik **62** (161 mg, 0,43 mmol) karışımı, 2,0 M lityum hidroksit (0,5 mL) ile muamele edilmiş ve 1 saat süreyle oda sıcaklığında

karıştırılmıştır. Tepkime karışımı 0,5 M HCl ile asitleştirildikten ve su ile seyreltildikten sonra, ürün etil asetat ile ekstrakte edilmiş (x 3), ve toplanan organik ekstraktlar kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan ~%10 etanol elüentler olarak kullanılarak bileşik **63**'ü elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır.

Adım 3

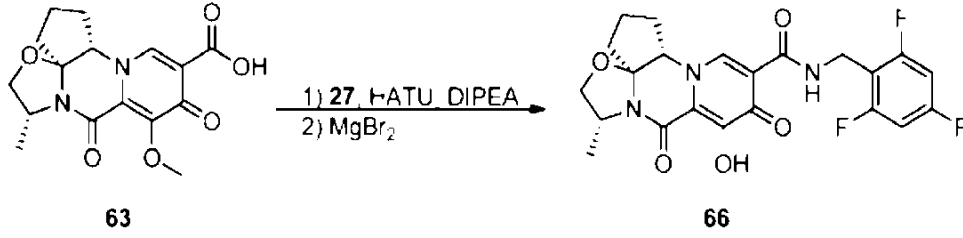
Diklorometan (2 mL) içindeki bir bileşik **63** (32 mg, 0,1 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), ve bileşik **11** (32 mg, 0,15 mmol) çözeltisine N,N-diizopropiletilamin (0,1 mL, 0,56 mmol) ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 1,5 saat süreyle karıştırılmış, etilasetat ile seyreltilmiş, bir %5 sulu NaHCO₃ (x 2) ile yıkanmış, kurutulmuş (MgSO₄) ve bileşik **64** elde etmek üzere konsantre edilmiştir, bu da, ham olarak ileri taşınmıştır.

Adım 4

Asetonitril içindeki (2 mL) bir yukarıdaki bileşik **64** çözeltisine magnezyum bromür (41 mg, 0,22 mmol) ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışım soğutulduktan sonra, 0,5 M HCl ile asitleştirilmiş, diklorometana ekstrakte edilmiş (x 3), kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, diklorometan içinde elüentler olarak diklorometan - %10 etanol kullanılarak bileşik **65**'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,50 - 10,37 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,33- 7,23 (m, 1H), 6,91 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,47 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 8,9, 7,3 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, J=8,9, 6,6 Hz, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,52 - 2,39 (m, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,69 (m, 3H), 1,46(d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESP (m/z): C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 480,10; bulunan: 480,2.

Örnek 13

Bileşik 66'nın Hazırlanması



Adım 1

5 Bir bileşik **63** (32 mg, 0,1 mmol), HATU (46 mg, 0,12 mmol), ve bileşik **27** (0,02 mL, 0,17 mmol) çözeltisine diklorometan (2 mL) içinde N,N-diizopropiletilamin (0,07 mL, 0,39 mmol) ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 1,5 saat süreyle karıştırılmış, etilasetat ile seyreltilmiş, bir %5 sulu NaHCO₃ (x 2) ile

10 yıkanmış, kurutulmuş (MgSO₄), ve ham amit elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiş, bu da, ham olarak ileriye taşınmıştır.

Asetonitril içindeki (2 mL) bir yukarıdaki ham amit çözeltisine magnezyum bromür (39 mg, 0,21 mmol) ilave edilmiş ve ortaya çıkan

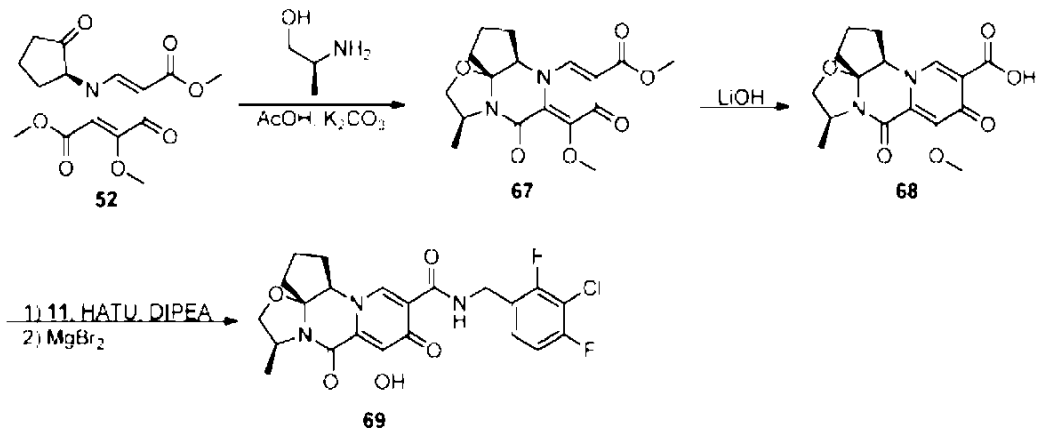
15 karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışımın soğutulması ve 0,5 M HCl ile asitleştirilmesinden sonra, ürün, diklorometan ile ekstrakte edilmiş (x 3) ve toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan ~%10 etanol elüentler olarak

20 kullanılarak bileşik **66'**ü elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,35 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,69 - 6,58 (m, 2H), 4,69 - 4,58 (m, 2H), 4,46 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,06 - 4,01 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H),

25 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,50 - 2,37 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,68 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₂H₂₁F₃N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 464,14; bulunan: 464,3.

Örnek 14

Bileşik 69'ün Hazırlanması



Adım 1

Asetonitril (9 mL) içindeki bir bileşik **52** (481 mg, 1,5 mmol), asetik asit (1 mL, 17,5 mmol), potasyum karbonat (0,82 g, 5,9 mmol), ve (S)-2-aminopropan-1-ol (0,5 mL, 6,4 mmol) karışımı 70 °C'de 6 saat süreyle karıştırılmıştır ve daha sonra metanol ile seyreltilmiş, ardından silika jel ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan adsorbe karışım elüentler olarak diklorometan içindeki diklorometan - %15 etanol kullanılarak tek bir diastereomer halinde bileşik **67** elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır.

Adım 2

Bir 2:1'lik THF:MeOH (3 mL) karışımı içindeki bir bileşik **67** (142 mg, 0,41 mmol) karışımına 2,0 M lityum hidroksit (0,5 mL, 1,0 mmol) ilave edilmiş ve tepkime karışımı 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım 0,5 M HCl ile asitleştirildikten, ürün etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra (x 3) ve toplanan organik ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄), ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan -%10 metanol elüentler olarak kullanılarak bileşik **68**'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır.

Adımlar 3

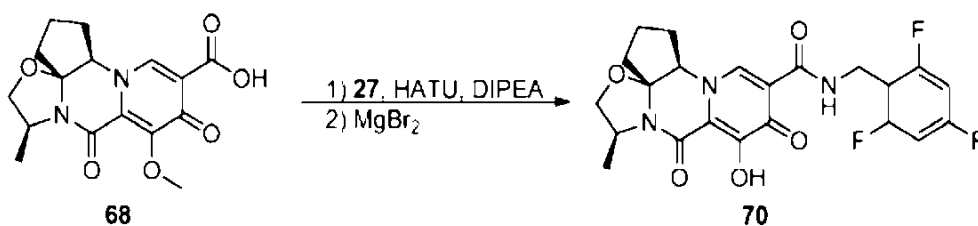
Diklorometan (2 mL) içindeki bir bileşik **68** (25 mg, 0,07 mmol), HATU (40 mg, 0,11 mmol), ve bileşik **11** (20 mg, 0,09 mmol) çözeltisine N,N-diizopropiletilamin (0,06 mL, 0,34 mmol) ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 1,5 saat süreyle karıştırılmış,

etilasetat ile seyreltilmiş, bir %5 sulu NaHCO₃ (x 2) ile yıkanmış, kurutulmuş (MgSO₄), ve ham amit elde etmek üzere konsantre edilmiş, bu da, ham olarak ileriye taşınmıştır.

