

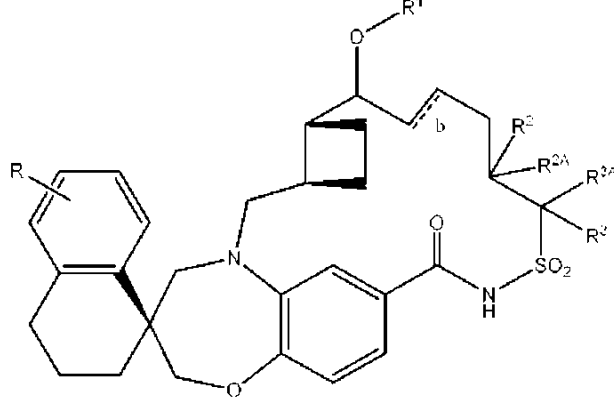
ÖZET

MCL-1 PROTEİNİNİ İNHİBE EDEN TETRAHİDRONAFTALEN TÜREVLERİ

5 Burada sunulanlar, miyeloid hücre lösemi 1 proteini (Mcl-1) inhibitörleri, bunların preparasyonları yöntemleri, ilgili farmasötik bileşimler ve bunların kullanıma yönelik yöntemlerdir. Örneğin, burada sunulanlar, Formül I, (I)'in bileşikleri, ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve bileşikleri içeren farmasötik olarak kabul edilebilir bileşimlerdir. Burada sunulan bileşikler ve bileşimler, örneğin, kanser gibi hastalıklar veya
10 durumların tedavisinde kullanılabilmektedir.

İSTEMLER

1. Formül I'in bir bileşiği:



(I);

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup,
burada:

10 burada --- sembolü ile temsil edilen b, cis veya trans olabilen bir tek veya çift kimyasal bağdır

R, bir halodur;

R¹; H, C₁₋₆ alkil, veya -(CH₂CH₂O)_nCH₃'tür, burada n; 1 ila 4 arasında bir tam sayıdır

R², H veya C₁₋₆ alkildir;

15 R^{2A}, H veya C₁₋₆ alkildir;

R³, H veya C₁₋₆ alkildir; ve

R^{3A}; H, C₁₋₆ alkil, C₃₋₆ sikloalkil, veya (CH₂)_m-C₃₋₆ sikloalkildir, burada m, 1 ila 4 arasında bir tam sayıdır

20 2. b--- 'nin bir çift bağ belirttiği, İstem 1'e göre bileşik.

3. R'nin Cl olduğu, İstem 1 veya İstem 2'ye göre bileşik.

4. R¹'in C₁₋₆ alkil olduğu, İstem 1'e göre bileşik.

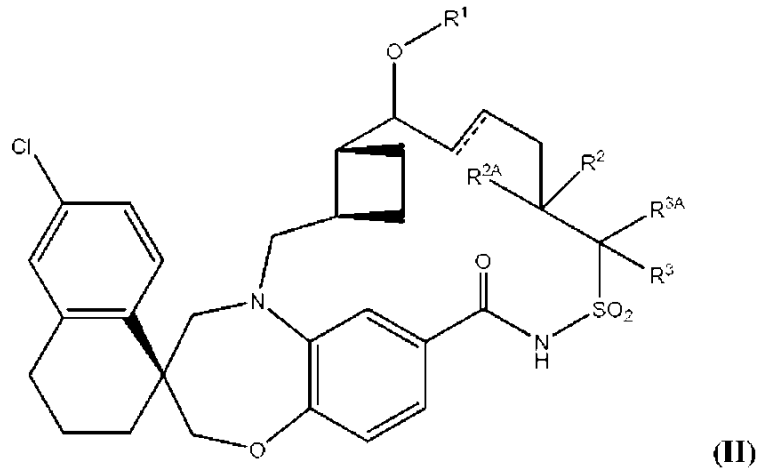
25

5. R¹'in CH₃ olduğu, İstem 4'e göre bileşik.

6. R^2 'nin H olduğu ve R^{2A} 'nın C_{1-6} alkil olduğu, İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre bileşik.

7. R^3 'ün H olduğu ve R^{3A} 'nın C_{1-6} alkil olduğu, İstemler 1 ila 6'dan herhangi birine göre bileşik.

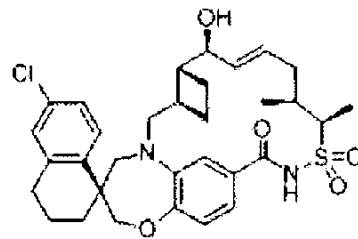
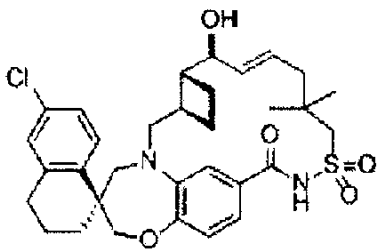
8. İstem 1'e göre bileşik olup, burada Formül I'in bileşiği, Formül II'ye sahiptir:

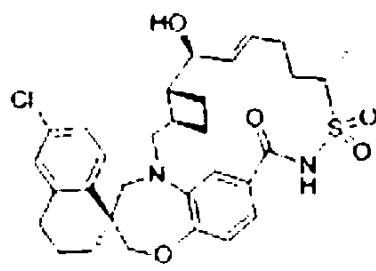
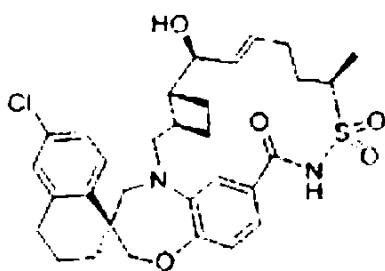
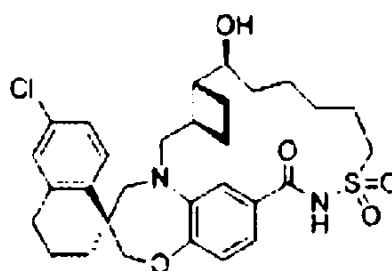
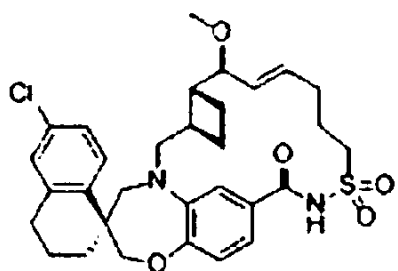
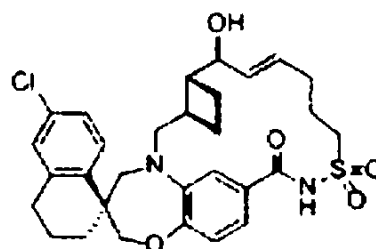
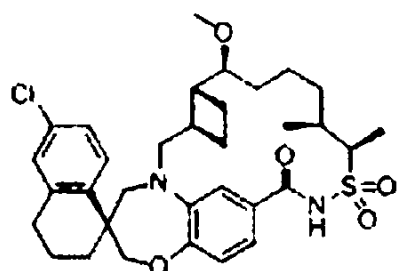
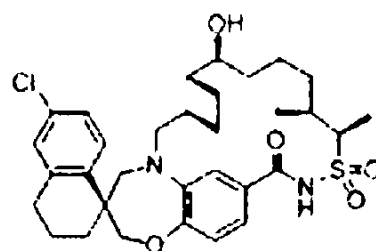
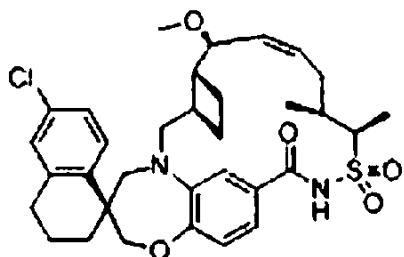
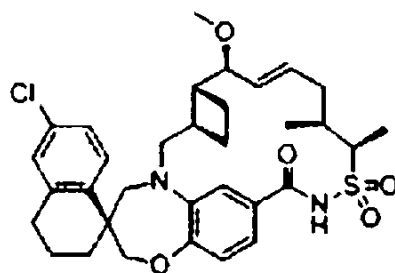
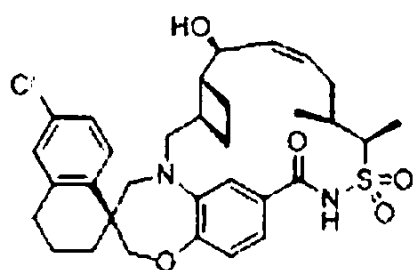


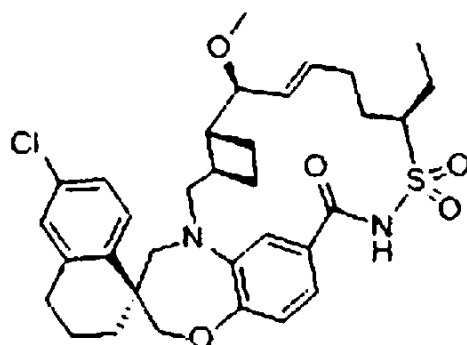
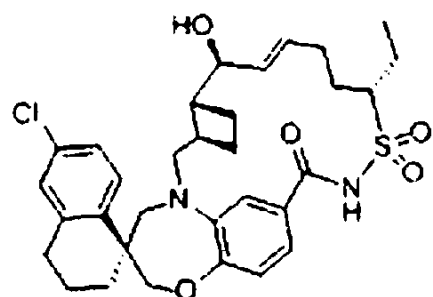
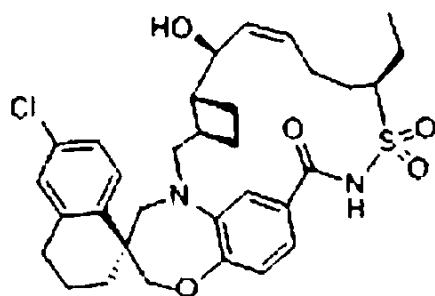
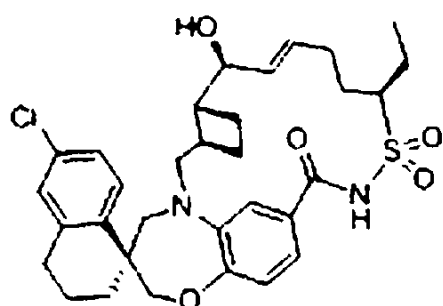
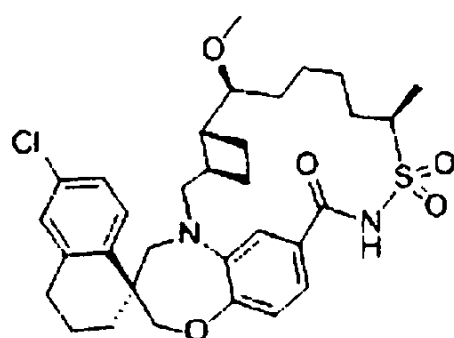
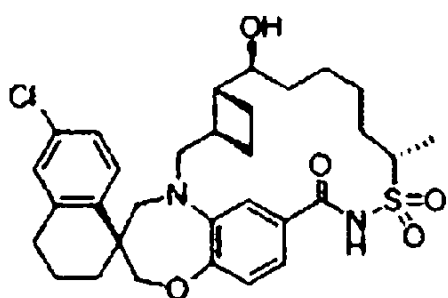
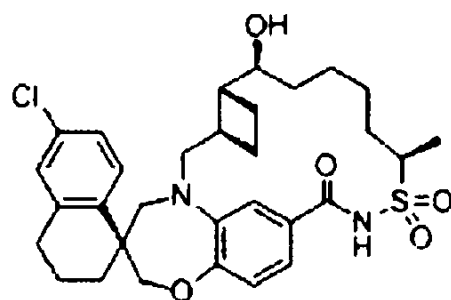
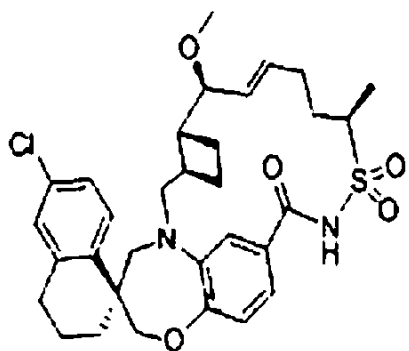
veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu,
burada:

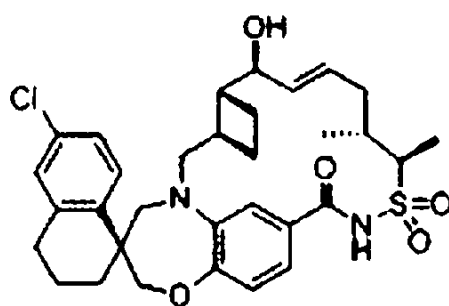
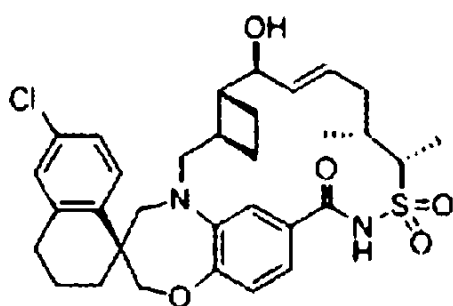
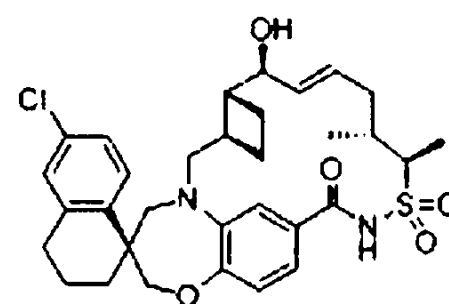
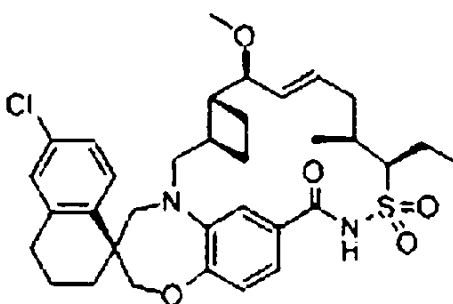
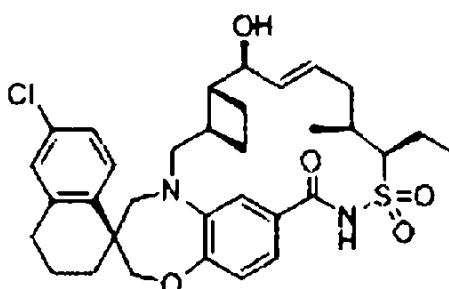
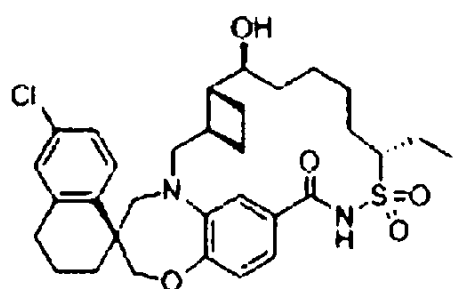
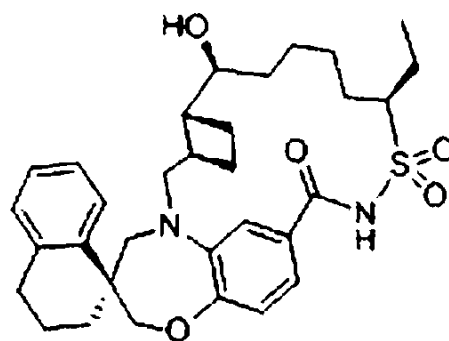
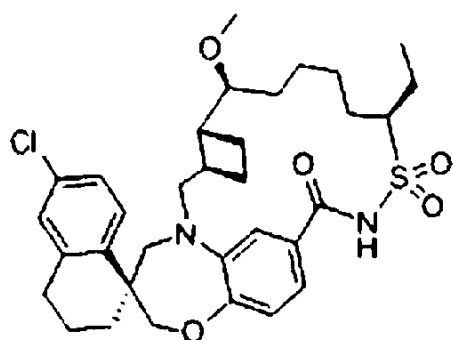
R^1 , R^2 , R^{2A} , R^3 ve R^{3A} yukarıda belirlenmektedir.

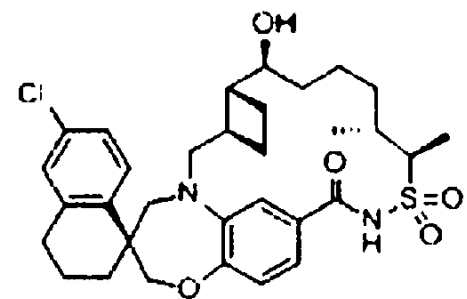
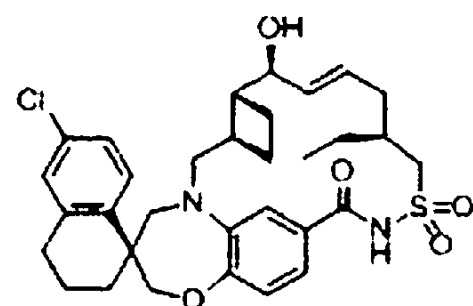
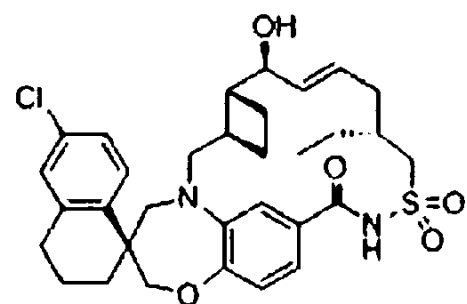
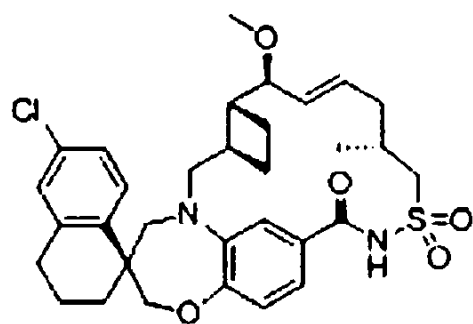
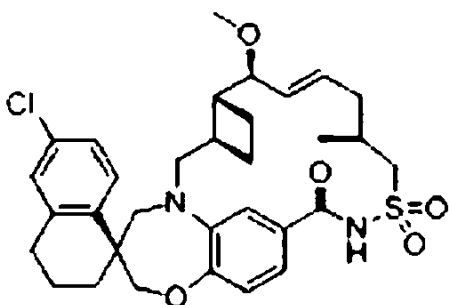
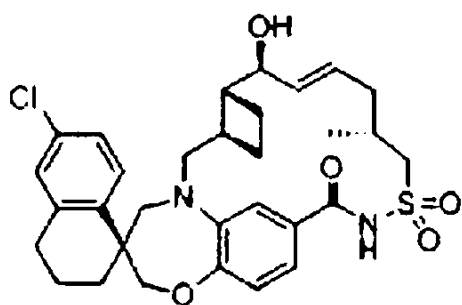
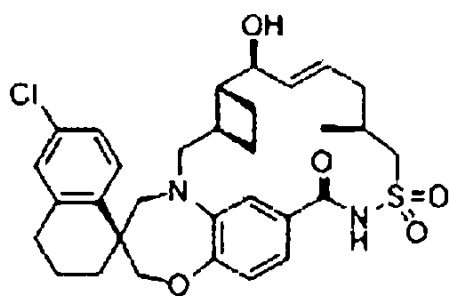
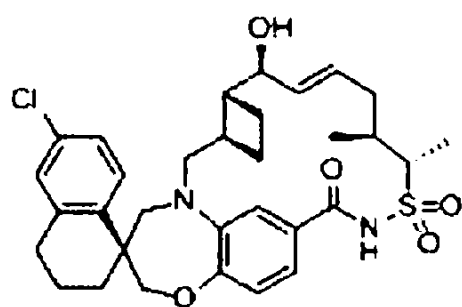
9. İstem 1'e göre bileşik olup, burada bileşik, aşağıdakilerden seçilen bir yapıya sahiptir:

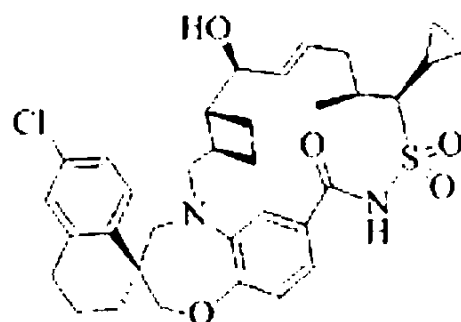
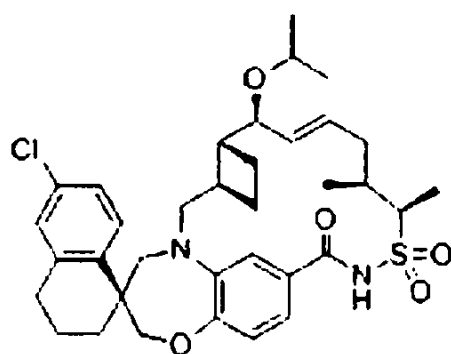
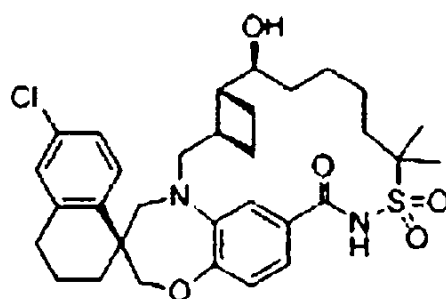
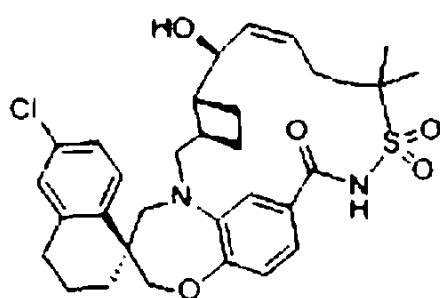
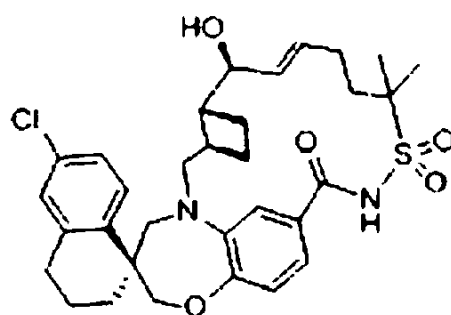
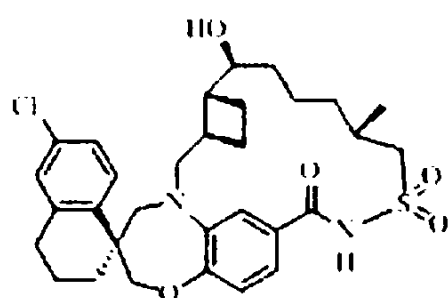
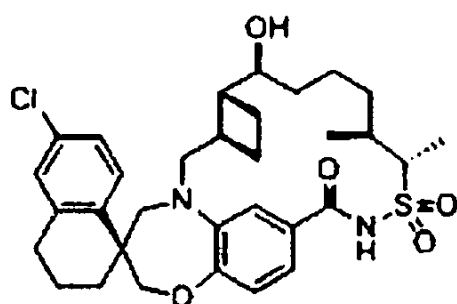
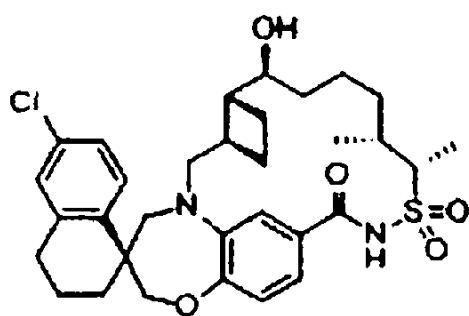


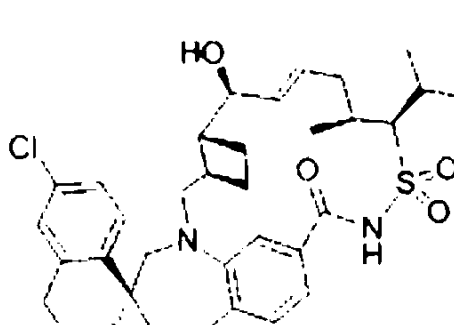
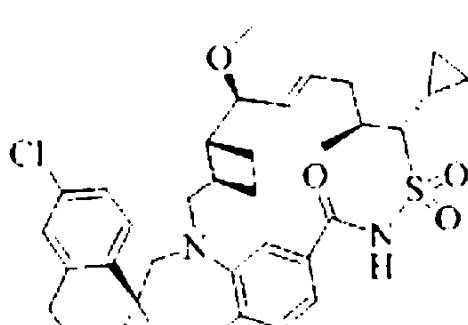
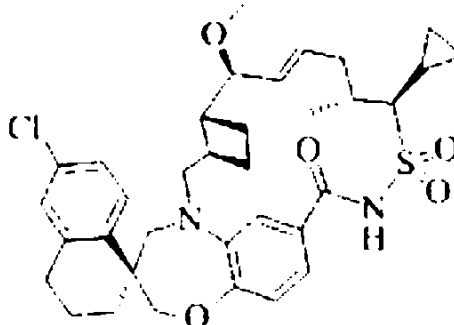
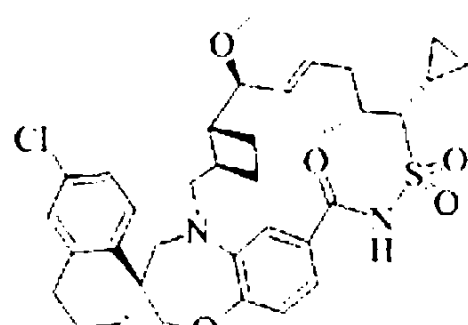
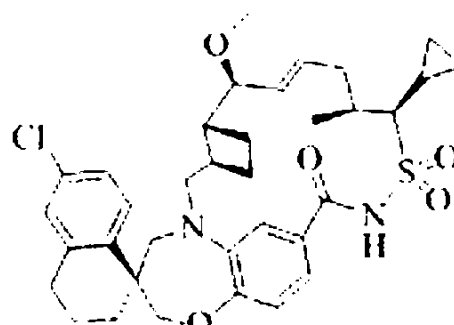
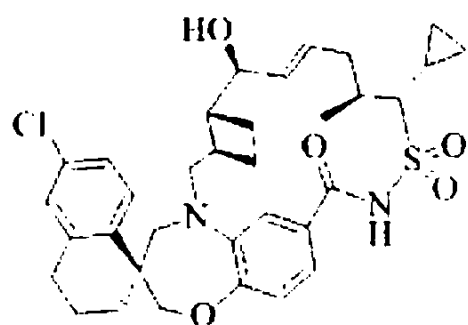
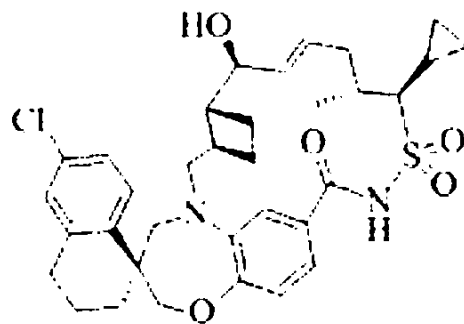
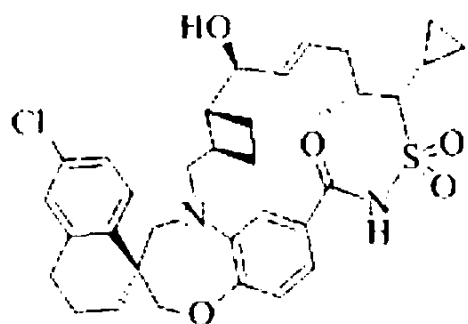


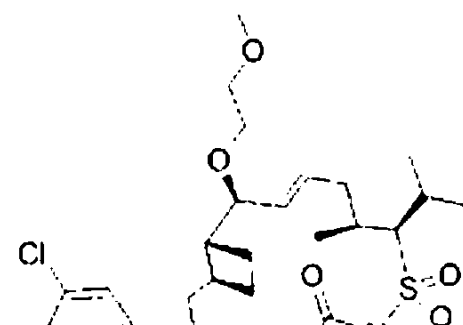
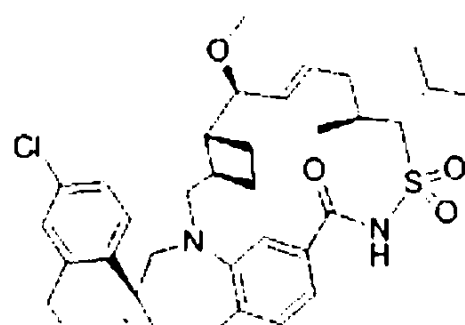
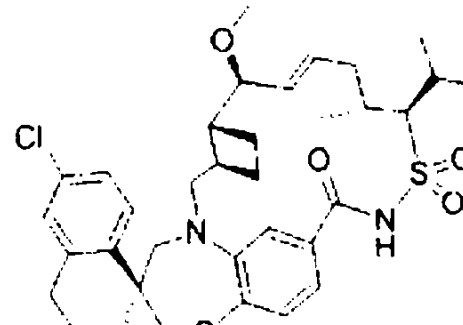
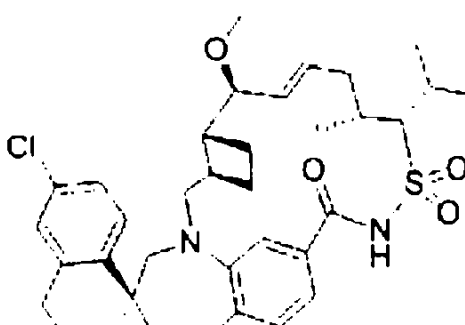
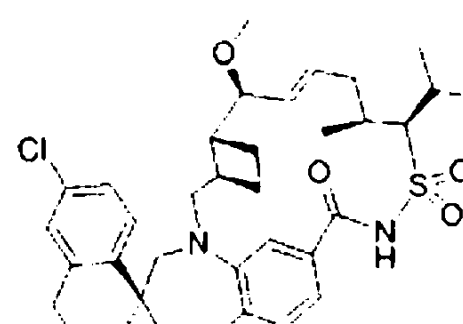
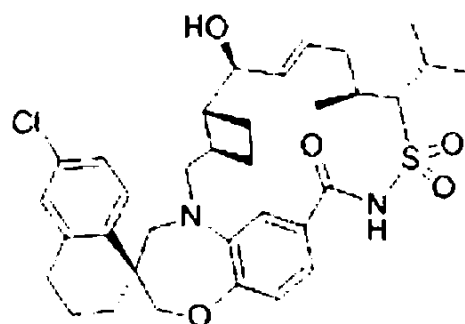
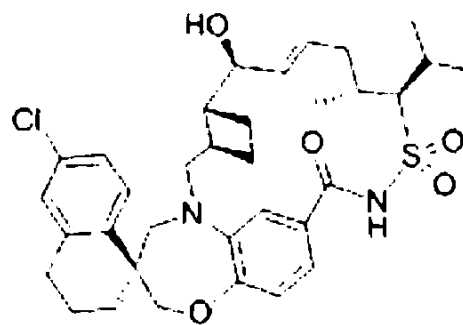
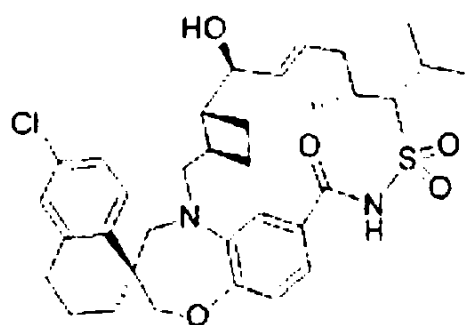


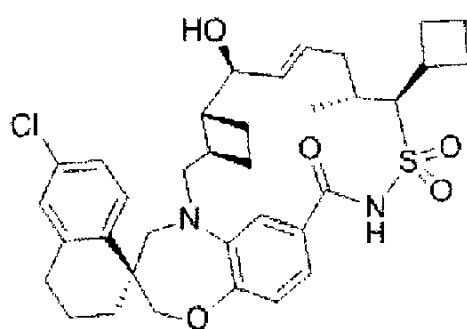
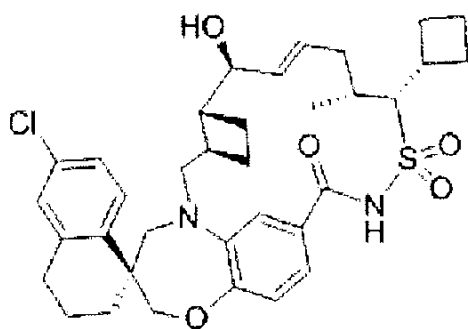
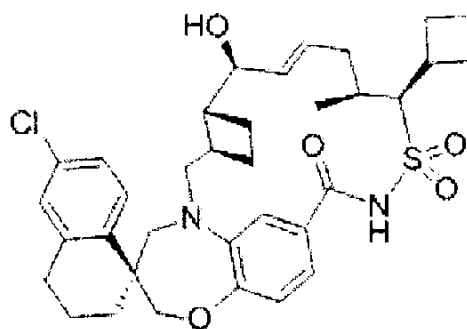
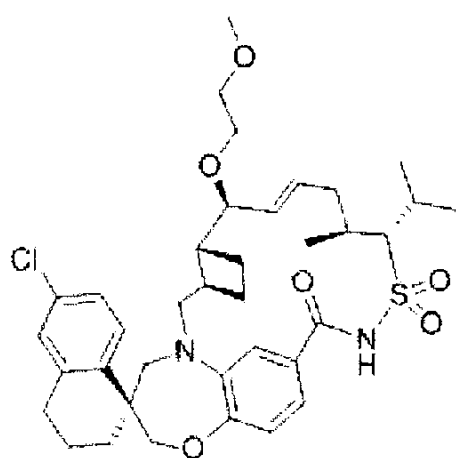
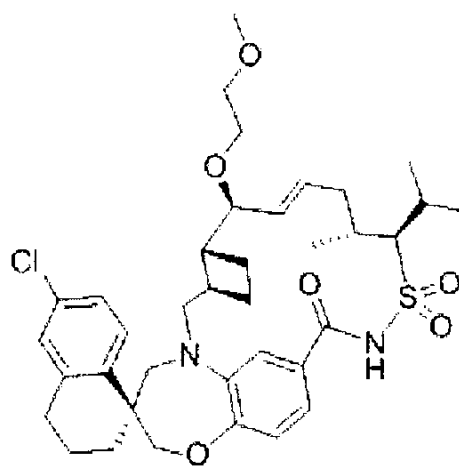
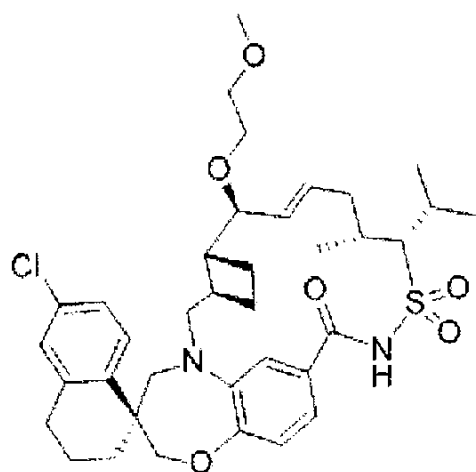


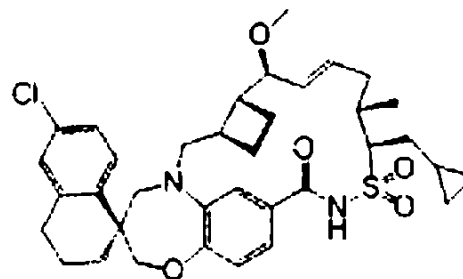
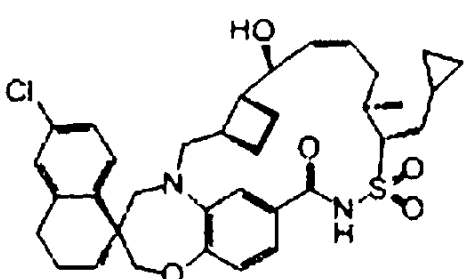
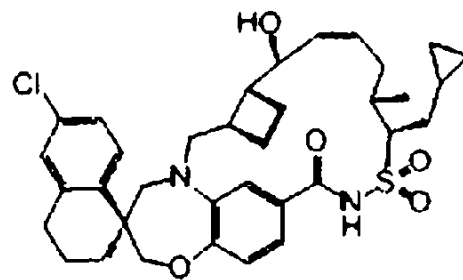
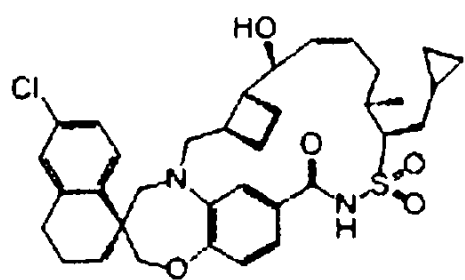
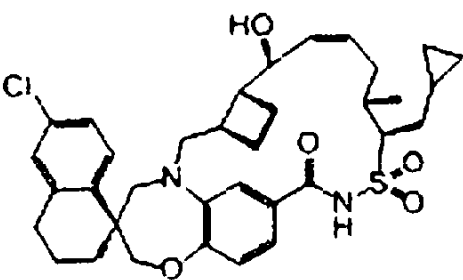
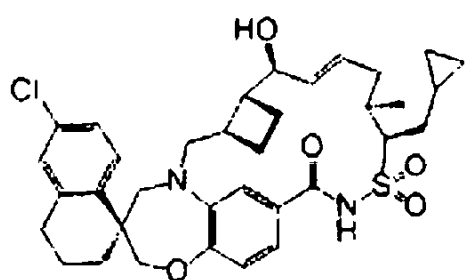
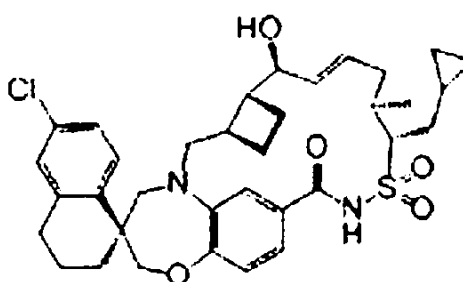
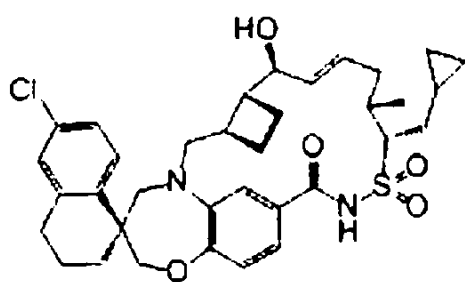
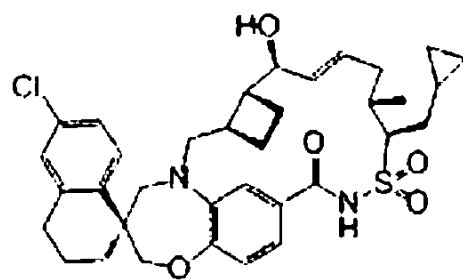
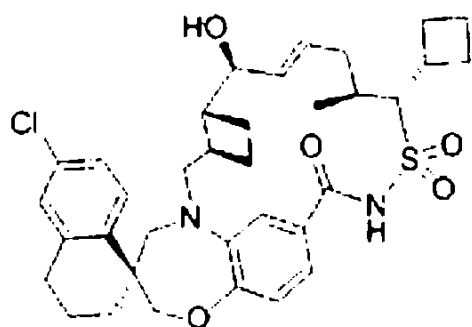