Asetonitril içindeki (2 mL) bir ham amit çözeltisine magnezyum bromür (32 mg, 0,17 mmol) ilave edilmiş ve tepkime karışımı 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışımın 0,5 M HCl ile asitleştirilmesinden sonra, ürün, diklorometana ekstrakte edilmiş (x 3), ve toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄), ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan -%10 metanol elüentler olarak kullanılarak bileşik **69'**u elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,27 (q, J = 7,0, 5,9 Hz, 1H), 6,91 (tt, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,29 (m, 2H), 4,06 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 8,9, 6,6 Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,71 - 2,39 (m, 2H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,68 (m, 3H), 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 480,10; bulunan: 480,3.

Örnek 15

Bileşik 70'ün Hazırlanması



Adım 1

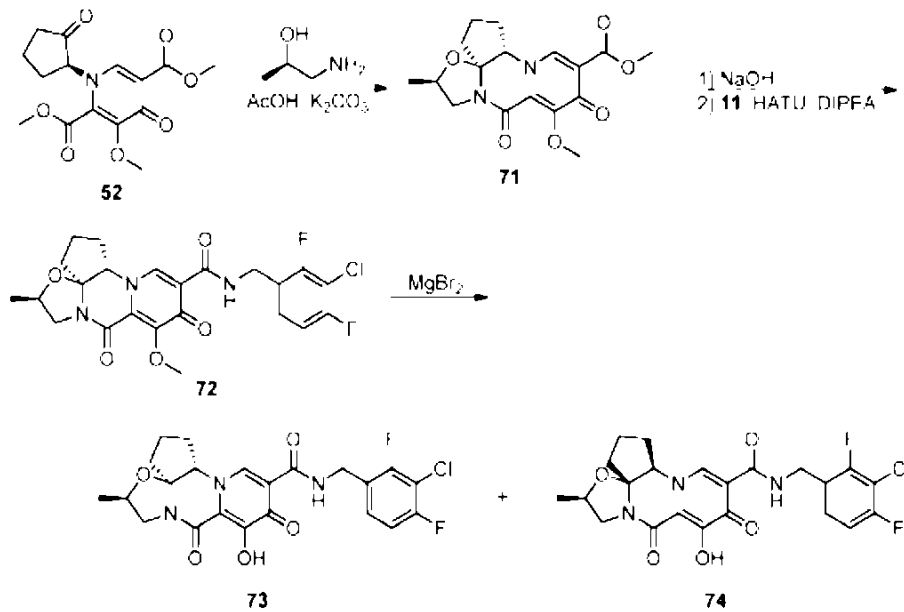
Bir bileşik **68** (25 mg, 0,07 mmol), HATU (38 mg, 0,1 mmol), ve bileşik **27** (0,03 mL, 0,25 mmol) çözeltisine diklorometan (2 mL) içinde N,N-diizopropiletilamin (0,06 mL, 0,34 mmol) ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 1,5 saat süreyle karıştırılmış, etilasetat ile seyreltilmiş, bir %5 sulu NaHCO₃ (x 2) ile yıkanmış, kurutulmuş (MgSO₄) ve ham amit elde etmek üzere konsantre edilmiş, bu da, ham olarak ileriye taşınmıştır.

Asetonitril içindeki (2 mL) bir ham amit çözeltisine magnezyum bromür (36 mg, 0,2 mmol) ilave edilmiş ve tepkime karışımı 30

dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışımın 0,5 M HCl ile asitleştirilmesinden sonra, ürün, diklorometana ekstrakte edilmiş (x 3), ve toplanan ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄), ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan -%10 metanol elüentler olarak kullanılarak Bileşik 70'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,34 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,68 - 6,59 (m, 2H), 4,72 - 4,59 (m, 2H), 4,47 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 8,9, 7,2 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,52 - 2,39 (m, 1H), 2,21 -2,10 (m, 1H), 1,95- 1,67 (m, 3H), 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3H).. LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₂H₂₁F₃N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 464,14; bulunan: 464,2.

Örnek 16

15 Bileşikler 73 ve 74'ün hazırlanması



Adım 1

Asetonitril içindeki (20 mL) bileşik **52**'ye (950 mg, 2,94 mmol), asetik asit (1,5 mL, 26,20 mmol), potasyum karbonat (1,624 g, 11,75 mmol), ve (R)-1-aminopropan-2-ol (0,92 ml, 11,75 mmol) ilave edilmiştir. 70 °C'de 16 saat süreyle karıştırıldıktan sonra, karışım MeOH ile çözülmüş ve silika jel ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan adsorbe karışım, elüentler olarak diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol kullanılarak bir

diastereomerler karışımı halinde 71'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₇H₂₁N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 349,14; bulunan: 349,12.

5 Adım 2

THF (20 mL), MeOH (2 mL) içindeki bir 71 (423 mg, 1,214 mmol) ve 1 N NaOH (5 mL) çözeltisi 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım 3 N HCl ile asitleştirildikten sonra, kuruyana kadar konsantre edilmiş ve kalıntı elüentler olarak
10 diklorometan içinde diklorometan -%10 etanol kullanılarak asit elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₆H₁₉N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 335,12; bulunan: 335,11.

DMF (3mL) içinde bir ham asit (94 mg, 0,281 mmol), bileşik **11**
15 (120 mg, 0,562 mmol), ve HATU (160 mg, 0,422 mmol) karışımına N,N-diizopropiletilamin (0,3 mL, 1,7 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. 0,5 saat sonra, tepkime karışımı diklorometan ile seyreltilmiş, %3 LiCl, doymuş NH₄Cl ve 0,5 N HCl ile yıkanmıştır. Organik fraksiyon kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre
20 edilmiştir. Kalıntı, diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak bir iki izomer karışımı **72** elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi yoluyla saflaştırılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 494,13; bulunan: 494,15.

25 Adım 3

Asetonitril içindeki (5 mL) bir bileşik **72** çözeltisine (138 mg, 0,281 mmol) magnezyum bromür (155 mg, 0,843 mmol) ilave edilmiş ve karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışım soğutulduktan ve %10 HCl ile asitleştirildikten sonra, ürün etil
30 asetat ile ekstrakte edilmiştir (x 2). Toplanan organik ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄), konsantre edilmiş, ve bileşikler **73** ve **74'**ü elde etmek üzere preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) marifetiyle arıtılmıştır.

Bileşik **73** (daha erken elüte olan diastereomer): 35 mg (%26), ¹H
35 **NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 10,52 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,58 (s,

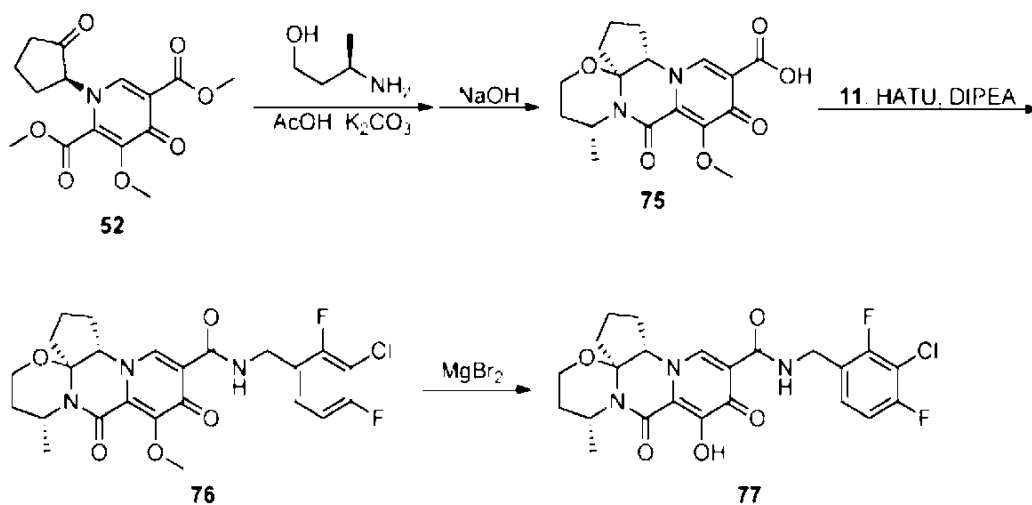
1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 6,93 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,52 (dt, J = 8,0, 6,3 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 11,5, 6,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 2,68 - 2,40 (m, 2H), 2,19 (ddd, J = 14,8, 8,6, 3,9 Hz, 1H), 2,07 - 1,77 (m, 2H), 1,69 (ddd, J = 13,9, 10,5, 7,5 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (377 MHz, kloroform-d) δ -76,42 , - 114,87 (p, J = 4,1 Hz), -117,24 (dd, J = 8,3, 3,3 Hz). **LCMS- ESI⁺** (m/z): C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 480,11; bulunan: 480,16.