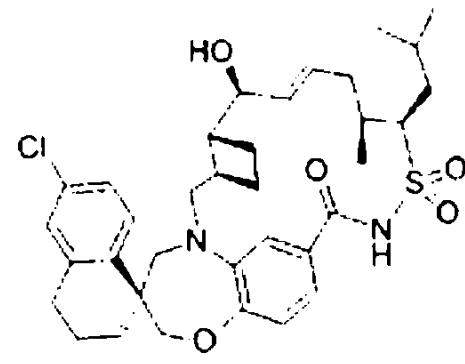
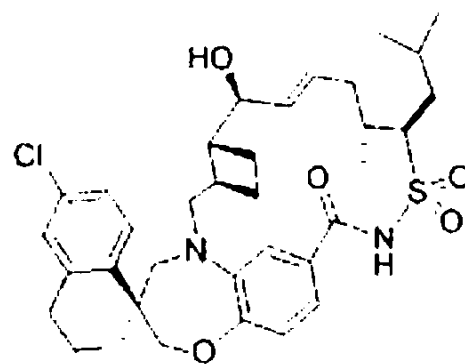
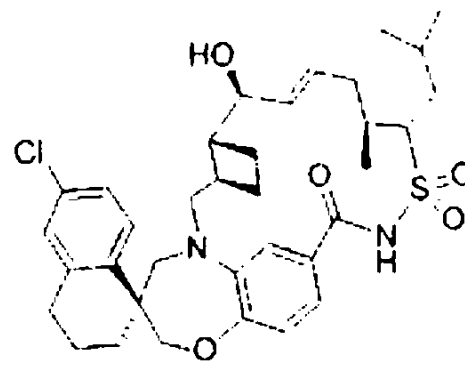
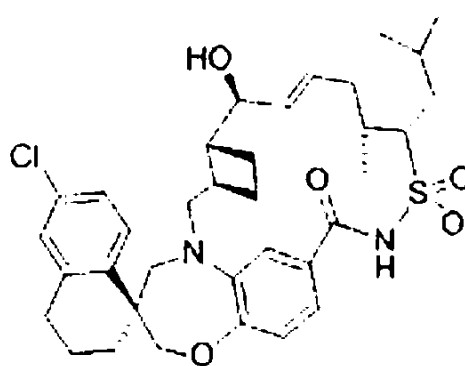
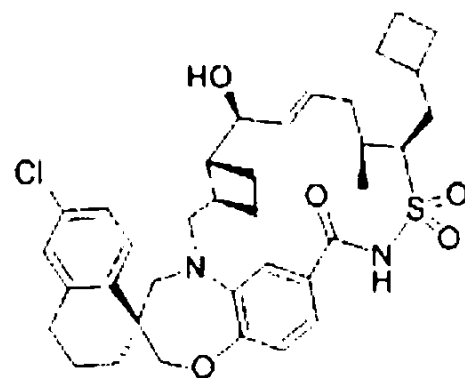
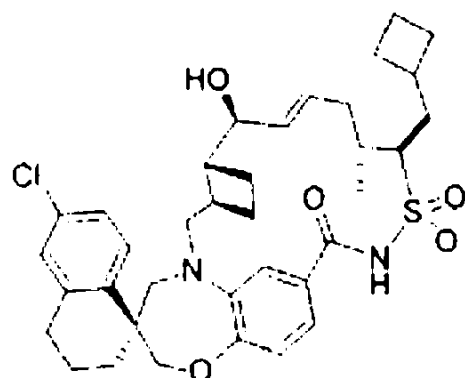
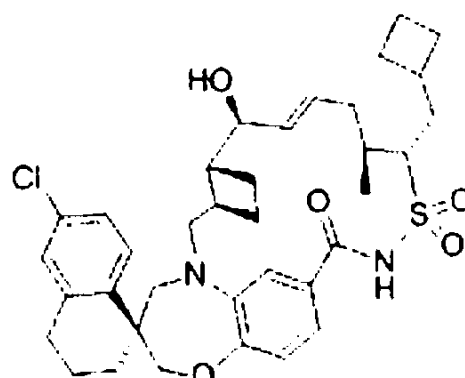
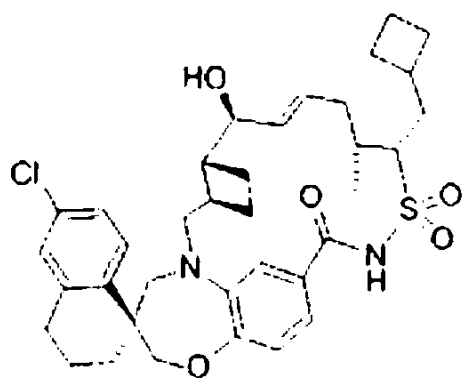


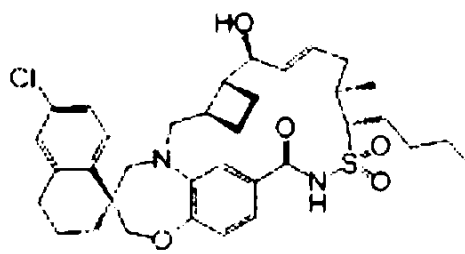
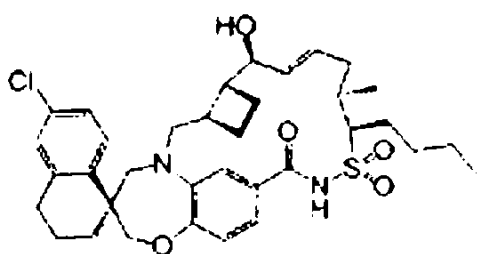
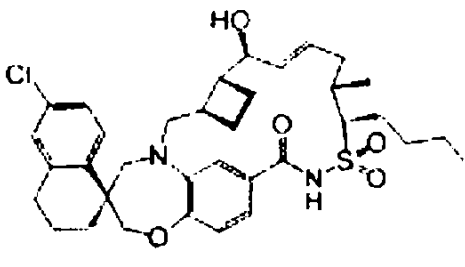
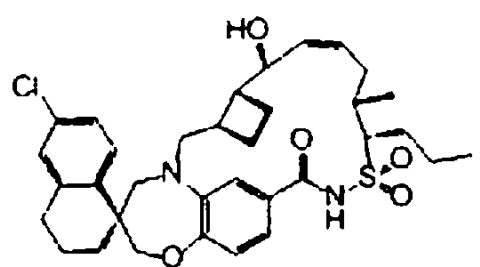
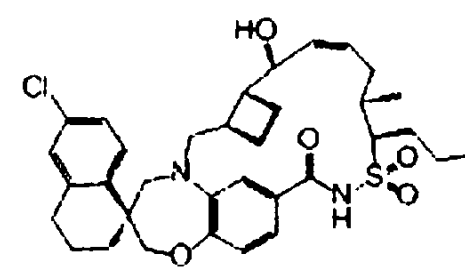
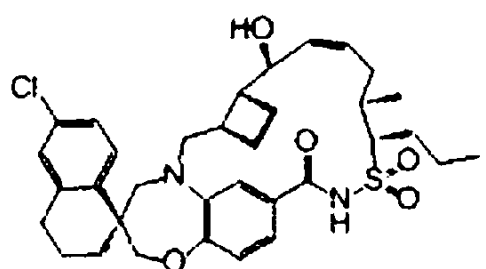
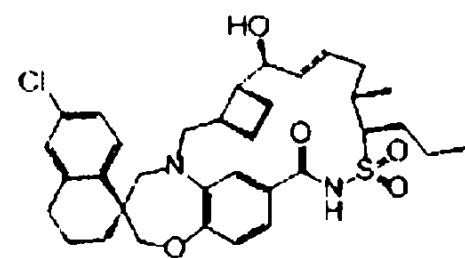
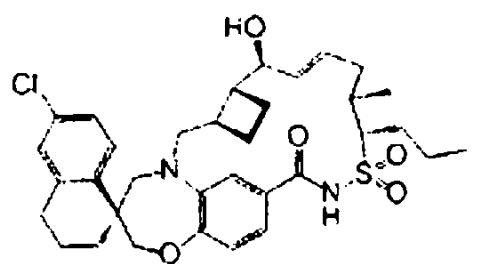
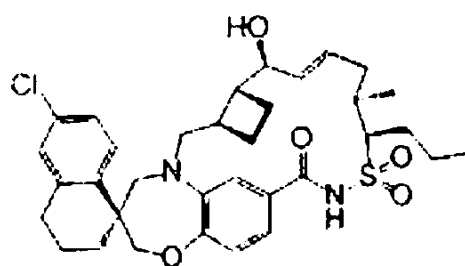
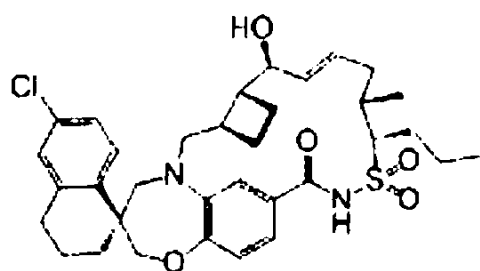


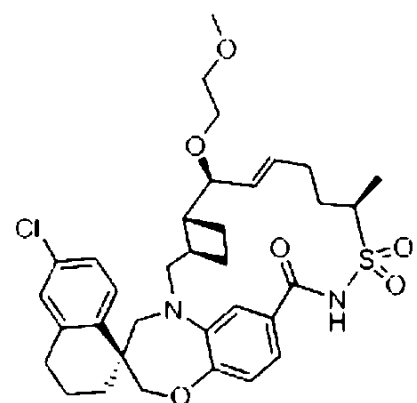
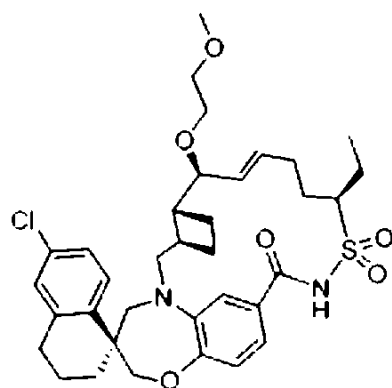
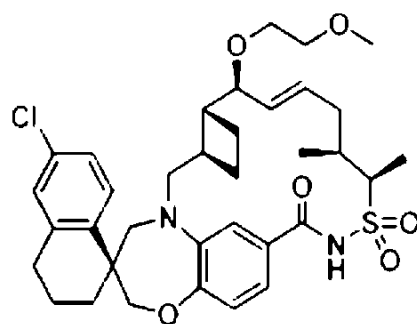
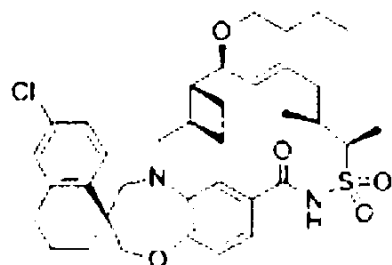
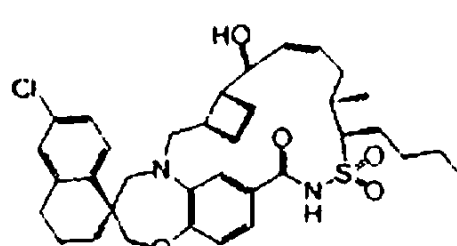
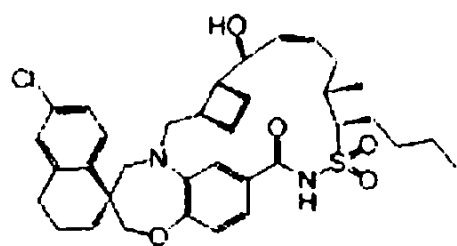
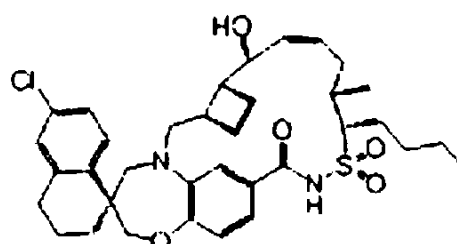
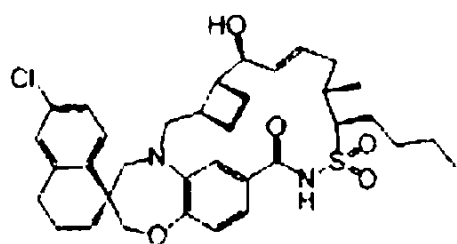


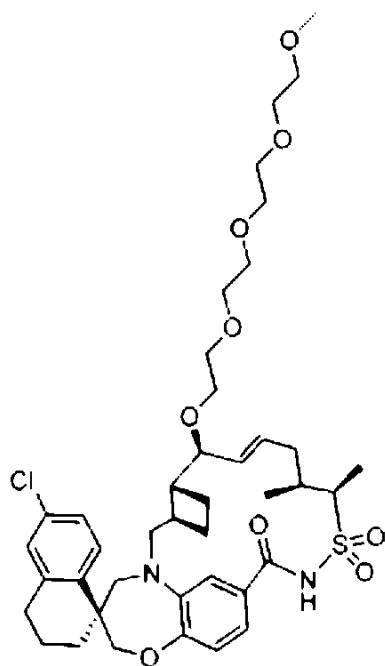
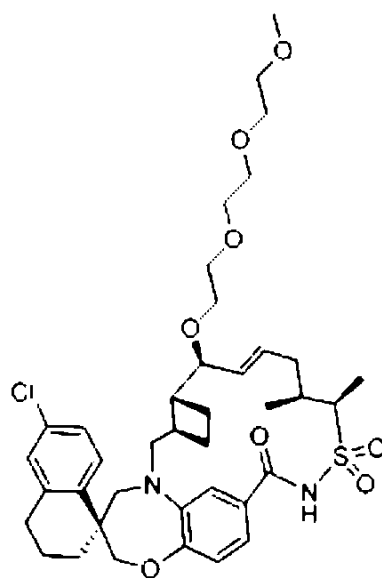
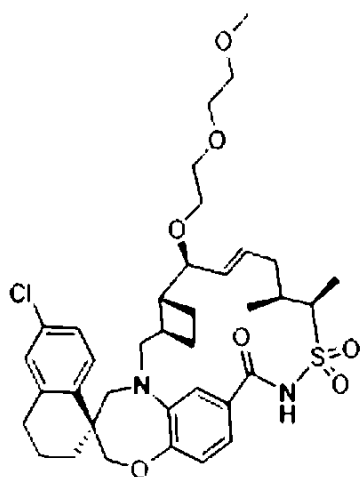
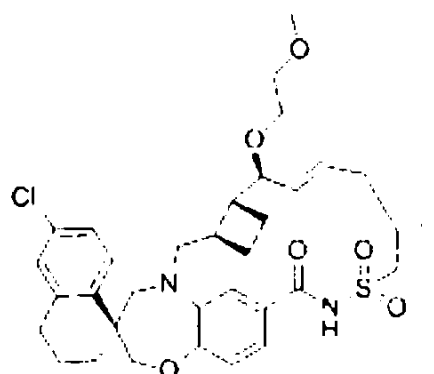
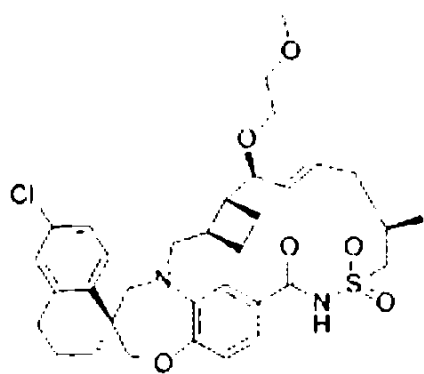