10 Bileşik **74** (geç elüte olan diastereomer): 9 mg (%7), **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 10,48 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 6,92 (td, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,48 (dd, J = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 4,24 (dt, J = 9,4, 5,8 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 11,5, 9,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,40 (m, 2H), 2,25-2,09 (m, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,0 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (377 MHz, kloroform-d) δ -76,46 , -115,00 (dq, J = 8,4, 3,8 Hz), -117,32 (d, J = 7,6 Hz). **LCMS-ESP** (m/z): C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 480,11; bulunan: 480,11.

20

Örnek 17

Bileşik 77'nin Hazırlanması



Adım 1

25 Asetonitril içinde (20 mL) bir bileşik **52** (460 mg, 1,42 mmol) çözeltisine asetik asit (1,0 mL, 17,47 mmol), potasyum karbonat

(0,8 g, 5,7 mmol), ve (R)-3-aminobutan-1-ol (0,39 mL, 4,27 mmol) ilave edilmiştir. Karışım 24 saat 70 °C'ye karıştırıldıktan sonra konsantre edilmiş ve kalıntı bir sonraki tepkime için kullanılmıştır.

5 THF (2 mL), metanol (2 mL) içindeki yukarıdaki kalıntı ve 1 N NaOH (5 mL) çözeltisi 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan karışım 3 N HCl ile asitleştirilmiş ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, elüentler olarak kullanılarak diklorometan içinde diklorometan
10 - %20 metanol bileşik **75'**yı elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₇H₂₁N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 349,14; bulunan: 349,13.

Adım 2

Diklorometan (3 mL) içinde bir bileşik **75** (62 mg, 0,178 mmol),
15 bileşik **11** (95 mg, 0,445 mmol), ve HATU (135 mg, 0,356 mmol) karışımına N,N-diizopropiletilamin (0,186 mL, 1,07 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. 0,5 saat sonra, tepkime karışımı diklorometan ile seyreltilmiş, %3 LiCl, doymuş NH₄Cl ve 0,5 N HCl ile yıkanmıştır. Organik fraksiyon kurutulmuş (Na₂SO₄) ve
20 konsantre edilmiştir. Kalıntı, elüentler olarak kullanılarak diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol bileşik **76'**yı elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS- ESI⁺** (m/z): C₂₄H₂₅ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 508,15; bulunan: 508,17.

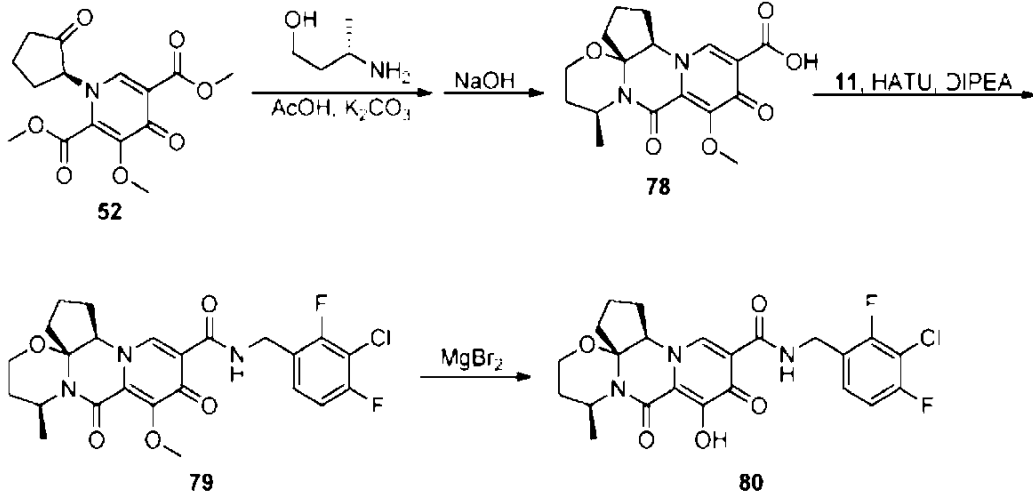
25 Adım 3

Asetonitril içindeki (5 mL) bir bileşik **76** çözeltisine (60 mg, 0,118 mmol) magnezyum bromür (65 mg, 0,354 mmol) ilave edilmiş ve karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışım soğutulduktan ve %10 HCl ile asitleştirildikten sonra, ürün etil
30 asetat ile ekstrakte edilmiştir (x2). Toplanan organik ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄), konsantre edilmiş, ve Bileşik **77'**yi elde etmek üzere preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edici) marifetiyle arıtılmıştır: **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 8,45 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,14
35

(q, $J = 7,3$ Hz, OH), 3,17 - 2,87 (m, 5H), 2,30 (d, $J = 9,5$ Hz, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $C_{23}H_{23}ClF_2N_3O_5$ için hesaplanan $[M+H]^+$: 494,13; bulunan: 494,18.

Örnek 18

5 Bileşik 80'in Hazırlanması



Adım 1

- 10 Asetonitril içinde (20 mL) bir bileşik **52**'ye (460 mg, 1,42 mmol) asetik asit (1,0 mL, 17,47 mmol), potasyum karbonat (0,8 g, 5,7 mmol), (S)-3-aminobutan-1-ol (0,39 mL, 4,27 mmol) ilave edilmiştir. 70 °C'de 24 saat karıştırıldıktan sonra konsantre edilmiş ve kalıntı bir sonraki tepkime için kullanılmıştır.
- 15 THF (20 mL), MeOH (2 mL) içindeki yukarıdaki kalıntı ve 1 N NaOH (5 mL) çözeltisi 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan karışım 3 N HCl ile asitleştirilmiş ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, elüentler olarak kullanılarak diklorometan içinde diklorometan
- 20 - %20 metanol bileşik **78**'yi elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $C_{17}H_{21}N_2O_6$ için hesaplanan $[M+H]^+$: 349,14; bulunan: 349,15.

Adım 2

- Diklorometan (3 mL) içinde bir bileşik **78** (63 mg, 0,18 mmol),
- 25 bileşik **11** (95 mg, 0,445 mmol), ve HATU (135 mg, 0,356 mmol) karışımına N,N-diizopropiletilamin (0,186 mL, 1,07 mmol) oda

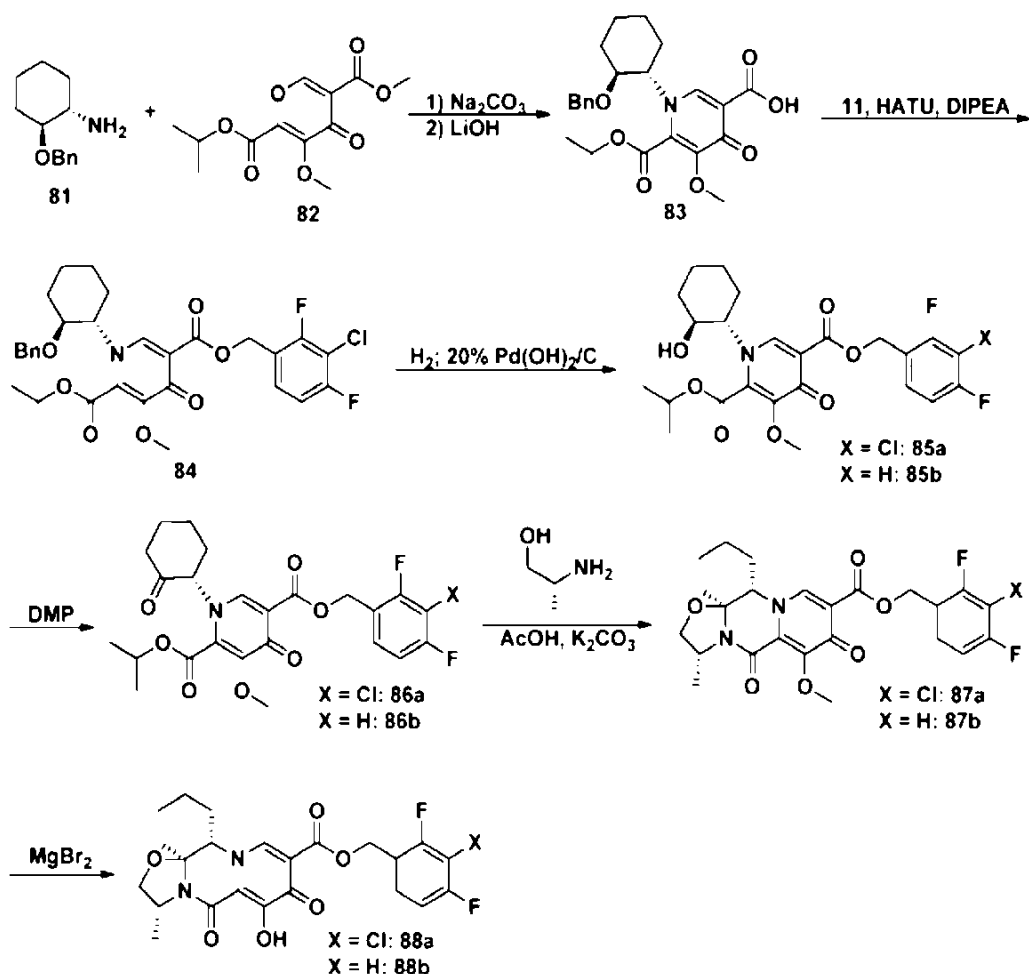
sıcaklığında ilave edilmiştir. 0,5 saat sonra, tepkime karışımı diklorometan ile seyreltilmiş, %3 LiCl, doymuş NH₄Cl ve 0,5 N HCl ile yıkanmıştır. Organik fraksiyon kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, elüentler olarak kullanılarak diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol bileşik **79'**yi elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₄H₂₅ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 508,15; bulunan: 508,18.

Adım 3

Asetonitril içindeki (5 mL) bir bileşik **76** çözeltisine (78 mg, 0,154 mmol) magnezyum bromür (85 mg, 0,461 mmol) ilave edilmiş ve karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışım soğutulduktan ve %10 HCl ile asitleştirildikten sonra, ürün etil asetat ile ekstrakte edilmiştir (x 2). Toplanan organik ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄), konsantre edilmiş ve Bileşik 80'i elde etmek üzere preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edici) marifetiyle arıtılmıştır: **¹H NMR** (400 MHz, asetonitril-d₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,39 (td, J = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,68 - 3,38 (m, 2H), 3,21 - 2,58 (m, 5H), 1,96 (p, J = 2,5 Hz, 12H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (s, 1H). **¹⁹F NMR** (377 MHz, asetonitril-d₃) δ -117,55 (d, J = 7,3 Hz), -119,63 (d, J = 8,1 Hz). **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 494,13; bulunan: 494,19

Örnek 19

Bileşiklerin (88a ve 88b) Hazırlanması



(1R,2R)-2-(benziloksi)sikloheksanamin (81, 760 mg, 3,70 mmol), piron **82** (1,00 g, 3,7 mmol) ve metanol (30 mL) ve su (10 mL) içinde sodyum bikarbonat (1,24 g, 15 mmol) 16 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım metanolün çoğunu çıkarmak için buharlaştırılmış, su ile seyreltilmiş ve ürün etil asetat ile ekstrakte edilmiştir. Organik ekstrakt kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı bir sonraki tepkimede olduğu gibi kullanılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₅H₃₁NO₇ için hesaplanan [M+H: 457,52; bulunan: 458,16.

THF (20 mL), MeOH (2 mL) içindeki yukarıdaki kalıntı ve 1 M LiOH (3,28 mL) çözeltisi 1,5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan karışım 3 N HCl ile asitleştirilmiş ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) Bileşik 83'ü elde etmek üzere preparatif HPLC marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₄H₂₉NO₇ için hesaplanan [M+H]⁺: 443,49; bulunan: 444,16.

Adım 2

Diklorometan (3 mL) içinde bir bileşik **83** (406 mg, 0,92 mmol), bileşik **11** (587,84 mg, 2,75 mmol), ve HATU (696 mg, 1,83 mmol) karışımına N,N-Diizopropiletilamin (0,96 mL, 5,49 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. 0,5 saat sonra, tepkime karışımı diklorometan ile seyreltilmiş, %3 LiCl, doymuş NH₄Cl ve 0,5 N HCl ile yıkanmıştır. Organik fraksiyon kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, elüentler olarak kullanılarak diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol bileşik **84**'yı elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₃₁H₃₃ClF₂N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 603,05; bulunan: 603,19.

Adım 3

Etanol (4 mL) içindeki bir bileşik **84** (34 mg, 0,056 mmol) ve karbon üstünde %20 paladyum hidroksit (15 mg) karışımı hidrojen atmosferi altında 0,5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım selit pedinden süzöldükten sonra süzöntü kuruyana kadar konsantre edilmiş ve sonra bileşik 85a ve 85b'nin bir karışımını elde etmek için diklorometanla (x 2) birlikte buharlaştırılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₄H₂₈ClF₂N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 513,16 ve C₂₄H₂₉F₂N₂O₆: 479,20; bulunan: 513,13 ve 479,16.

Adım 4

Diklorometan (5 mL) içindeki bir ham **85a** ve **85b** karışımına, Dess-Martin periodinan (92,6 mg, 0,218 mmol) ilave edilmiştir. Karışım 20 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tepkime karışımı doymuş Na₂S₂O₃ / doymuş NaHCO₃ (7:1) ile seyreltildikten ve 10 dakika süreyle karıştırıldıktan sonra, ürün diklorometan ile ekstrakte edilmiştir. Organik ekstrakt kurutulduktan (Na₂SO₄) ve konsantre edildikten sonra, kalıntı heksan - etil asetat kullanılarak ketonlar **86a** ve **87b** karışımı elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₄H₂₆ClF₂N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 511,14 ve C₂₄H₂₇F₂N₂O₆: 477,18; bulunan: 511,12 ve 477,16.

Adım 5

Yukarıda ketonlar **86a** ve **86b** karışımına (46 mg) asetonitril içinde (20 mL) asetik asit (0,1 mL, 1,75 mmol), potasyum karbonat (50 mg, 0,36 mmol), ve (R)-2-aminopropan-1-ol (27 mg, 0,36 mmol) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 70 °C'de 27 saat karıştırıldıktan ve konsantre edildikten sonra tortu, metanol içerisinde çözündürülmüş ve silis jel ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan adsorbe karışım, bileşikler **87a** ve **87b** karışımı elde etmek üzere elüentler olarak diklorometan içinde diklorometan %20 metanol kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır.

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₄H₂₄ClF₂N₃O₅ ve C₂₄H₂₅F₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 508,15 ve 474,18; bulunan: 508,17 ve 474,27.

Adım 6

Asetonitril içinde (5 mL) bir karışım bileşikler **87a** ve **87b** (30 mg) çözeltisine magnezyum bromür (33 mg, 0,177 mmol) ilave edilmiş ve karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışım soğutulduktan ve %10 HCl ile asitleştirilmiş, ürün etil asetat ile ekstrakte edilmiştir (x 2). Toplanan organik ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄), konsantre edilmiş, ve bileşikler **88a** ve **88b**'yi elde etmek üzere preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) marifetiyle arıtılmıştır.