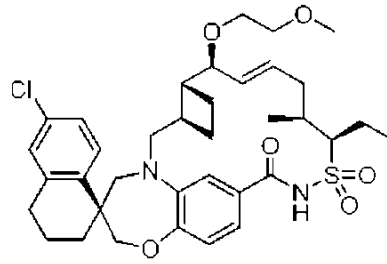






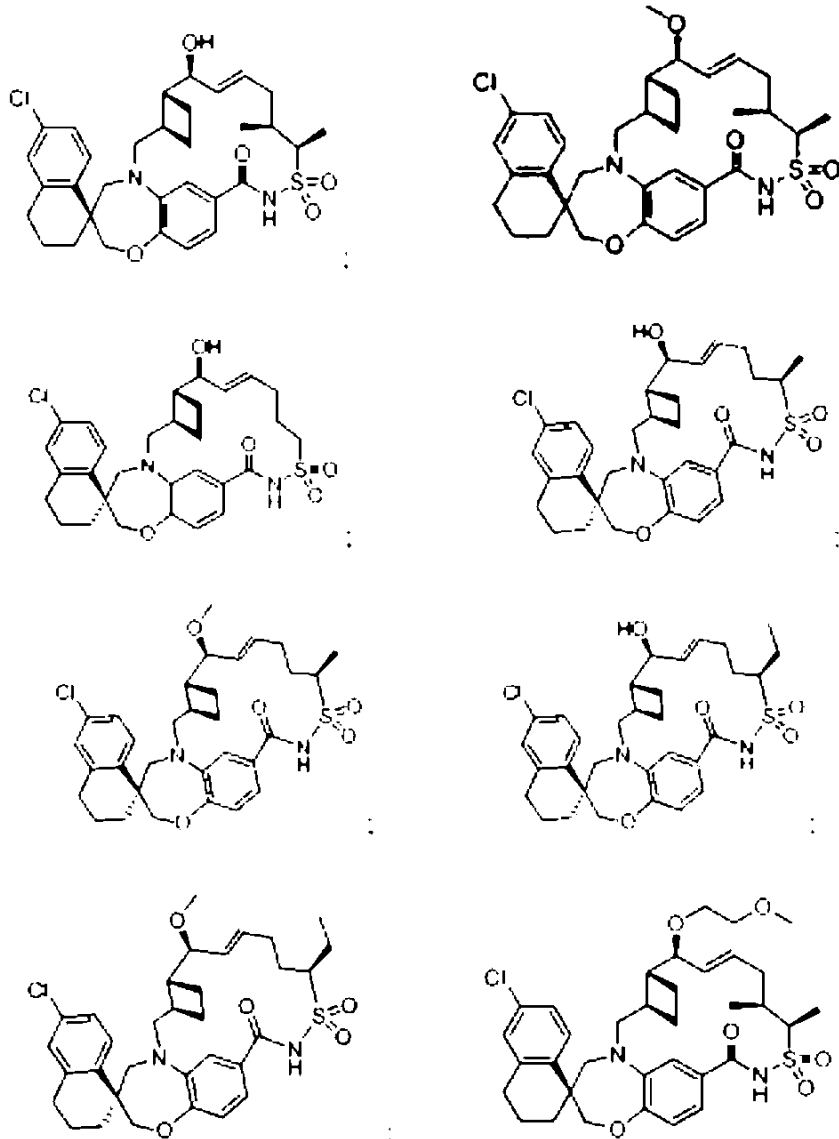


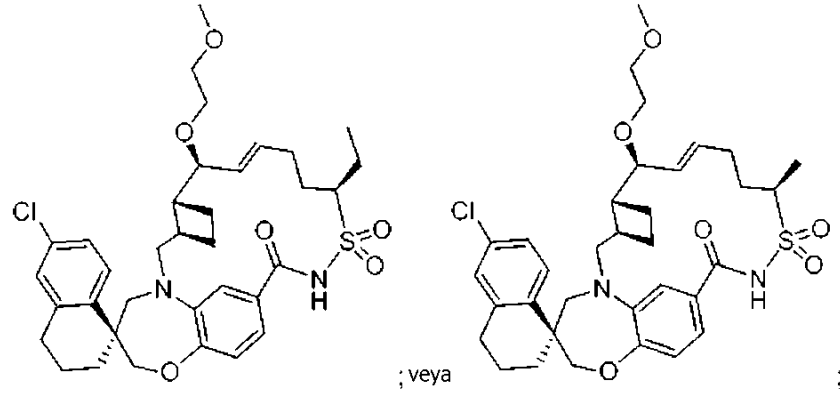
veya



5 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

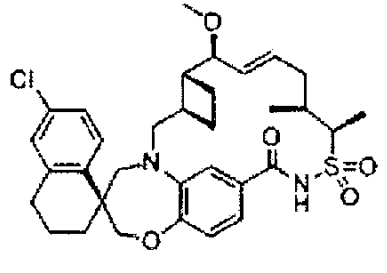
10. İstem 1'e göre bileşik olup, burada bileşik, aşağıdakilerden seçilen bir yapıya sahiptir:





veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

- 5 **11.** İstem 1'e göre bileşik olup, bu, aşağıdaki yapıya sahip bir bileşiktir



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

10

- 12.** İstemler 1 ila 11'den herhangi birine göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı maddesini içeren bir farmasötik bileşim.

- 15 **13.** Bileşiğin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun, İstem 11'de tanımlanan bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olduğu, İstem 12'ye göre farmasötik bileşim.

- 20 **14.** Yöntemin, Mcl-1'in inhibe edilmesi için hücrenin İstemler 1 ila 11'den herhangi birine göre bileşikle etkili bir miktarda temas ettirilmesini içerdiği, bir hücrenin miyeloid hücre lösemi 1 proteininin (Mcl-1) inhibe edilmesine yönelik bir yöntemde kullanma yönelik İstemler 1 ila 11'den herhangi birine göre bir bileşik.

- 15.** Temas ettirmenin, bileşimin bir süreye uygulanması içerdiği, İstem 14'e göre bir hücrenin miyeloid hücre lösemi 1 proteininin (Mcl-1) inhibe edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik bir bileşik.
- 16.** Uygulanması, oral, parenteral, enjeksiyon yoluyla, inhalasyon yoluyla, transdermal veya transmukozal olduğu, İstem 15'e göre bir hücrenin miyeloid hücre lösemi 1 proteininin (Mcl-1) inhibe edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik bileşik.
- 17.** Sürenin kanserden muzdarip olduğu, İstem 15'e göre bir hücrenin miyeloid hücre lösemi 1 proteininin (Mcl-1) inhibe edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik bileşik.
- 18.** Yöntemin, İstemler 1 ila 11'den herhangi birine göre bileşimin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun terapötik olarak etkili bir miktarı buna ihtiyacı olan bir hastaya uygulanması içerdiği, kanserin tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik İstemler 1 ila 11'den herhangi birine göre bir bileşik.
- 19.** Kanserinin bir hematolojik neoplazi olduğu, İstem 18'e göre kanserin tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik bileşik.
- 20.** Kanserinin; meme kanseri, kolorektal kanser, cilt kanseri, melanom, over kanseri, böbrek kanseri, akciğer kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, lenfoma, Hodgkin dışı lenfoma, miyelom, çoklu miyelom, lösemi, ve akut miyeloid lösemiden oluşan gruptan seçildiği, İstem 18'e göre kanserin tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik bileşik.
- 21.** Kanserinin çoklu miyelom olduğu, İstem 18'e göre kanserin tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik bileşik.
- 22.** Yöntemin ayrı, ek bir farmasötik olarak aktif bileşimin terapötik olarak etkili bir miktarı buna ihtiyacı olan hastaya uygulanması içerdiği, İstem 18'e göre kanserin tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik bileşik.
- 23.** Ek farmasötik olarak aktif bileşimin carfilzomib olduğu, İstem 22'ye göre kanserin tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik bileşik.

TARİFNAME

MCL-1 PROTEİNİNİ İNHİBE EDEN TETRAHİDRONAFTALEN TÜREVLERİ

5 TEKNİK ALAN

Mevcut buluş, miyeloid hücre lösemi 1 proteinini (Mcl-1, aynı zamanda MCL-1 veya MCL1 olarak da bilinen) inhibe eden bileşikler; kanser gibi hastalıkların veya durumların tedavi edilmesinde kullanılmaya yönelik bileşikler ve bu bileşikler barındıran farmasötik bileşimler ile ilgilidir.

ÖNCEKİ TEKNİK

İnsan kanserinin yaygın bir karakteristiği, Mcl-1'in aşırı ekspresyonudur. Mcl-1 aşırı ekspresyonu; yaygın genetik hasara rağmen hücrelerin sağ kalmasını olanak sağlayan, kanser hücrelerinin programlanmış hücre ölümü (apoptozis) geçirmesini önlemektedir.

Mcl-1, proteinlerin Bcl-2 ailesinin bir üyesidir. Bcl-2 ailesi, aktivasyon üzerine, apoptozis tetiklemeye bir adanmış olan, gözenek oluşumuna ve mitokondriyal içeriklerin kaçışına yol açan dış mitokondriyal membranda bir homo-oligomer oluşturan pro-apoptotik üyeler (BAX ve BAK gibi) içermektedir. Bcl-2 ailesinin antiapoptotik üyeleri (Bcl-2, Bcl-XL, ve Mcl-1 gibi), BAX ve BAK'ın etkinliğini engellemektedir. Diğer proteinler (BID, BIM, BIK, ve BAD gibi), ek düzenleyici işlevler sergilemektedir.

Araştırmaya, Mcl-1 inhibitörlerinin kanserlerin tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir. MCL-1, çeşitli kanserlerde aşırı eksprese edilmektedir. See Beroukhi ve ark. (2010) Nature 463, 899-90. Mcl-1 ve Bcl-2-1-1 anti-apoptotik genlerini çevreleyen çoğaltıcılar barındıran kanser hücreleri, sağ kalım için bu genlerin ekspresyonuna bağlıdır. Beroukhi ve ark. Mcl-1, çeşitli kanser hücrelerinde apoptozisin yeniden başlatılmasına yönelik ilgili bir hedeftir. Bakın G. Lessene, P. Czabotar and P. Colman, Nat. Rev. Drug. Discov., 2008, 7, 989-1000; C. Akgul Cell. Mol. Life Sci. Vol. 66, 2009; ve Arthur M. Mandelin II, Richard M. Pope, Expert Opin. Ther. Targets (2007) 11(3):363-373.

Mcl-1 inhibitörlerinin hazırlanması ve formüle edilmesine yönelik yeni bileşimler ve yöntemler faydalı olabilmektedir.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, Örnek 4'ün bileşiğinin Mcl-1 inhibitör *in vivo* etkililiğini göstermektedir.

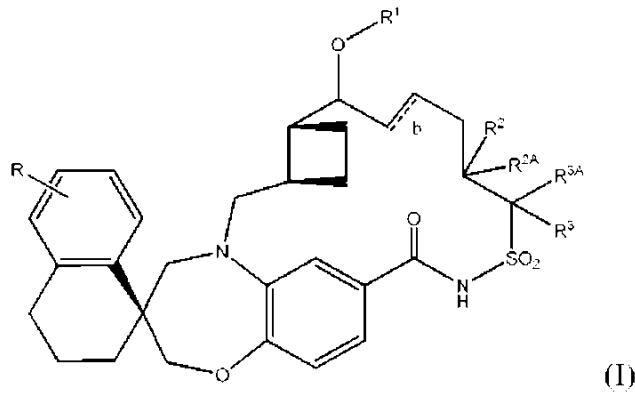
Şekil 2, Örnek 17'nin bileşiğinin Mcl-1 inhibitör *in vivo* etkililiğini göstermektedir.

5 Şekil 3, Örnek 20'nin bileşiğinin Mcl-1 inhibitör *in vivo* etkililiğini göstermektedir.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Bir yapılandırma, mevcut buluş, Formül I'in bileşiklerini sağlamaktadır

10

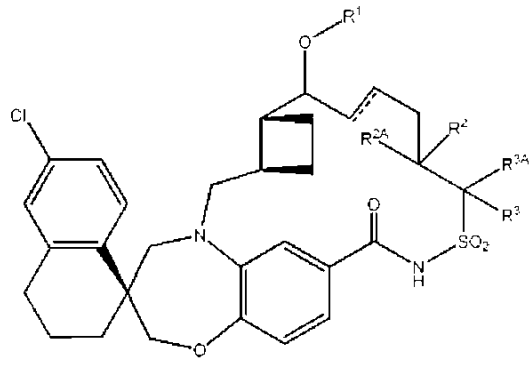


burada --- sembolü ile temsil edilen, b, cis veya trans olabilen bir tek veya çift kimyasal bağdır. R, bir halodur; R^1 ; H, C_{1-6} alkil, ve $(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 'tür, burada n; 1 ila 4 arasında bir tam sayıdır. R^2 ; H veya C_{1-6} alkildir; R^{2A} ; H veya C_{1-6} alkildir; R^3 ; H veya C_{1-6} alkildir; ve R^{3A} ; H, C_{1-6} alkildir, C_{3-6} sikloalkildir, veya $(CH_2)_m-C_{3-6}$ sikloalkildir, burada m; 1 ila 4 arasında tam sayıdır. Bir yapılandırma, R; Cl'dir. Bir yapılandırma, R^1 ; C_{1-6} alkildir. Başka bir yapılandırma, R^1 ; CH_3 'tür. Bir yapılandırma, R^2 ; H'dir ve R^{2A} ; C_{1-6} alkildir. Bir yapılandırma, R^3 ; H'dir ve R^{3A} ; C_{1-6} alkildir. Başka bir yapılandırma, b, bir çift bağ belirtmektedir.

15

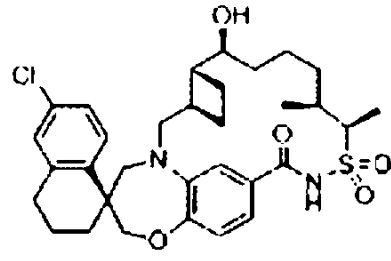
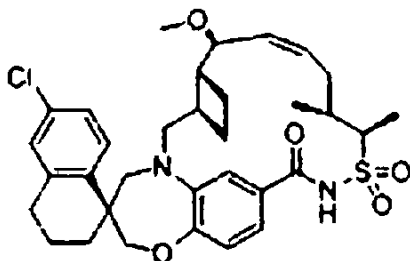
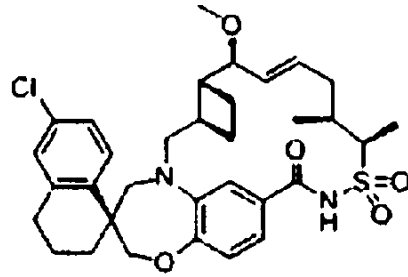
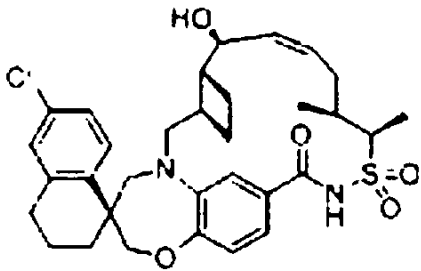
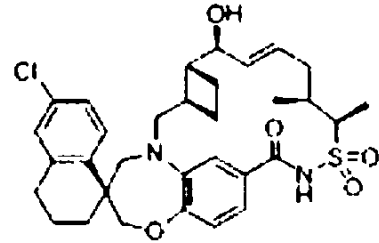
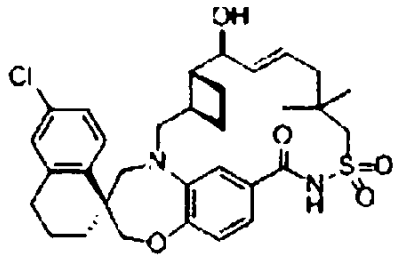
20

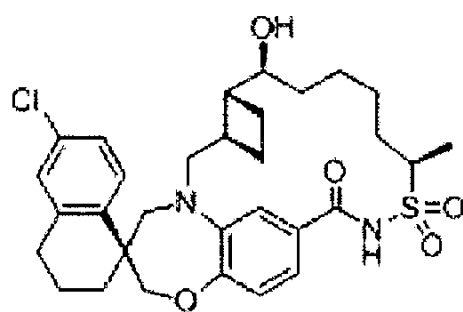
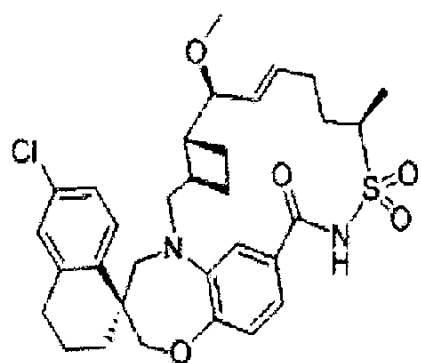
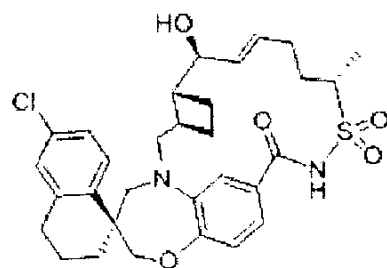
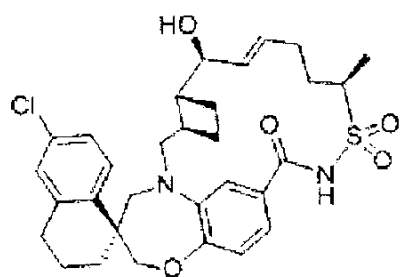
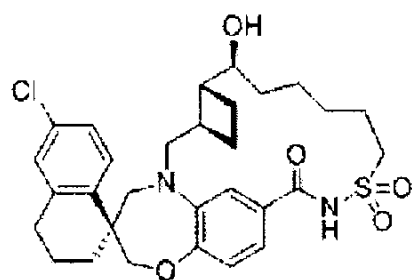
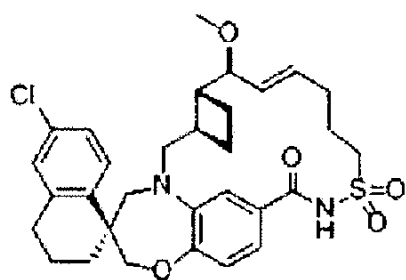
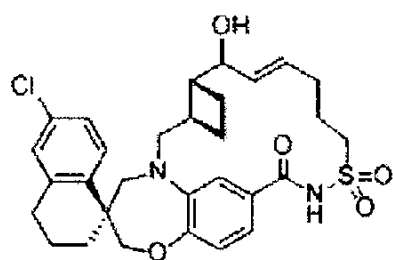
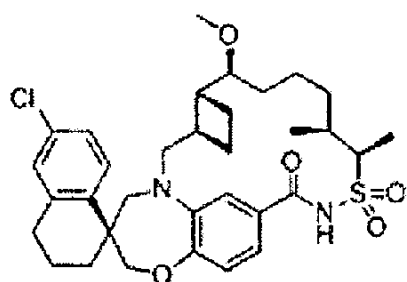
Buluşun bazı yapılandırmalarında, Formül I'in bileşiği, Formül II'nin bir bileşiğidir,