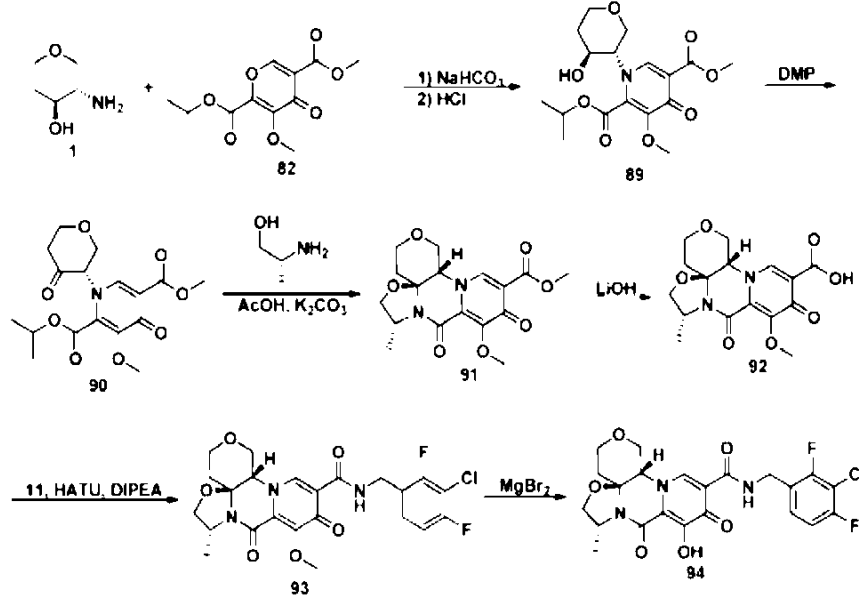
Bileşik **88a**: 5 mg (%17), ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 8,50 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 6,95 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,08 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 14,1, 9,8 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,69 (s, OH), 2,48 (d, J = 19,6 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 43,0 Hz, 4H), 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,31 - 1,22 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, kloroform-d) δ -76,43, -114,57, -117,38. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 494,13; bulunan: 494,19

Bileşik **88b**: 5 mg (%17), ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 8,54 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,68 (m, 2H), 4,78 - 4,26 (m, 4H), 4,12 - 3,96 (m, 1H), 3,81 - 3,58 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 1,80 (d, J = 39,1 Hz, 5H), 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 16,1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz,

kloroform-d) δ -76,45, -111,84 , -114,77. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*):
C₂₃H₂₄F₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 460,17; bulunan: 460,22

Örnek 20

5 Bileşik 94'ün Hazırlanması



Adım 1

Bir bileşik **1** (43 mg, 0,367 mmol), bileşik **82** (97 mg, 0,359 mmol) ve sodyum bikarbonat (65 mg, 0,774 mmol) karışımına su (0,5 mL) ve metanol (1 mL) ilave edilmiştir. Ortaya çıkan karışım 16 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiş ve diklorometan ile ekstrakte edilmiştir (x3). Organik fraksiyonlar su ile yıkanmış (x 1), toplanmış ve ham bileşik **89** çözeltisini (~40 mL) elde etmek üzere kurutulmuştur (MgSO₄). Bu çözelti bir sonraki tepkime için kullanılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H₂O+H]⁺ hesaplanan C₁₇H₂₄NO₈: 370,15; bulunan: 370,07.

Adım 2

Diklorometan içinde 0 °C'lik bir banyodaki ham bileşik **89** çözeltisi karıştırılırken, Dess-Martin periodinan (180 mg, 0,424 mmol) ilave edilmiştir. 0 °C'de 5 dakika sonra, karışım oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 1,25 saat sonra, ilave Dess-Martin periodinan (185 mg, 0,436 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. Oda sıcaklığında bir başka 1,75 saatten sonra ilave

Dess-Martin periodinan (360 mg, 0,849 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. 1,5 saat sonra, ilave Dess-Martin periodinan (360 mg, 0,849 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. 1,5 saat sonra tepkime karışımı, celite pedinden süzölmüş ve süzöntü konsantre edilmiştir. Kalıntı, elüentler olarak etil asetat içinde heksan-etil asetat -%20metanol kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmış ve fraksiyonlar içeren ürün havuzlanmış ve konsantre edilmiştir. Kalıntı (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) Bileşik 90'ı elde etmek üzere preparatif HPLC marifetiyle ayrıca arıtılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 7,97 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,28 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 10,5, 6,8 Hz, 1H), 4,61 -4,47 (m, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 1H), 4,00 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,81 (ddd, J = 15,2, 12,2, 7,4 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 15,1, 2,9, 1,4 Hz, 1H), 1,38 (dd, J = 10,8, 6,3 Hz, 6H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+ H]⁺ hesaplanan C₁₇H₂₂NO₈: 368,13; bulunan: 368,03.

Adım 3

Asetonitril içindeki (1 mL) bir bileşik **90** (15 mg, 0,041 mmol), (-)-(R)-2-aminopropanol (17 mg, 0,226 mmol) ve potasyum karbonat (26 mg, 0,188 mmol) karışımı oda sıcaklığında karıştırılırken asetik asit (0,1 mL, 0,175 mmol) ilave edilmiştir. Şişe sıkıca kapatılmış ve 2 saat süreyle 60 °C'de ve 70 °C banyoda 19 saat süreyle karıştırılmıştır. Tepkime karışımı konsantre edilmiş ve kalıntı, DMF içinde çözölmüş, filtre edilmiş ve filtrat Bileşik 91'i elde etmek üzere preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) marifetiyle arıtılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 8,48 (s, 1H), 4,66 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,54 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 14,5, 1,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (s, 4H), 3,81 (dd, J = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 1,94 - 1,66 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H). **LCMS- ESI⁺** (m/z): [M+ H]⁺ hesaplanan C₁₇H₂₁N₂O₇: 365,13; bulunan: 365,11.

Adım 4

Metanol (1 mL) ve THF (1 mL) içindeki bir bileşik **91** (8 mg, 0,022 mmol) karışımına 1 N LiOH (0,1 mL) oda sıcaklığında ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 16,5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır.

5

Ortaya çıkan çözelti metanolü çıkarmak için konsantre edilmiş ve THF ve kalıntı su içinde çözölmüş, 1 N HCl ile asitleştirilmiş ve ayrıca DMF ile seyreltilmiştir. Çözelti preparatif HPLC marifetiyle arıtılmış (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) ve asidi içeren fraksiyon kuruyana kadar konsantre edilmiş, tolüen ile (x 2) birlikte buharlaştırılmış ve ~30 dk süreyle bileşik **92** elde etmek üzere vakumda kurutulmuştur. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₆H₁₉N₂O₇: 351,12; bulunan: 351,08.

Adım 5

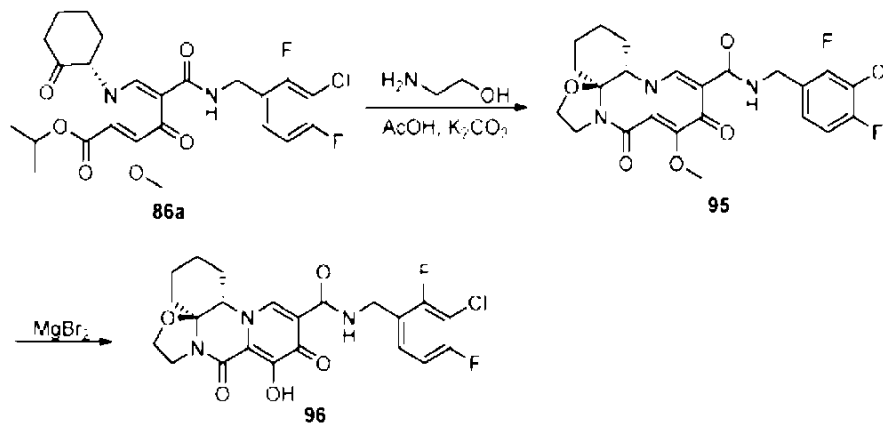
15 Diklorometan (2 mL) içinde bir bileşik **92** (7 mg, 0,020 mmol), bileşik **11** (12 mg, 0,056 mmol) ve HATU (27 mg, 0,071 mmol) karışımına N,N-diizopropiletilamin (0,07 mL, 0,402 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. 30 dakika sonra, karışım etil asetat (~15 mL) ile seyreltilmiş, doymuş NH₄Cl (x 2), doymuş NaHCO₃ (x 2), ve tuzlu su (x 1) ile yıkanmıştır. Sonra sulu fraksiyonlar etil asetat (x 1) ile ekstrakte edilmiş, organik fraksiyonlar toplanmış, kurutulmuş (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, etil asetat içinde heksan - etil asetat - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak Bileşik 93'ü elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR** (400 MHz, kloroform- d) δ 10,42 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,31 (td, J = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,63 (td, J = 15,5, 14,4, 6,1 Hz, 2H), 4,54 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,20 -4,13 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,84 -1,70 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, kloroform-d) δ -114,98 (s, 1F), -117,38 (s, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+ H]⁺ hesaplanan C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₆: 510,12; bulunan: 510,11.