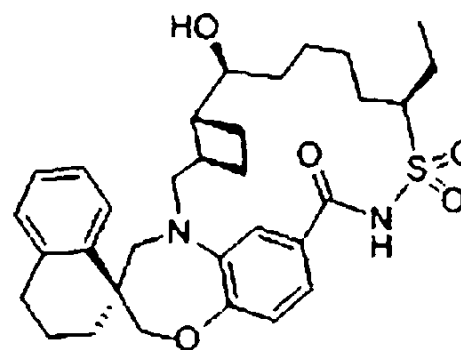
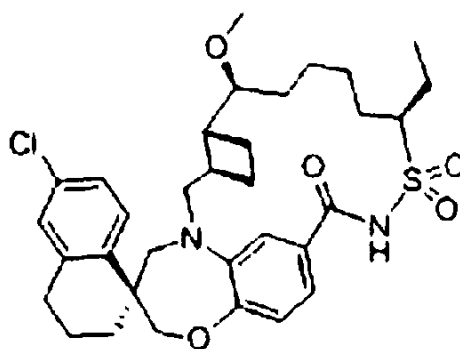
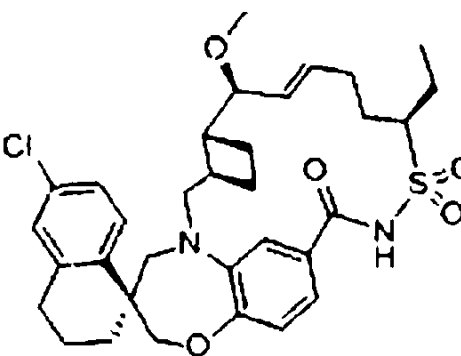
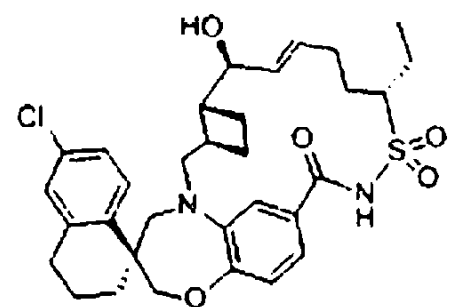
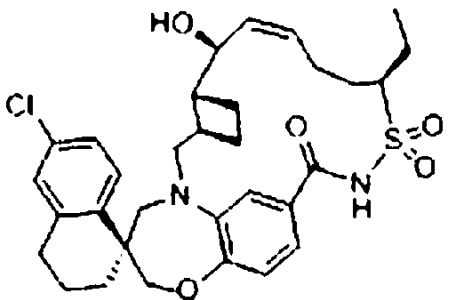
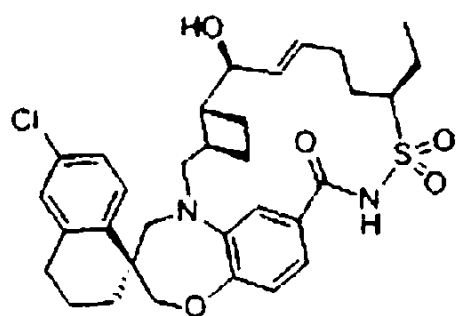
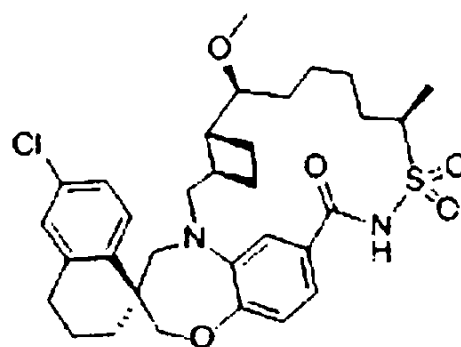
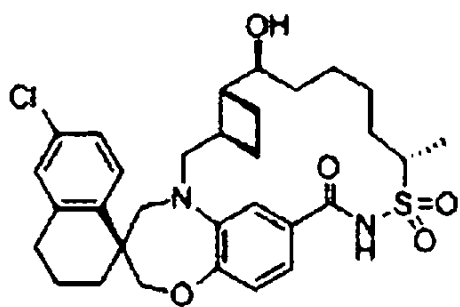


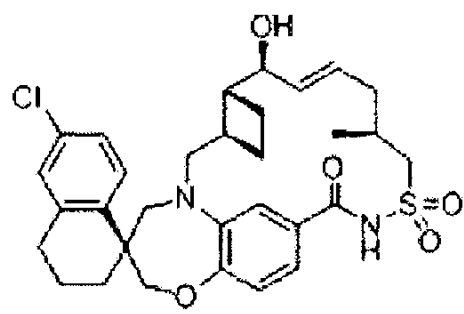
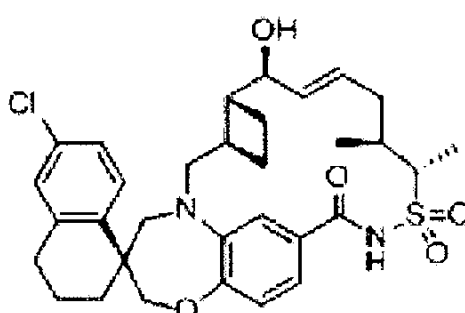
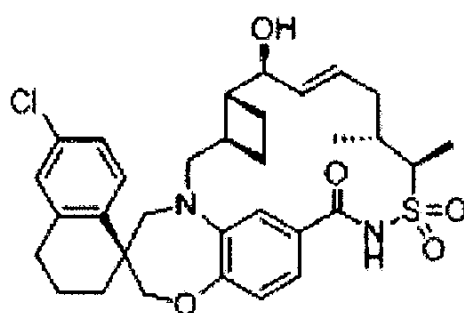
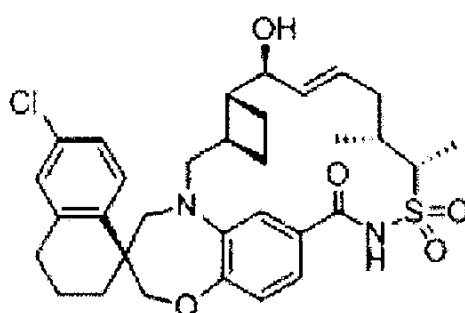
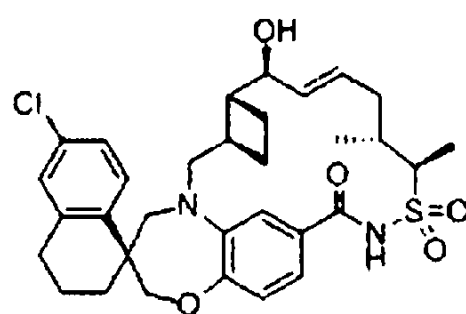
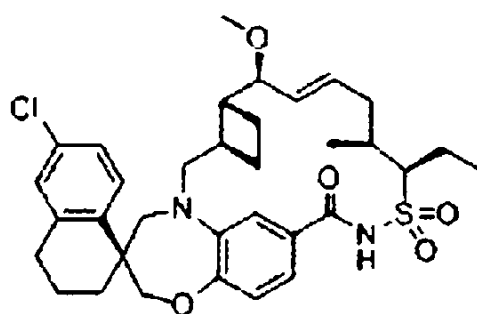
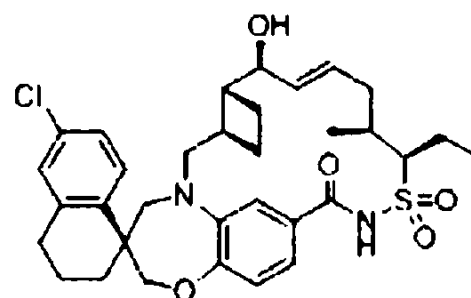
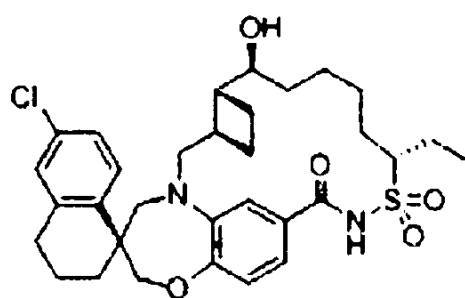
burada R^1 , R^2 , R^{2A} , R^3 ve R^{3A} ; yukarıda belirlenmektedir.

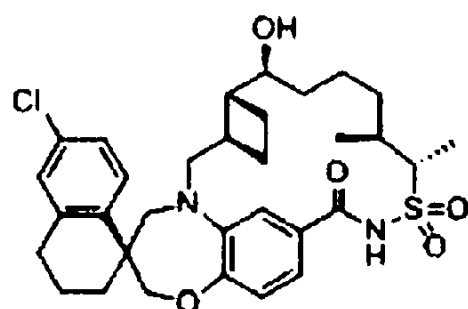
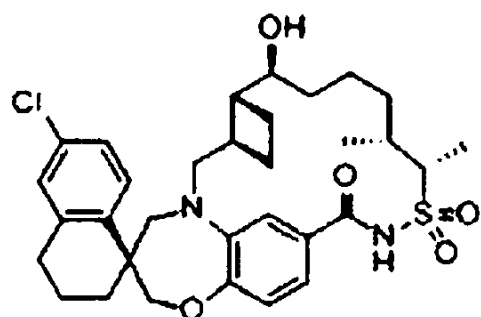
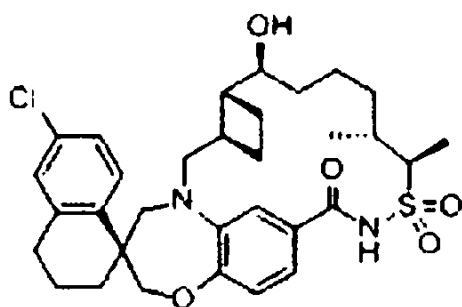
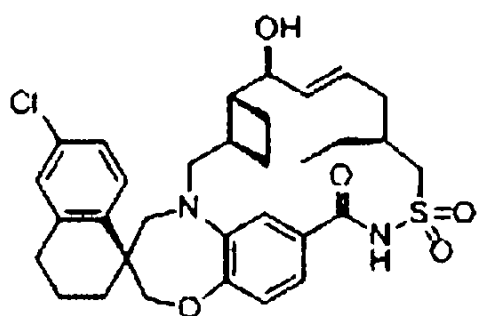
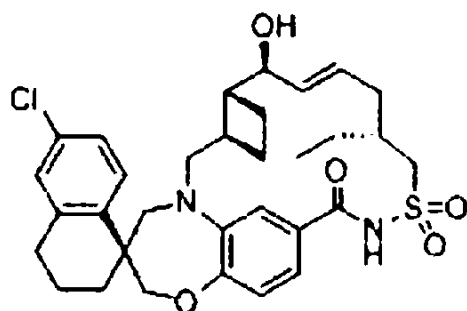
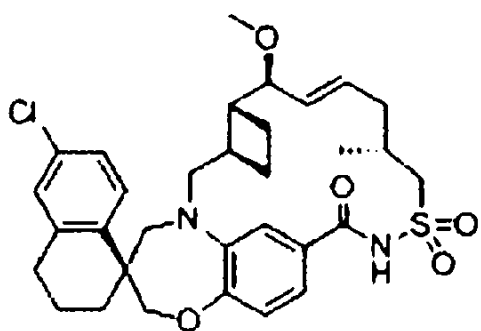
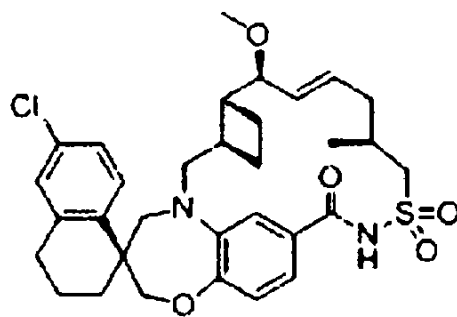
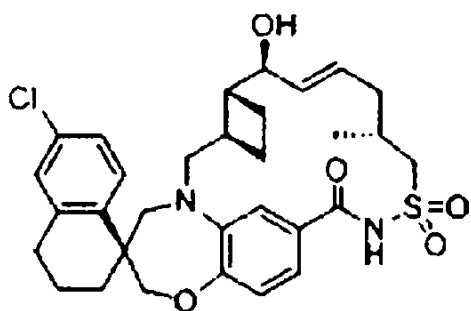
5 Buluşun bazı yapılarındınlarında, mevcut buluş, aşağıdaki yapılara sahip olan bileşikler:

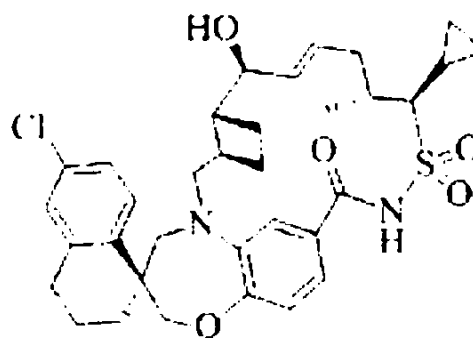
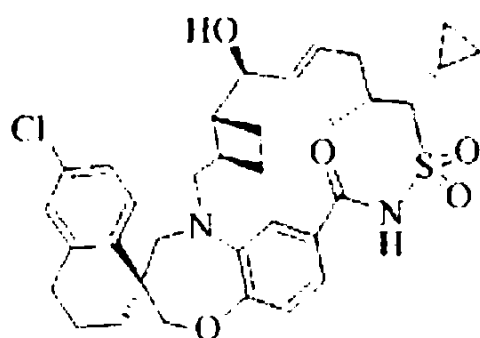
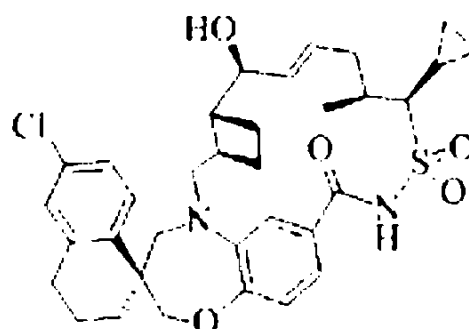
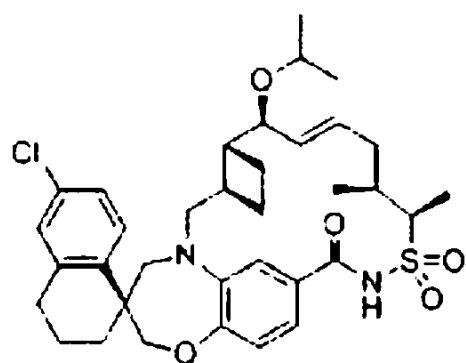
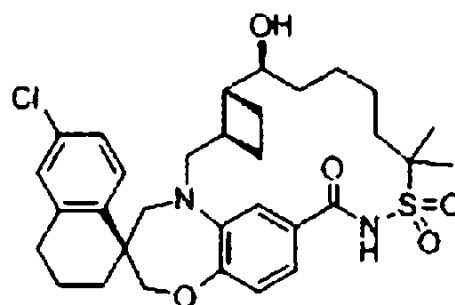
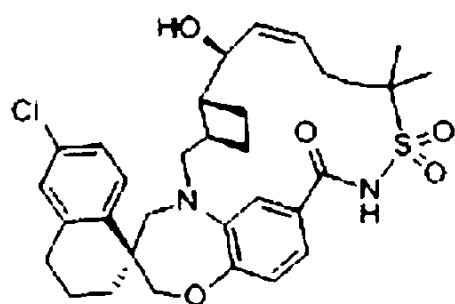
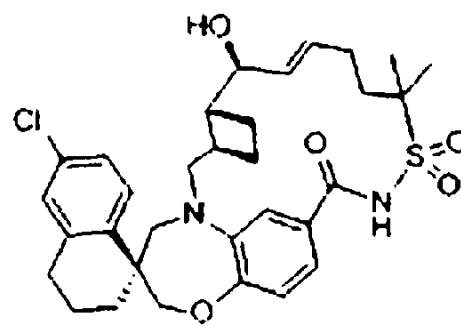
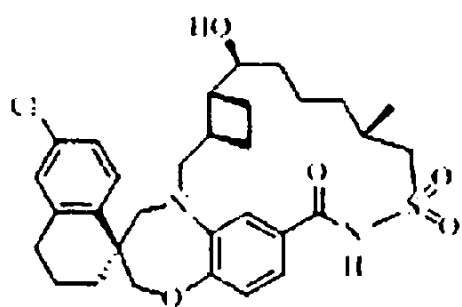


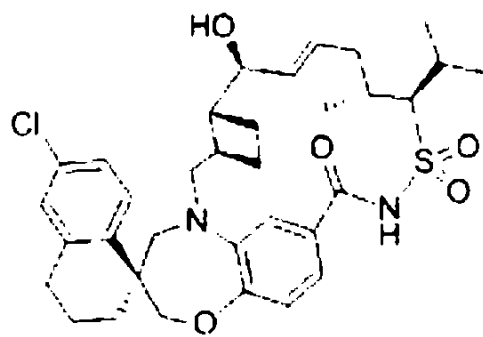
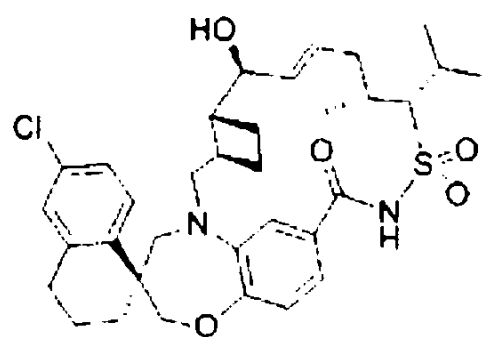
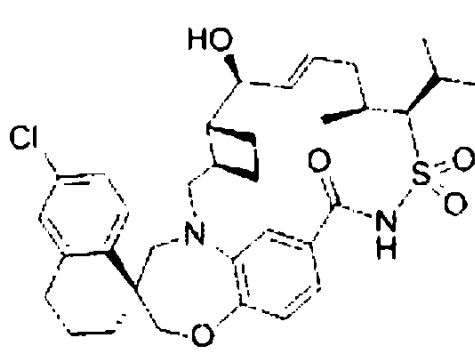
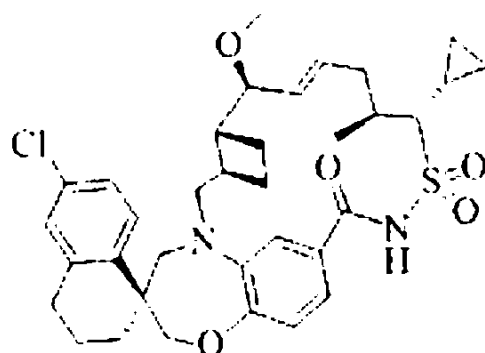
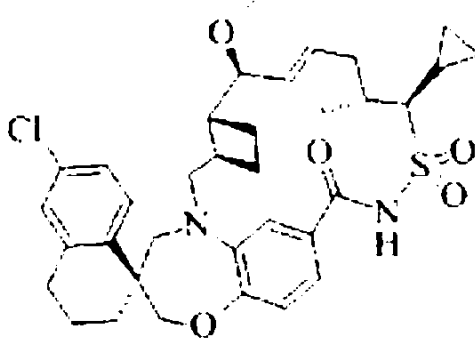
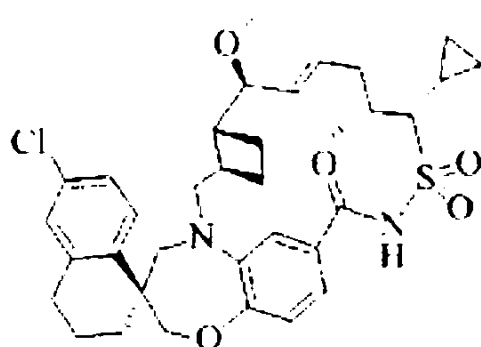
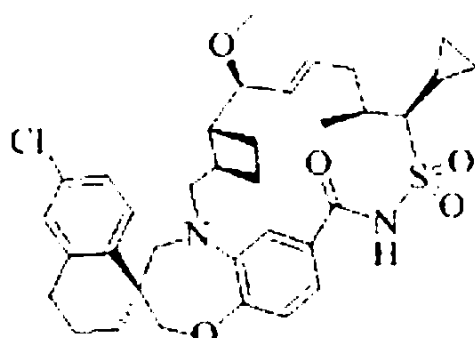
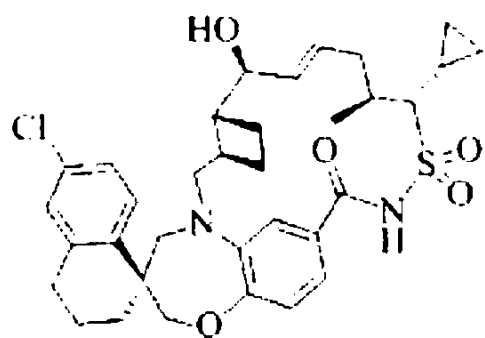


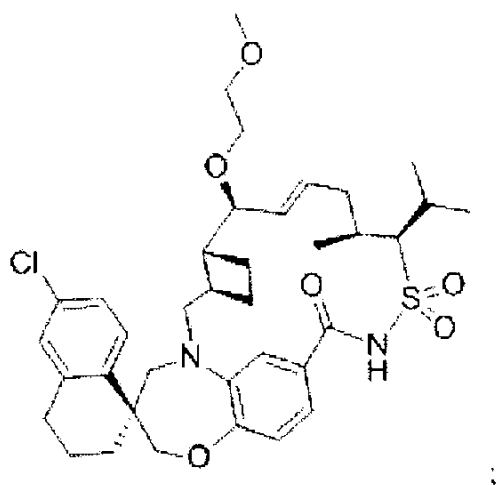
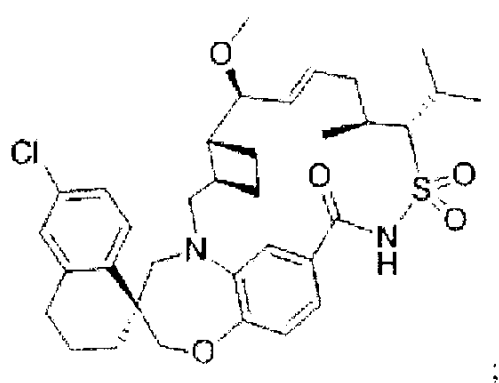
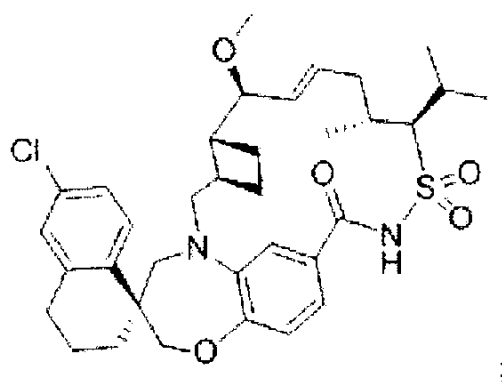
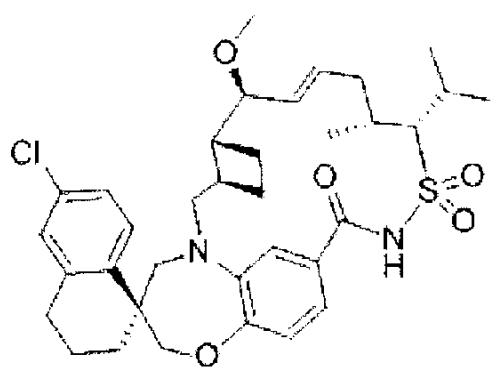
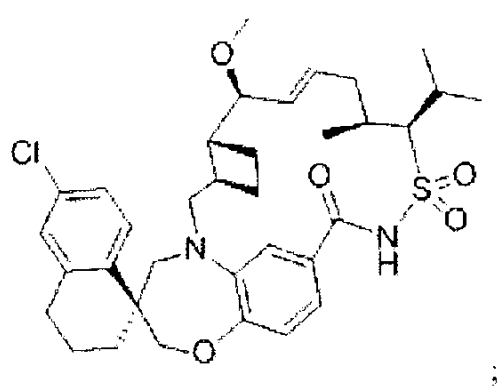
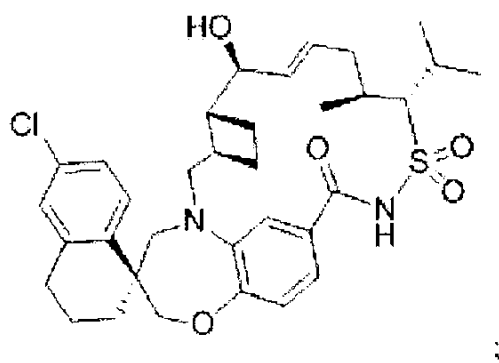


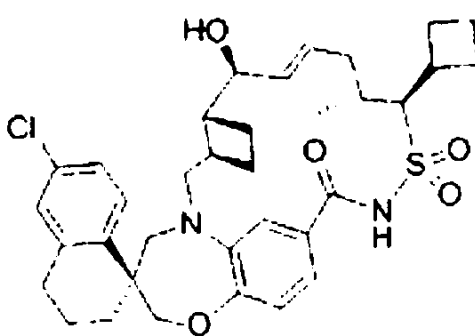
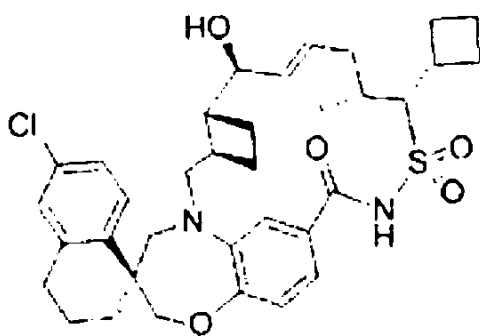
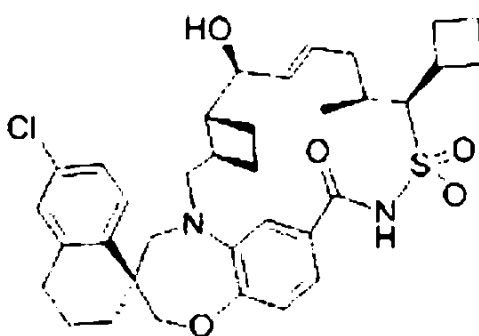
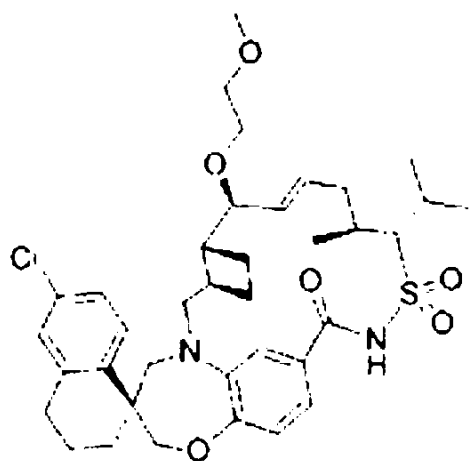
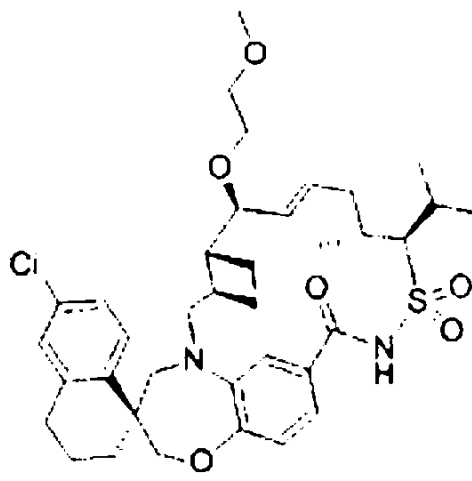
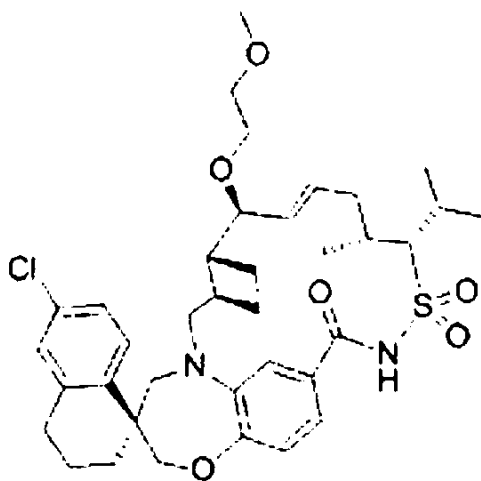


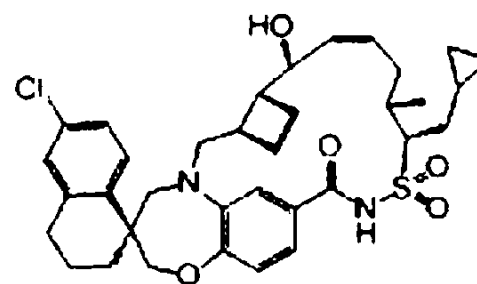
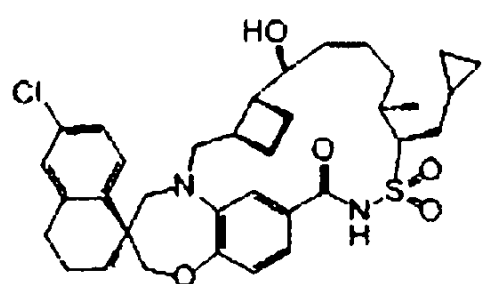
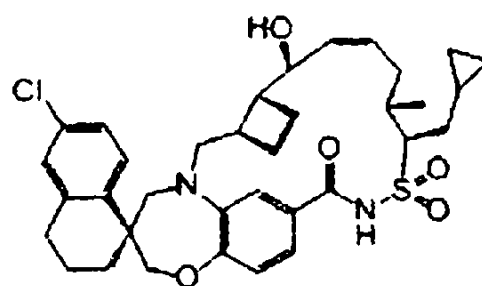
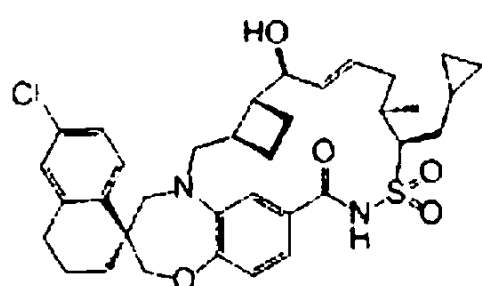
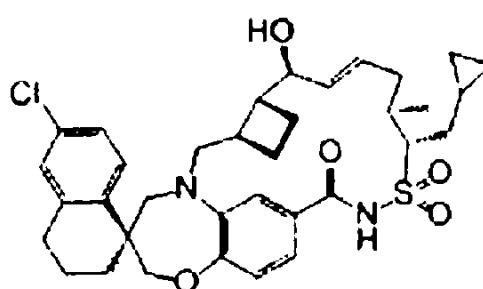
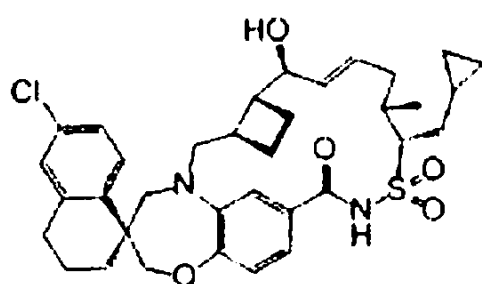
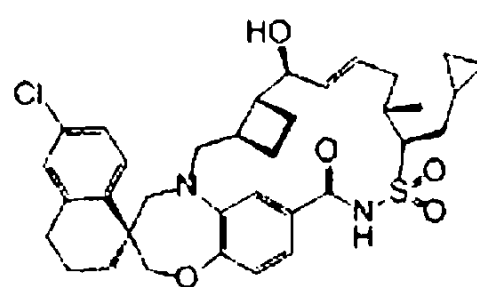
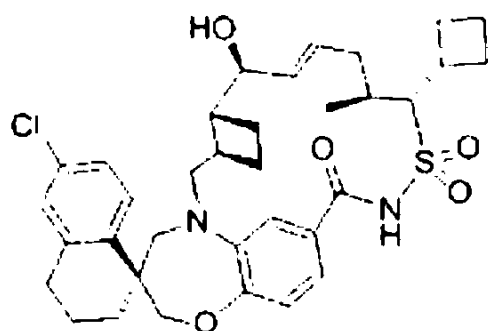


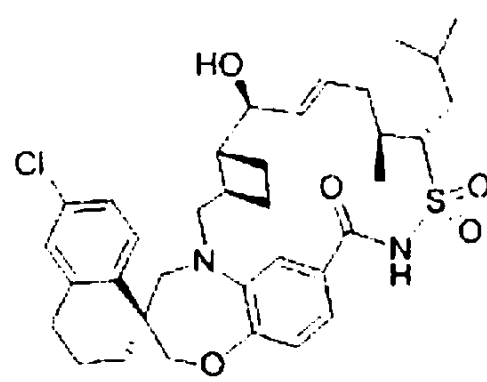
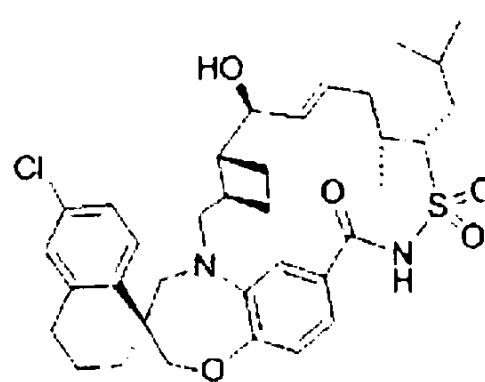
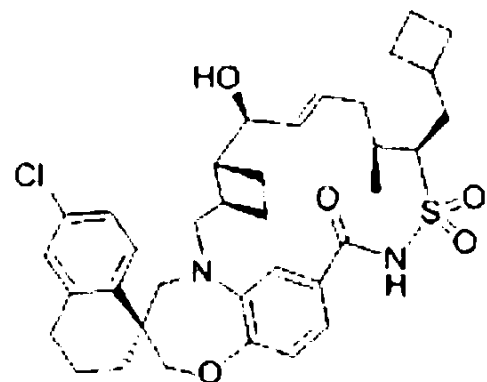
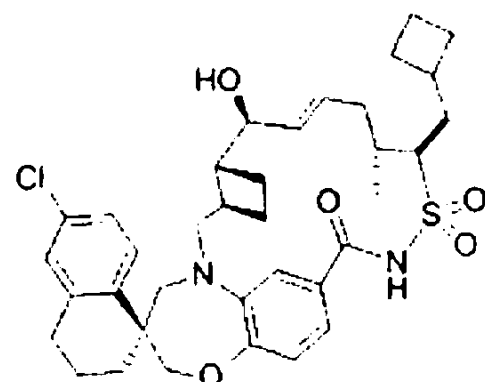
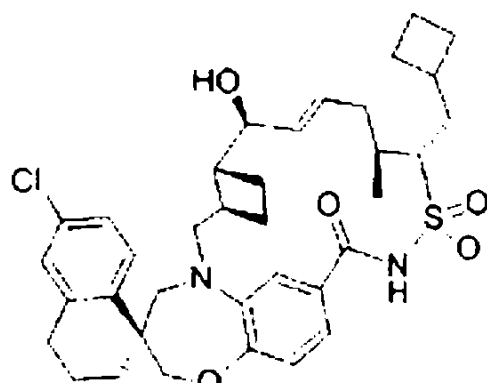
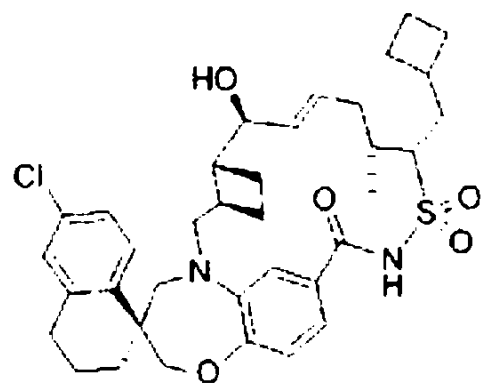
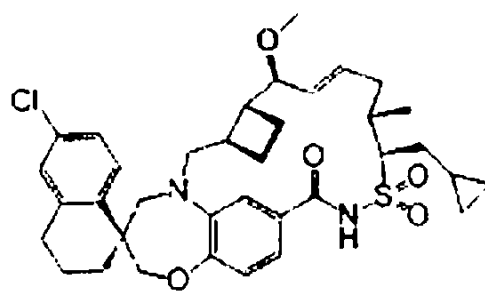
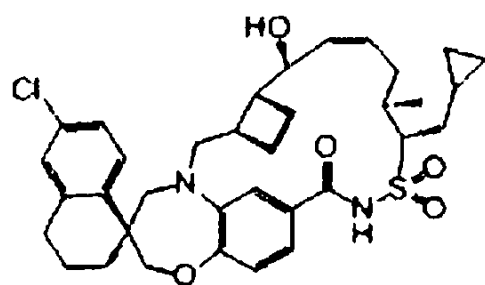