Adım 6

MeCN (1 mL) içindeki bir bileşik **93** (4,7 mg, 0,009 mmol) çözeltisine MgBr₂ (7,8 mg, 0,042 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiş ve ortaya çıkan karışım 50 °C'lik banyoda karıştırılmıştır. 30 dakika sonra, tepkime karışımı 0 °C'de karıştırılmış ve karışımı bir çözelti haline getirmek için 1 N HCl ilave edilmiş ve su ile seyreltilmiş, sonra ürün diklorometan ile ekstrakte edilmiştir (x 3). Toplanan ekstraktlar kurutulduktan (MgSO₄) ve konsantre edildikten sonra, kalıntı, bileşik 94'i elde etmek üzere elüentler olarak diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi (12 g'lık kolon) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,92 (td, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,70-4,61 (m, 2H), 4,51 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 8,9, 7,3 Hz, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,97- 3,90 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 6,89- 6,87 (m, OH), 3,76 (td, J = 11,9, 2,7 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 1,88 (td, J = 13,1, 12,2, 5,2 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, kloroform-d) δ -115,17 (d, J = 7,1 Hz, 1F), -117,41 (d, J = 7,7 Hz, 1F). LCMS-ESP (m/z): [M+ H]⁺ hesaplanan C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₆: 496,11; bulunan: 496,08.

Örnek 21

Bileşik 96'nın Hazırlanması



Adım 1

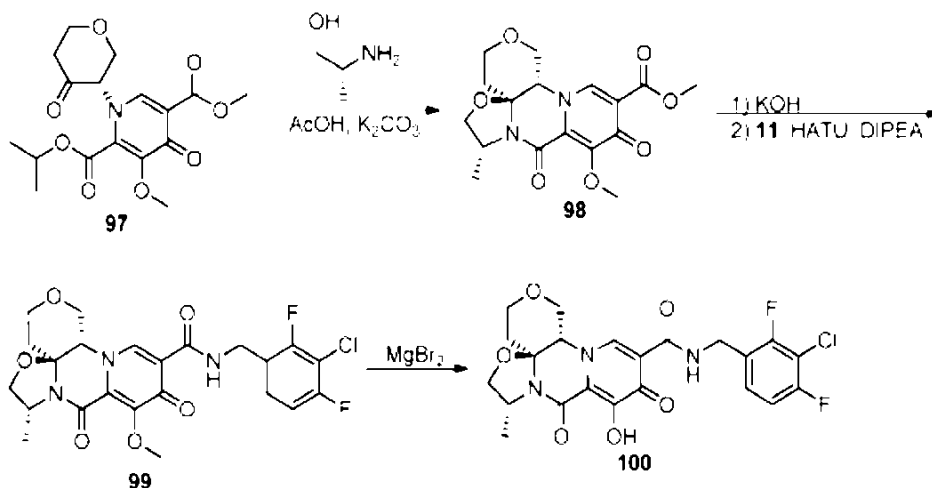
Bileşik **86a**'ya (95 mg, 0,186 mmol, küçük miktarda **86b** içeren) asetonitril içinde (10 mL) asetik asit (0,5 mL, 8,73 mmol), potasyum karbonat (114 mg, 0,825 mmol), ve 2-aminoetanol (62 mg, 1,02 mmol) ilave edilmiştir. 70 °C'de 24 saat süreyle
5 karıştırdıktan sonra, karışım metanol ile çözülmüş ve silika jel ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan adsorbe karışım, diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol elüentler olarak kullanılarak rasemik bileşik **95**'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-**
10 **ESI⁺** (*m/z*)'. C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 494,13; bulunan: 494,21.

Adım 2

Asetonitril içindeki (5 mL) bir bileşik **95** çözeltisine (59 mg, 0,119 mmol) magnezyum bromür (66 mg, 0,358 mmol) ilave edilmiş
15 ve karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışım soğutulduktan ve %10 HCl ile asitleştirildikten sonra, ürün etil asetat ile ekstrakte edilmiştir (x 2). Toplanan organik ekstraktlar kurutulmuş (MgSO₄), konsantre edilmiş ve rasemik Bileşik 96'yı elde etmek üzere preparatif HPLC (asetonitril/H₂O,
20 %0,1 TFA modifiye edici) marifetiyle arıtılmıştır. **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 10,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,30 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 1H), 4,66 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,20- 3,88 (m, 2H), 2,91 - 2,50 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,62 (q, J = 7,4 Hz,
25 1H), 1,25, 0,95 - 0,63 (m, 3H). **¹⁹F NMR** (377 MHz, kloroform-d) δ -76,43 , -114,27 , -117,28. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅ için hesaplanan [M+H]⁺: 480,11; bulunan: 480,17.

Örnek 22

Bileşik 100'ün Hazırlanması



Adım 1

Bileşik 90 ile aynı prosedürle hazırlanan 97 bileşiğine (0,05 g, 0,14 mmol), asetonitril içinde (3 mL) asetik asit (0,3 mL, 5,24 mmol), potasyum karbonat (0,08 g, 0,58 mmol), ve (R)-2-aminopropan-1-ol (0,04 g, 0,54 mmol) ilave edilmiştir. 70 °C'de 17 saat süreyle karıştırdıktan sonra, tepkime karışımı oda sıcaklığına soğutulmuş ve filtre edilmiştir. Ham çözelti, bileşik **98**'i elde etmek üzere preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₁₇H₂₁N₂O₇ için hesaplanan [M+H]⁺: 365,13; bulunan: 365.

Adım 2

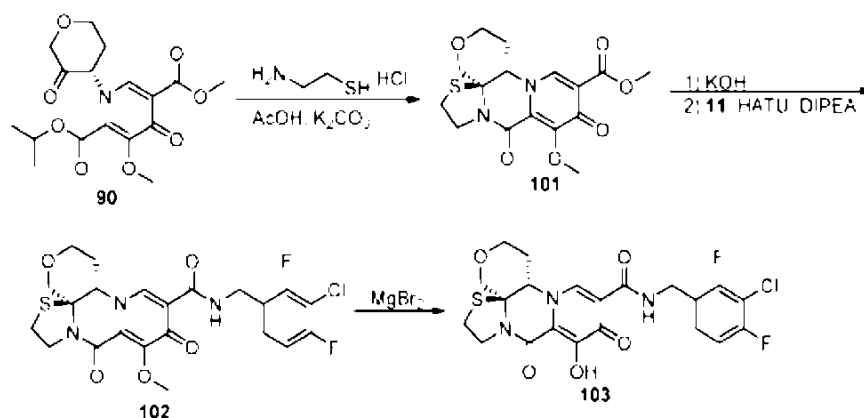
THF (0,5 mL) içinde bir bileşik **98** (5 mg, 0,014 mmol), metanol (0,5 mL) ve 1 N KOH (0,1 mL) karışımı 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan karışım 1 N HCl ile asitleştirildikten sonra, kuruyana kadar konsantre edilmiş ve tolüen ile (x 3) birlikte buharlaştırılmıştır. Ortaya çıkan ham asit bir sonraki tepkime için olduğu haliyle kullanılmıştır. Diklorometan (1 mL) içindeki bir yukarıdaki ham asit, bileşik **11** (6 mg, 0,028 mmol) karışımı ve HATU'ya (10 mg, 0,028 mmol), N,N-diizopropiletilamin (0,009 g, 0,07 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. 2 saat sonra, tepkime karışımı konsantre edilmiş ve ham kalıntı preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) marifetiyle bileşik **99**'u elde etmek üzere arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 510,12; bulunan: 510.