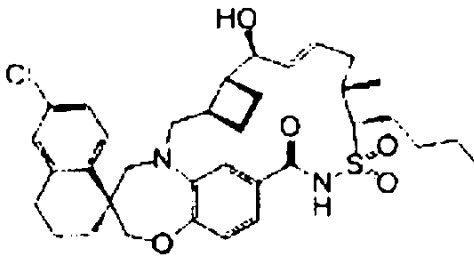
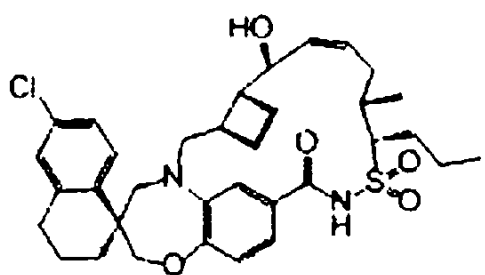
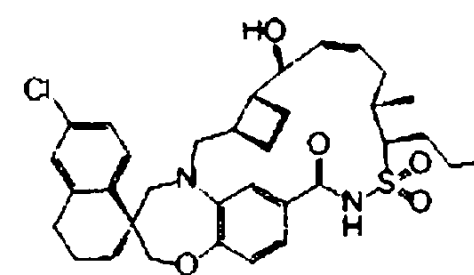
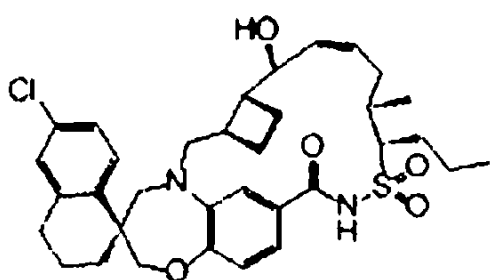
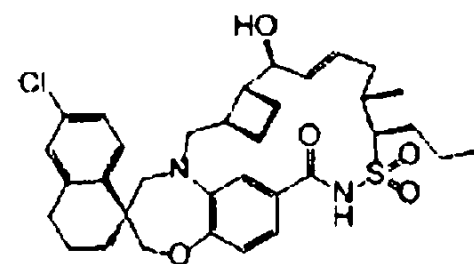
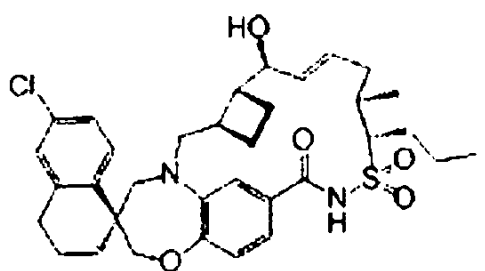
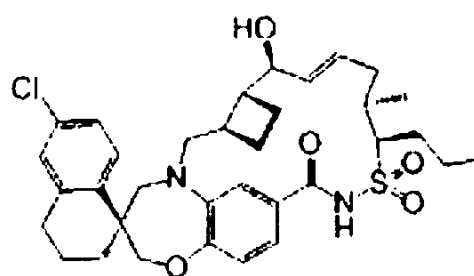
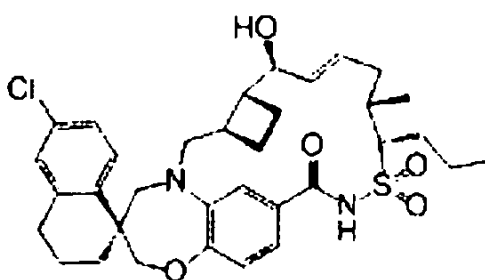
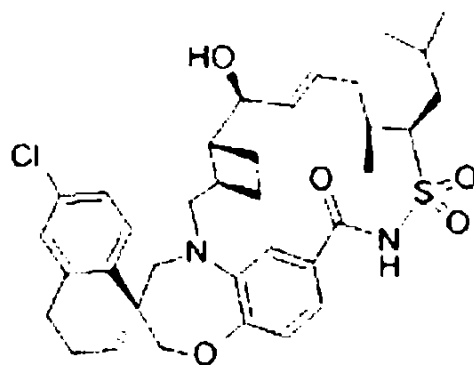
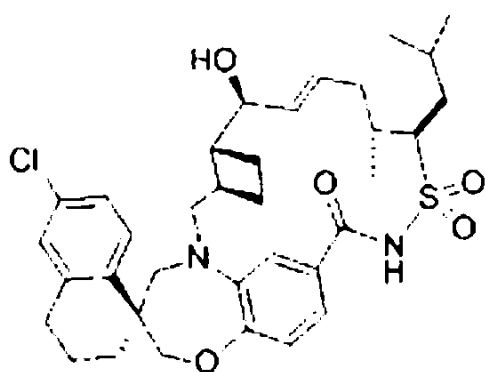


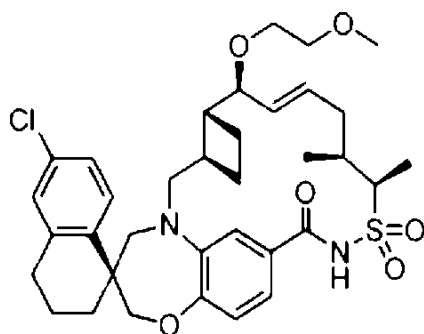
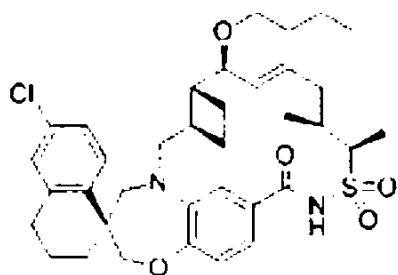
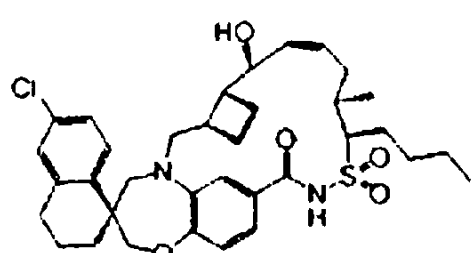
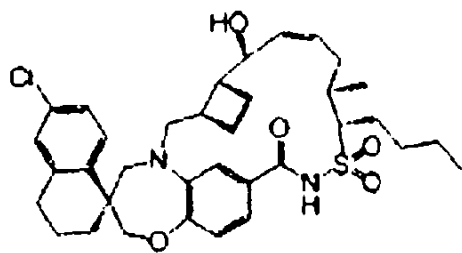
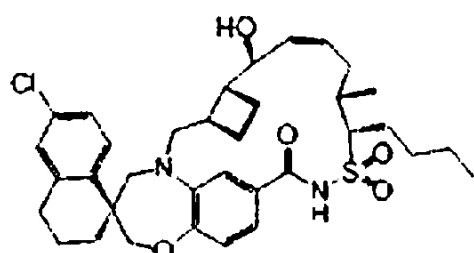
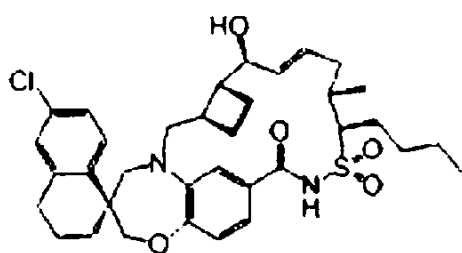
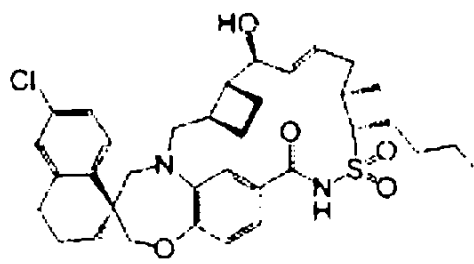
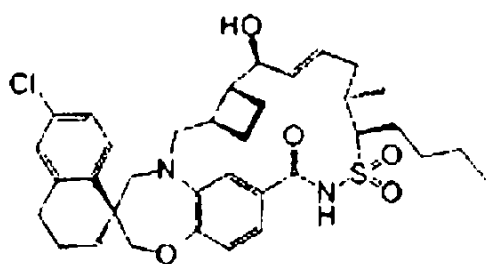


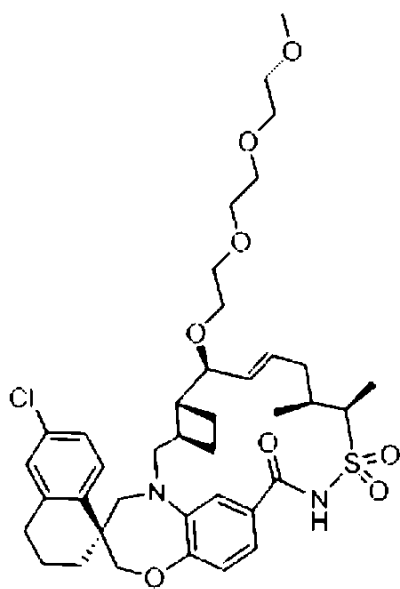
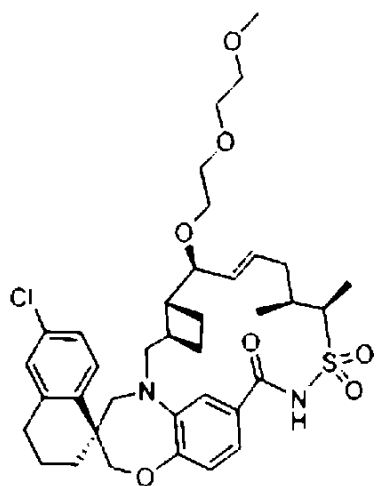
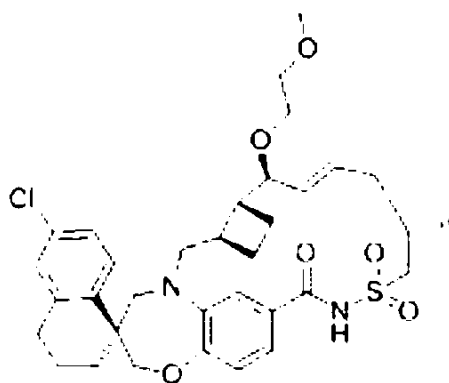
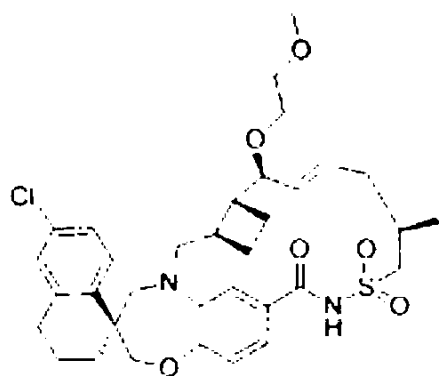
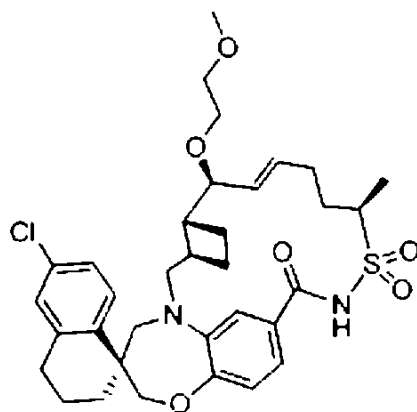
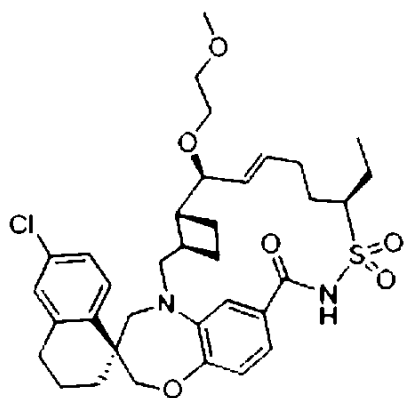


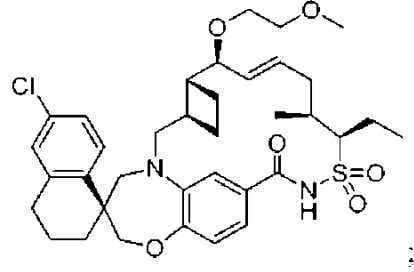
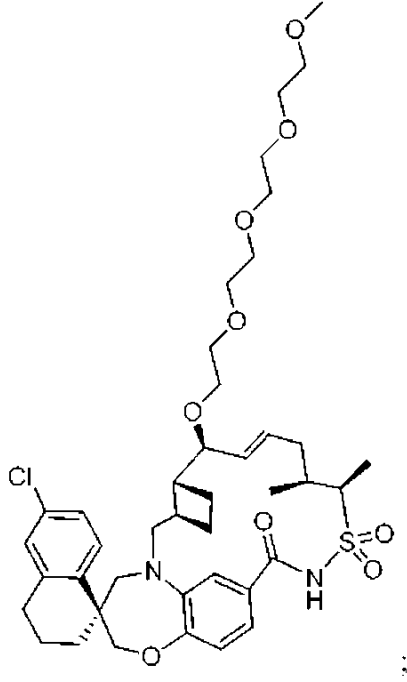








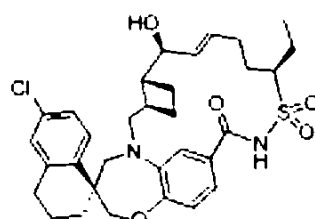
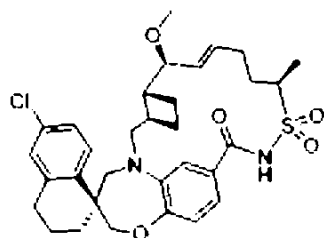
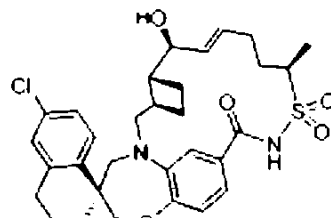
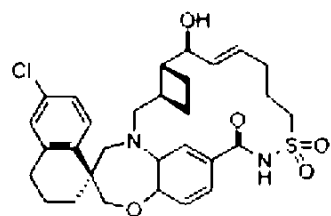
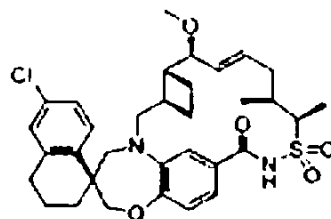
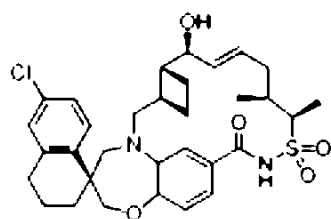


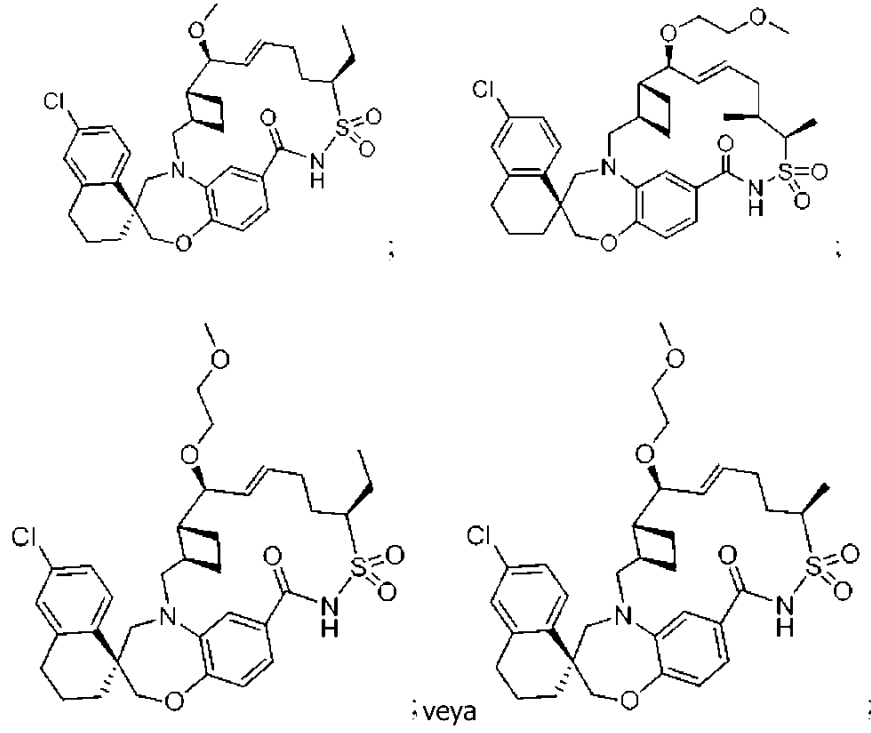


veya

yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcısı maddesidir.

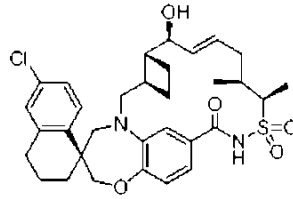
Mevcut buluşun bir yapılandırması, bir bileşik ile ilgilidir, burada bileşik aşağıdakilerden seçilen bir yapıya sahiptir:





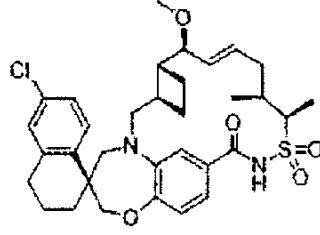
yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcısı maddesidir.

Mevcut buluşun bir yapılandırması aşağıdaki yapıya sahip olan bir bileşik ile ilgilidir



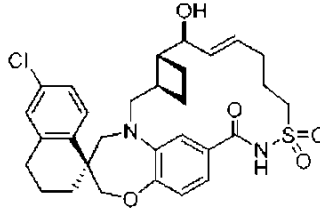
yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcısı maddesidir.

Mevcut buluşun başka bir yapılandırması aşağıdaki yapıya sahip olan bir bileşik ile ilgilidir



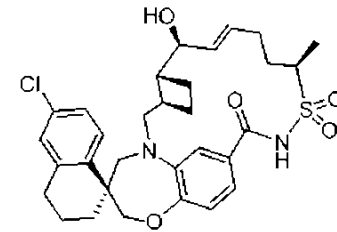
yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddesidir.

Mevcut buluşun başka bir yapılandırması, aşağıdaki yapıya sahip olan bir bileşik ile ilgilidir



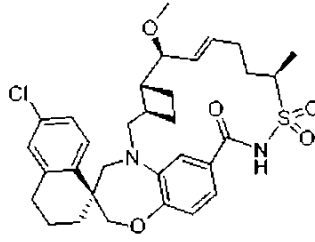
yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddesidir.

Mevcut buluşun başka bir yapılandırması, aşağıdaki yapıya sahip olan bir bileşik ile ilgilidir



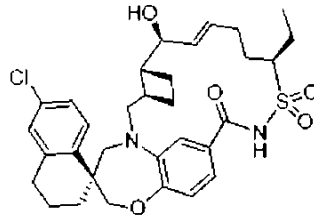
yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddesidir.

Mevcut buluşun başka bir yapılandırması, aşağıdaki yapıya sahip olan bir bileşik ile ilgilidir



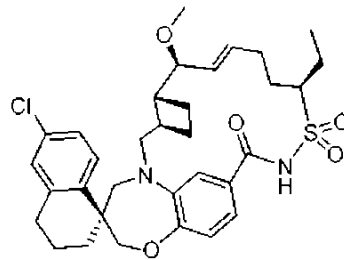
yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcısı maddesidir.

Mevcut buluşun başka bir yapılandırması, aşağıdaki yapıya sahip olan bir bileşik ile ilgilidir



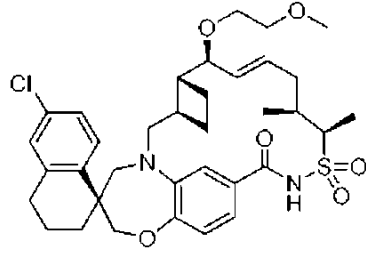
yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcısı maddesidir.

Mevcut buluşun başka bir yapılandırması, aşağıdaki yapıya sahip olan bir bileşik ile ilgilidir



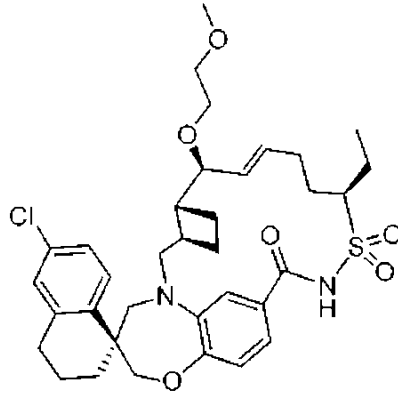
yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcısı maddesidir.

Mevcut buluşun başka bir yapılandırması, aşağıdaki yapıya sahip olan bir bileşik ile ilgilidir



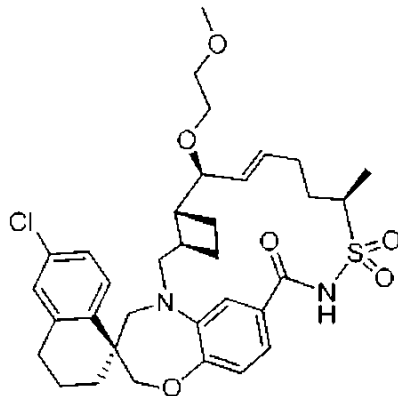
yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcısı maddesidir.