Adım 3

Asetonitril içindeki (2 mL) bir bileşik **99** (3 mg, 0,006 mmol) çözeltisine magnezyum bromür (0,01 g, 0,054 mmol) ilave edilmiş ve karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışım 0 °C'ye soğutulduktan ve 1 N HCl ile asitleştirildikten sonra, ortaya çıkan çözelti (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) Bileşik 100'ü elde etmek üzere preparatif HPLC marifetiyle arıtılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 10,38 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,45 - 7,19 (m, 1H), 6,94 (td, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 4,81 -4,60 (m, 1H), 4,61 -4,39 (m, 1H), 4,29 - 4,05 (m, 2H), 4,05 - 3,83 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,62 - 3,37 (m, 1H), 3,29 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 2,70 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, kloroform-d) δ -113,81 - -116,52 (m, 1F), -117,29 (m, 1F). LCMS- ESI⁺ (m/z): C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 496,11; bulunan: 496.

Örnek 23

Bileşik 103'ün Hazırlanması



Adım 1

Bileşik **90**'a (0,05 g, 0,14 mmol) asetonitril içinde (3 mL), 2-aminoetantiyol HCl tuzu (0,06 g, 0,54 mmol), potasyum karbonat (0,08 g, 0,58 mmol) ve asetik asit (0,3 mL, 5,24 mmol) ilave edilmiştir. 70 °C'de 17 saat süreyle karıştırdıktan sonra, karışım oda sıcaklığına soğutulmuş ve filtre edilmiştir. Filtrat preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) marifetiyle rasemik Bileşik 101'i elde etmek üzere arıtılmıştır.

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₆H₁₉N₂O₆S için hesaplanan [M+H]⁺: 367,10; bulunan: 367.

Adım 2

THF (0,5 mL) içinde bir bileşik **101** (0,01 g, 0,028 mmol) ,
5 metanol (0,5 mL) ve 1 N KOH (0,1 mL) karışımı 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan karışım 3 N HCl ile asitleştirildikten sonra, kuruyana kadar konsantre edilmiş ve tolüen ile (x 3) birlikte buharlaştırılmıştır. Ortaya çıkan ham asit bir sonraki tepkime için olduğu haliyle kullanılmıştır.

10 Diklorometan (1 mL) içinde yukarıdaki ham asit, bileşik **11** (0,01 g, 0,056 mmol), ve HATU (0,02 g, 0,056 mmol) karışımına N,N-diizopropiletilamin (0,02 g, 0,15 mmol) oda sıcaklığında ilave edilmiştir. 2 saat sonra, tepkime karışımı konsantre edilmiş ve ham kalıntı preparatif HPLC (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye

15 edicili) marifetiyle rasemik bileşik **102**'yi elde etmek üzere arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅S için hesaplanan [M+H]⁺: 512,09; bulunan: 512.

Adım 3

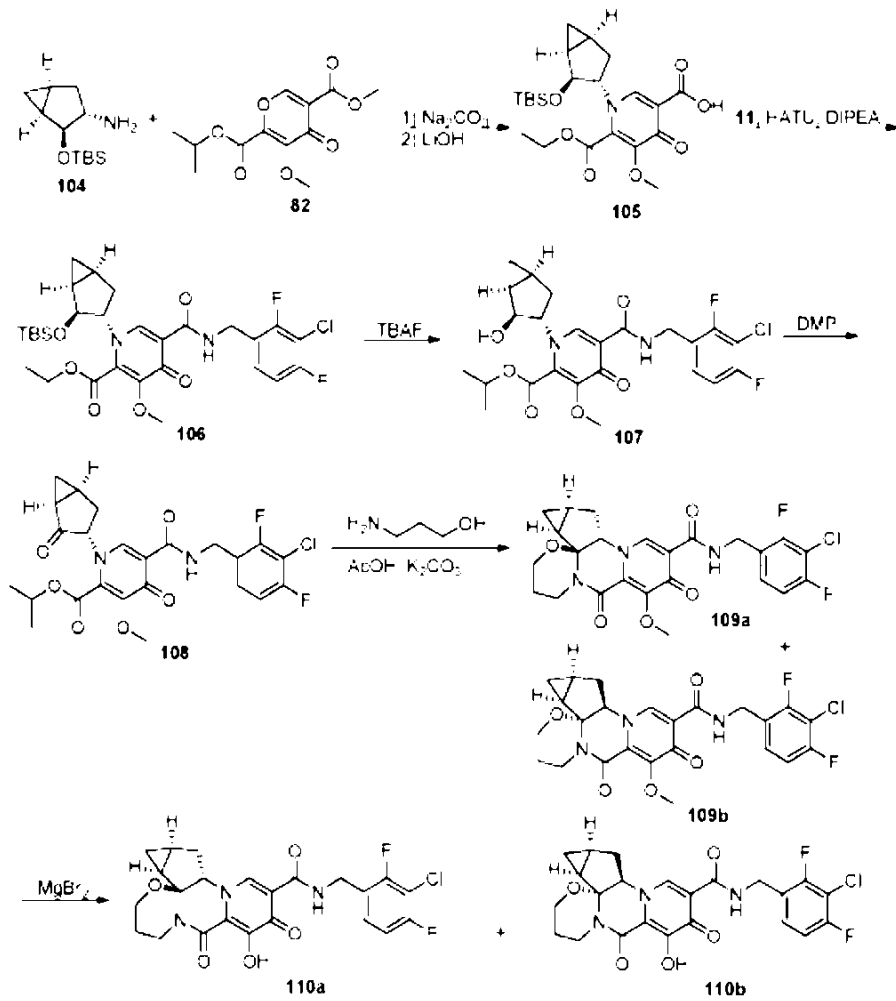
Asetonitril içindeki (2 mL) bir bileşik **102** (0,005 g, 0,01 mmol)
20 çözeltilisine magnezyum bromür (0,01 g, 0,054 mmol) ilave edilmiş ve karışım 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmıştır. Karışım 0 °C'ye soğutulduktan ve 1 N HCl ile asitleştirildikten sonra, ortaya çıkan çözelti (asetonitril/H₂O, %0,1 TFA modifiye edicili) rasemik Bileşik 103'ü elde etmek üzere preparatif HPLC

25 marifetiyle arıtılmıştır. **¹H NMR** (400 MHz, kloroform-d) δ 10,57 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 - 6,92 (m, 1H), 4,77 (ddd, J = 12,5, 6,3, 4,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 1H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 3,66 - 3,43 (m, 2H), 3,33 - 3,00 (m, 2H), 2,83 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,56

30 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, kloroform-d) δ -114,36 (m, 1F), -117,06 (m, 1F). **LCMS-ESP** (m/z): C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅S için hesaplanan [M+H]⁺: 498,07; bulunan: 498.

Örnek 24

Bileşik 110a ve 110b'nin Hazırlanması



Adım 1

Metanol (80 mL) ve su (20 mL) içinde bir (1S,2S,3S,5S)-2-((tert-butildimetilsilil)oksi)bisiklo[3.1.0]heksan-3-amin (**104**, 795,27 mg, 3,5 mmol), piron **82** (0,9 g, 3,33 mmol) ve sodyum bikarbonat (1,12 g, 13,3 mmol) karışımı 16 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım metanolün çoğunu çıkarmak için buharlaştırılmış, ortaya çıkan sulu kalıntı su ile seyreltilmiş ve ürün EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Organik ekstrakt kurutulmuş (Na_2SO_4) ve ham eklenti ürününü elde etmek üzere konsantre edilmiş, bu da, sonraki tepkime için olduğu gibi kullanılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_7\text{Si}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480,24; bulunan: 480,19.

THF (20 mL) ve metanol (5 mL) içinde yukarıdaki eklenti ürününe (1,40 g, 2,92 mmol) 1M LiOH (3 mL) ilave edilmiş ve karışım 1,5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım 3 N HCl ile asitleştirilmiş ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Kalıntı, heksan - etil asetat elüentler olarak kullanılarak bileşik **105**'i elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): C₂₃H₃₆NO₇Si için hesaplanan [M+H]⁺: 466,23; bulunan: 466,19.

5 110a ve 110b'nin 1104:1 karışımı

Adım 2

Diklorometan (13 mL) içindeki bir bileşik **105** (515 mg, 1,106 mmol), bileşik **11** (473 mg, 2,21 mmol), ve HATU (841 mg, 2,21 mmol) karışımına N,N-diizopropiletilamin (1,12 mL, 6,63 mmol) ilave edilmiştir. 0,5 saat sonra, karışım diklorometan ile seyreltilmiş, %3 LiCl, doymuş NH₄Cl ve 0,5 N HCl ile yıkanmıştır. Organik fraksiyon kurutulmuş (Na₂SO₄) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, elüentler olarak kullanılarak diklorometan içinde diklorometan ~ %20 metanol bileşik 106'yı elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): C₃₀H₄₀ClF₂N₂O₆Si için hesaplanan [M+H]⁺: 625,23; bulunan: 625,21

Adım 3

THF (20 mL) içindeki bir bileşik **106** (452 mg, 0,72 mmol) 20 çözeltisine THF içinde (0,8 mL, 0,80 mmol) 1 M tetrabutylamonyum florür hidrat oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edilmiştir. 20 dakika sonra, karışım doymuş NH₄Cl çözeltisi ile baskılanmış ve %10 HCl ile pH<3'e asitleştirilmiş, sonra ürün etil asetat ile ekstrakte edilmiştir. Sonra ekstrakt kurutulmuş (Mg₂SO₄) ve konsantre edilmiş, kalıntı elüentler olarak heksan - etil asetat kullanılarak bileşik 107'yi elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): C₂₄H₂₆ClF₂N₂O₆ için hesaplanan [M+H]⁺: 511,14; bulunan: 511,13.

30 Adım 4

Diklorometan (5 mL) içindeki bir bileşik **107** (100 mg, 0,196 mmol) çözeltisine Dess-Martin periodinan (332,06 mg, 0,78 mmol) ilave edilmiştir. Karışım 20 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, bir doymuş Na₂S₂O₃ /doymuş NaHCO₃ (7:1) karışımı, karışıma ilave edilmiş, bu 10 dakika süreyle

karıştırılmıştır. Ürün diklorometan ile ekstrakte edilmiş ve ekstrakt kurutulmuş (Na_2SO_4) ve ham bileşik **108**'i elde etmek üzere konsantre edilmiştir **LCMS-ESI⁺** (m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_6$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509,13; bulunan: 509,12.

5 Adım 5

Asetonitril (10 mL) içinde bir yukarıdaki ham **108** çözeltisine 3-aminopropan-1-ol (0,06 mL, 0,78 mmol), asetik asit (0,5 mL, 8,73 mmol), ve potasyum karbonat (108 mg, 0,784 mmol) ilave edilmiştir. 70 °C'de 24 saat süreyle karıştırdıktan sonra, tepkime karışımı metanol ile seyreltilmiş ve silika jel ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan adsorbe karışım elüentler olarak diklorometan içinde diklorometan - %20 metanol kullanılarak 109'u (bir iki diastereomer **109a** ve **109b** karışımı halinde) elde etmek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi marifetiyle arıtılmıştır. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 506,13; bulunan: 506,18

Adım 6

Asetonitril içindeki (5 mL) bir **109** (10 mg, 0,020 mmol) çözeltisine magnezyum bromür (11 mg, 0,060 mmol) ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 30 dakika süreyle 50 °C'de karıştırılmış, %10 HCl ile asitleştirilmiş ve etil asetat ile ekstrakte edilmiştir (x 2). Toplanan organik fraksiyonların kurutulması (MgSO_4) ve konsantre edilmesinden sonra, kalıntı, **110** (4:1 karışımı **110a** ve **110b**) elde etmek üzere preparatif (asetonitril/ H_2O ile %0,1 TFA modifiye edicili) HPLC marifetiyle arıtılmıştır. **¹H NMR** (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,39 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,58 - 3,56 (m, 4H), 3,23 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,14 - 2,93 (m, 1H), 2,45 (d, J = 25,2 Hz, 1H), 2,34 - 1,87 (m, 3H), 1,46 - 1,13 (m, 3H), 0,82 (dd, J = 55,8, 6,7 Hz, 1H), 0,61 (q, J = 3,9 Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,72 (d, J = 256,2 Hz), -116,59 - -117,81 (m), -119,77. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 492,11; bulunan: 492,14.

Örnek 25

MT4 hücrelerinde Antiviral Testler

MT4 hücreleri kullanılarak antiviral test için, 0,4 µL DMSO içinde 3 kat seri olarak seyreltilmiş bileşiğin 189X test konsantrasyonu 40 µL hücre büyüme ortamına (RPM11640, %10 FBS, %1 penisillin/streptomisin, %1 L-glutamin, %1 HEPES) 384 kuyucuklu test plakalarının her bir çukuruna (10 konsantrasyon) dört kopya halinde ilave edilmiştir. 1 mL'lik 2×10^6 MT4 hücre bölüntüleri, sırasıyla 1 ve 3 saat süreyle 37 °C'de 25 µL (MT4) ile veya ya hücre büyüme ortamı (sahte enfeksiyonlu) ya da bir 10 taze 1:250'lik bir HIV-IIlb dilüsyonu ile konsantre edilmiş ABI stoğu (0,004 m.o.i. MT4 hücreleri için) ile önceden enfekte edilir. Enfekte edilmiş ve enfekte edilmemiş hücreler, hücre büyüme ortamında seyreltilmiş ve 35 µl 2000 (MT4 için) hücre, test plakalarının her bir kuyucuğuna ilave edilmiştir.

15 Test plakaları, ardından bir 37 °C'lik enkübatörde enkübe edilmiştir. Enkübasyondan 5 gün sonra, 25 µL 2X konsantre edilmiş CellTiter-Glo™ ayırıcı (katalog # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) test plakasının her bir kuyucuğuna ilave edilmiştir. Hücre lizizi oda sıcaklığında 2-3 dakika süreyle 20 enkübe ederek gerçekleştirilmiş ve ardından kimyasal ısıldama Envision okuyucu (PerkinElmer) kullanılarak okunmuştur.

Mevcut açıklamanın bileşikleri bu testte aşağıda Tablo 1'de gösterilen şekilde antiviral etkinlik göstermektedir. Buna uygun olarak, burada açıklanan uygulamaların bileşikleri, HIV 25 virüsünün proliferasyonunu tedavi etmek, AIDS'i tedavi etmek veya AIDS veya ARC'nin semptomlarının başlangıcını geciktirmek için faydalı olabilir.

Tablo 1

Bileşik	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)
110	3,754	20221
48	4,128	9061,4
103	1,195	10805
41	2,378	9190,8
42	3,491	7479,2
100	1,82	7525,4

96	4,427	1368,8
94	1,879	3991,7
88b	2,096	7274,5
88a	2,07	4604,6
80	11,805	17489
31	1,941	33585
30	2,59	33138
77	7,016	7271,4
26	2,629	22089
25	2,415	22106
57	3,198	3901,7
56	2,703	5761,4
15	4,639	7522
14	4,622	8015
74	3,167	5767,8
73	3,825	3319,9
69	8,022	15635
70	4,701	16413
65	4,127	5530,8
66	2,532	6915,9
61	3,753	8807,2
60	2,53	4936,4

Tablo 1'deki veriler, her bir bileşik için her bir testin zaman boyunca bir ortalamasını temsil eder. Belirli bileşikler için, projenin yaşam döngüsü boyunca çoklu testler icra edilmiştir.