Mevcut buluşun başka bir yapılandırması, aşağıdaki yapıya sahip olan bir bileşik ile ilgilidir



10 yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcısı maddesidir.

Mevcut buluşun başka bir yapılandırması, aşağıdaki yapıya sahip olan bir bileşik ile ilgilidir



yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddesidir.

- 5 Mevcut buluşun bir yapılandırması, Formül I'n bileşimini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı maddesini içeren bir farmasötik olarak kabul edilebilir bileşim ile ilgilidir.

- 10 Mevcut buluşun başka bir yapılandırması, yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalar ile bağlantılı olarak, Mcl-1'i etkili bir miktarda inhibe etmek üzere hücrenin, Formül I'n bileşimi ile temas ettirilmesini içeren bir hücrenin miyeloid hücre lösemi 1 proteininin (Mcl-1) inhibe edilmesinin bir yönteminde kullanılmaya yönelik bileşikler ile ilgilidir. Bir yapılandırmada, temas etme *in vitro*'dur. Başka bir yapılandırmada, temas etme *in vivo*'dur. Bir yapılandırmada, temas etme, bileşimin bir süreye uygulanması içermektedir. Bir yapılandırmada, uygulama, enjeksiyon aracılığıyla, inhalasyon aracılığıyla, oral, parenteral, transdermal veya transmukosaldır. Bir yapılandırmada, süjeler kanserden muzdariptir.

- 20 Mevcut buluşun bir yapılandırması, kanser tedavisinin yönteminde kullanılmaya yönelik bileşikler ile ilgilidir, bu yöntem, yukarıdaki veya aşağıdaki yapılandırmalar ile bağlantılı olarak, Formül I'n bileşimini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı maddesini içeren Formül I'n bileşimi veya farmasötik bileşiminin tedavi edici bir şekilde etkili bir miktarı buna ihtiyaç olan bir hastaya uygulanması içermektedir. Bir yapılandırmada, kanser, bir hematolojik neoplazidir. Bir yapılandırmada, kanser; meme kanseri, kolorektal kanser, cilt kanseri, melanom, over kanseri, böbrek kanseri, akciğer kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, lenfoma, Hodgkin-dışı lenfoma, miyelom, çoklu miyelom, lösemi ve akut miyeloid lösemiden oluşan gruptan seçilmektedir. Bir yapılandırmada, kanser çoklu miyelomdur. Başka bir yapılandırmada, yöntem ayrıca, en az bir ilaveten farmasötik olarak aktif bileşimin tedavi edici bir şekilde etkili bir miktarı buna ihtiyaç olan bir hastaya uygulanması yönelik adını içermektedir. Bir yapılandırmada, ilave farmasötik olarak aktif bileşik, yukarıdaki yapılandırmalardan herhangi biri ile bağlantılı olarak, carfilzomib'dir.

- 35 Aksi belirtilmedikçe, burada kullanılan tüm teknik ve bilimsel terimler, bu buluşun ait olduğu teknikte orta derecede uzman kişi tarafından yaygın şekilde anlaşılan ile aynı anlama sahiptir. Yöntemler ve malzemeler, mevcut buluşta kullanılmaya yönelik olarak burada açıklanmaktadır.

teknikte bilinen diğer uygun yöntemler ve malzemeler aynı zamanda kullanılabilmektedir. Malzemeler, yöntemler ve örnekler, yalnızca açıklayıcı ve gösterici olması amaçlanmamaktadır. Uyuşmazlık durumunda, tanımları içeren mevcut tarifname kontrol edecektir.

5

Buluşun diğer özellikler ve avantajları aşağıdaki ayrıntılı açıklama ve şekillerden ve istemlerden belirgin olacaktır.

AYRINTILI AÇIKLAMA

10

"-" sembolü, bir kovalent bağ temsil etmektedir ve aynı zamanda başka bir gruba tutunma noktalarını belirtmesi için bir radikal grupta kullanılabilmektedir. Kimyasal yapılarda, sembol (-) yaygın olarak, bir molekülde bir metil grubun temsil edilmesi için kullanılmaktadır.

15

Burada kullanılan şekilde, kesikli ve kalın bağlar (yani,ve —) ile gösterilen bir veya daha fazla stereomerkez barındıran kimyasal yapılar, kimyasal yapıda bulunan stereomerkez(ler)in mutlak stereokimyasını belirttiği anlamına gelmektedir. Burada kullanılan şekilde, basit bir çizgi ile simgelenen bağlar, bir stereo-tercihi belirtmemektedir. Aksi belirtilmedikçe, mutlak veya ilgili stereokimya belirtmeden burada gösterilen bir veya

20

daha fazla stereo merkez içeren kimyasal yapılar, bileşiğin tüm olası stereoizomerik formlarını (örneğin, diastereomerler, enantiomerler) ve bunların karşımlarını kapsamaktadır. Tek bir bağa veya kesikli çizgiye ve en az bir ilave basit çizgiye sahi yapılar, tüm olası diastereomerlerin tek bir enantiomerik dizisini kapsamaktadır.

25

Burada kullanılan şekilde, "yaklaşık" terimi, deneysel bir hatadan kaynaklanan varyasyonları hesaba katılmasındadır. Burada rapor edilen tüm ölçümlerin, aksi açıkça belirtilmedikçe, terimin açıkça kullanılmamasına bakılmaksızın "yaklaşık" terimi ile modifiye edildiği anlaşılmaktadır.

30

"Alkil" terimi, bir düz veya dallı zincir hidrokarbon anlamına gelmektedir. Alkil gruplarının temsilci örnekleri; metil, etil, propil, izopropil, bütül, izobütül, tert-bütül, sek-bütül, pentil ve heksil içermektedir. Tipik alkil grupları 1 ila 8 karbon atomuna sahip olan alkil gruplarıdır, bu gruplar yaygın olarak C₁₋₈ alkil olarak temsil edilmektedir.

35

Burada kullanılan şekilde, "bileşik" terimi, açılan yapıların tüm stereoizomerlerini,

geometrik izomerlerini, totomerlerini ve izotopları içermesi içindir. İsim veya yapı bakımından burada özel bir totomerik form olarak belirlenen bileşiklerin, aksi belirtilmedikçe diğer totomerik formları içermesi amaçlanmaktadır

- 5 Tüm bileşikler ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları su ve çözücüler (örneğin hidratlar ve solvatlar) gibi diğer maddeler ile birlikte bulunabilmektedir.

- “Sikloalkil” terimi, bir siklik, nonaromatik hidrokarbon anlamına gelmektedir. Sikloalkil gruplarının temsilci örnekleri; siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil ve sikloheptil içermektedir. Bir sikloalkil grubu, bir veya daha fazla çift bağ barındırabilmektedir. Çift bağlar barındıran sikloalkil gruplarının temsilci örnekleri; siklopentil, sikloheksenil, sikloheksadienil ve siklobütadienil içermektedir. Yaygın sikloalkil grupları C_{3-8} sikloalkil gruplarıdır
- 10

- Burada kullanılan şekliyle “yardımcı madde” terimi; formülasyona ve/veya bir hastaya uygulamaya tipik olarak dahil edilen, aktif farmasötik içerik (API) dışında herhangi bir farmasötik olarak kabul edilebilir katkı maddesi, taşıyıcı, seyreltici, adjuvan veya diğer içeriği ifade etmektedir. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5’inci Baskı R.C. Rowe, P.J. Sheskey, ve S.C. Owen, editörler, Pharmaceutical Press, 2005, Hardback, 928, 0853696187.
- 15

- 20 “Örneğin” ve “gibi” terimlere ve bunların gramatik olarak eşdeğerlerine yönelik olarak, “ve sınırlama olmadan” ifadesi, aksi açıkça belirtilmedikçe takip etmek olarak anlaşılmalıdır

“Halojen” veya “halo” terimi, F, Cl, Br veya I’dır

- 25 “Hasta” terimi, köpekler, kediler, inekler, atlar, koyunlar ve insanlar gibi hayvanları içeren sınıflar anlamına gelmektedir. Özel hastalar, memelilerdir. Hasta terimi, erkekleri ve kadınları içermektedir.

- “İhtiyaçlı” hasta terimi, Mcl-1 proteini dahil olmak üzere kanserler gibi bir veya daha fazla hastalık veya duruma sahip olan veya sahip olma riski olan bir hasta anlamına gelmektedir. İhtiyaçlı bir hastanın belirlenmesi, bir süjenin veya bir sağlık uzmanının kararına bağlı olabilmektedir ve subjektif (örneğin, görüş) veya objektif (örneğin, bir test veya bir diagnostik yöntem ile ölçülebilir) olabilmektedir.
- 30

- 35 Burada kullanılan haliyle, “parenteral uygulama” ve “parenteral olarak olarak uygulanmış”

terimleri, genellikle enjeksiyon yoluyla, enteral ve topikal uygulama dışında uygulama biçimleri anlamına gelmektedir ve sınıflama olmadan, intravenöz, intramüsküler, intraarteriyel, intratekal, intrakapsüler, intraorbital, intrakardiyak, intradermal, intraperitoneal, transtrekeal, subkütan, subkütiküler, intraartiküler, subkapsüler, subaraknoid, intraspinal ve intrasdermal enjeksiyon ve infüzyonu içermektedir.

Parenteral enjeksiyona uygun bileşimler, fizyolojik olarak kabul edilebilir steril sulu veya sulu olmayan çözeltileri, dispersiyonlar, süspansyonlar ve emülsiyonlar ve steril enjekte edilebilir çözeltilere veya dispersiyonlara sulandırılmaya yönelik steril tozlar içerebilmektedir. Uygun sulu ve sulu olmayan taşıyıcılar, seyrelticilerin, çözücülerin veya vehiküllerin örnekleri; su, etanol, poliol (propilen glikol, polietilen glikol, gliserol ve benzeri), bunların uygun karışımları, bitkisel yağlar (zeytinyağı gibi) ve etil oleat gibi enjekte edilebilir organik esterleri içermektedir. Uygun akışkanlık örneğin, lesitin gibi bir kaplamanın kullanılması ile, dispersiyonların durumunda gerekli olan partikül büyüklüğünün muhafaza edilmesi ile ve sürfaktanların kullanılması ile muhafaza edilebilmektedir.

“Farmasötik olarak kabul edilebilir” terimi, doğru bir tıbbi değerlendirmenin kapsamında, makul bir fayda/risk oranı ile orantılı olarak, bir hastaya uygulamaya uygun olan bu ligandlar, malzemeler, bileşimleri ve/veya dozaj formlarını ifade etmesi için burada kullanılmaktadır.

Burada kullanılanlaıyla “farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı” terimi, bir sıvı veya katı dolgu, seyreltici, yardımcı madde, çözücü veya enkapsülasyon malzemesi gibi, farmasötik olarak kabul edilebilir bir malzeme, bileşim veya vehikül anlamına gelmektedir. Burada kullanılanlaıyla “farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı” ifadesi; farmasötik uygulama ile uyumlu olan, enjeksiyona yönelik steril su, çözücü, dispersiyon ortamları, kaplamalar, antibakteriyel ve antifungal ajanlar, izotonik ve absorpsiyon geciktirici ajanlar ve benzerini içermektedir. Her bir taşıyıcı formülasyonunun diğer içerikleri ile uyumlu olması ve hastaya zararlı olmaması anlamında “kabul edilebilir” olmalıdır. Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı olarak işlev görebilen malzemelerin uygun örnekleri şunları içermektedir: (1) laktoz, glukoz ve sükroz gibi şekerler; (2) mısır nişastası, patates nişastası ve ikameli veya ikamesiz β-siklodekstrin gibi nişastalar; (3) sodyum karboksimetil selüloz, etil selüloz ve selüloz asetat gibi selüloz ve bunun türevleri; (4) toz kitre; (5) malt; (6) jelatin; (7) talk; (8) kakao yağı ve fitil mumları gibi yardımcı maddeler; (9) yer fıstığı yağı, pamuk yağı, aspir yağı, susam yağı, zeytin yağı, mısır yağı ve soya fasulyesi yağı gibi yağlar; (10) propilen glikol gibi, glikoller; (11) gliserin, sorbitol, mannitol, ve polietilen glikol gibi polioller; (12) etil oleat ve etil laurat

Bazı yapılandırılmalarda, burada sunulan bir bileşik, bir veya daha fazla asidik işlevsel grup barındırabilmektedir ve bu yüzden, farmasötik olarak kabul edilebilir bazlar ile farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar oluşturabilmektedir. Bu maddelerde "farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, burada sunulan bileşiğin nispeten toksik olmayan, inorganik ve organik asit ilave tuzları ifade etmektedir. Bu tuzlar benzer şekilde, bileşiğin nihai izolasyonu ve saflaştırılmasında *in situ* olarak, veya farmasötik olarak kabul edilebilir metal katyonun hidroksidi, karbonat veya bikarbonat gibi uygun bir baz ile amonyak ile veya farmasötik olarak kabul edilebilir organik birincil, ikincil veya üçüncül amin ile serbest asit formunda saflaştırılmış bileşiğin tepkimeye ayrı olarak tepkimeye sokulması ile hazırlanabilmektedir. Temsilci alkali veya alkalın toprak tuzları lityum, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve alüminyum tuzları ve benzerini içermektedir. Bazı ilave tuzların oluşumu için kullanılan temsilci organik aminler, etilamin, dietilamin, etilendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin ve benzerini (bakınız örneğin, Berge ve ark., yukarıda geçen) içermektedir.

Sodyum lauril sülfat ve magnezyum stearat gibi sılat ajanlar emülsiyonlaştırıcılar ve yağlayıcılar yanısıra renklendirici ajanlar, ayarlayıcı ajanlar, kaplama ajanları tatlandırıcılar, lezzet vericiler ve koku verici ajanlar, **koruyucular ve anti-oksidanlar** Farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidanların örnekleri şunları içermektedir: (1) askorbik asit, sistein hidroklorür, sodyum bisülfat, sodyum metabisülfat, sodyum sülfat ve benzeri gibi, suda çözünür antioksidanlar; (2) askorbil palmitat, bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), lesitin, propil gallat, alfa-tokoferol ve benzeri gibi yağda çözünür antioksidanlar (3) sitrik asit, etilendiamin tetraasetik asit (EDTA), sorbitol, tartarik asit, fosforik asit ve benzeri gibi metal şelatlama ajanları

Farmasötik olarak kabul edilebilir bir bileşim aynı zamanda, koruyucular, sılat ajanlar, emülsiyonlaştırıcı ajanlar ve dağıtıcı ajanlar gibi adjuvanlar barındırabilmektedir. Mikroorganizmaların etkisinin önlenmesi, çeşitli antibakteriyel ve antifungal ajanların, örneğin, paraben, klorobütanol, fenil sorbik asit ve benzerinin dahil edilmesiyle temin edilebilmektedir. Şekerler ve benzeri gibi tonisite ayarlama ajanlarının bileşimlere dahil edilmesi aynı zamanda arzu edilebilir olabilmektedir. Ek olarak, enjekte edilebilir farmasötik formun uzun absorpsiyonu, alüminyum monostearat ve jelatin gibi absorpsiyonu geciktiren ajanların dahil edilmesi ile gerçekleştirilebilmektedir.

Bazı durumlarda, burada sunulan bir veya daha fazla bileşiğin etkisinin uzatılmasına amacıyla,

subkütan veya intramüsküler enjeksiyondan bileşiğin absorpsiyonunun yavaşlatılması arzu edilmektedir. Örneğin, parenteral olarak uygulanmış bir bileşiğin geciktirilmiş absorpsiyonu, bir yağ vehikülünde bileşiğin çözündürülmesi veya süspansiyon halinde tutulması ile gerçekleştirilebilmektedir.

5

Mevcut buluşun bileşikleri, bir hastaya tedavi edici şekilde etkili bir miktarda uygulanmaktadır. Bileşikler, farmasötik olarak kabul edilebilir bileşimin veya formülasyonun bir parçası olarak veya tek başına uygulanabilmektedir. Ek olarak, bileşiklerin veya bileşimlerin tümü aynı anda, örneğin, birçok defa bir dizi tablet ile gibi bir bolus enjeksiyonla uygulanabilmektedir veya örneğin transdermal taşıma kullanılarak bir zaman dilimi boyunca büyük ölçüde bir örnek olarak taşınabilmektedir. Bileşiğin veya bileşimin dozu, zaman içinde değişebilmektedir. Tüm kombinasyonlar, taşıma yöntemleri ve uygulama sıraları tasarlanmaktadır.

10

15

Mevcut buluşun bileşikleri ve bazı yapılandırılmalarda diğer ilave farmasötik olarak aktif bileşikler; ya oral olarak, rektal olarak, parenteral olarak (örneğin intravenöz olarak, intramüsküler olarak veya subkütan olarak), intrasisternal olarak, intravajinal olarak, intraperitoneal olarak, mesane içi olarak, lokal olarak (örneğin, tozlar, merhemler veya damlalar) ya da bir bukkal veya nazal sprey ile bir hastaya uygulanabilmektedir. Teknikte uzman kişilerin bir farmasötik olarak aktif ajanı uygulamak üzere kullandığı tüm teknikler tasarlanmaktadır.

20

Burada açıklanan şekilde hazırlanan bileşimler, teknikte bilindiği üzere, tedavi edilecek rahatsızlığa, hastanın yaşına, durumuna ve vücut ağırlığına bağlı olarak, çeşitli şekillerde uygulanabilmektedir. Örneğin, bileşimlerin oral olarak uygulanacak ise, bileşimler, tabletler, kapsüller, granüller, tozlar veya şuruplar olarak formüle edilebilmektedir; parenteral uygulamaya yönelik olarak, bileşimler, enjeksiyonlar (intravenöz, intramüsküler veya subkütan), damla, infüzyon preparasyonları veya fitiller olarak formüle edilebilmektedir. Oftalmik mukoz membran yolu ile uygulamaya yönelik olarak, bileşimler, göz damlası veya göz merhemi olarak formüle edilebilmektedir. Bu formülasyonlar; burada açıklanan yöntemler ile bağlantılı olarak geleneksel araçlar ile hazırlanabilmektedir, ve arzu edilirse, aktif içerik, bir bağlayıcı, bir taşıma ajanı, bir yağlayıcı, bir korijen, bir çözme ajanı, bir süspansiyon yardımcı, bir emülsiyonlaştırıcı ajan veya bir kaplama ajanı gibi, herhangi bir geleneksel katkı maddesi veya yardımcı madde ile karıştırılabilmektedir.

30

35

Oral uygulamaya uygun formülasyonlar; her birinin bir aktif içerik olarak burada sunulan bir bileşimin önceden belirlenmiş bir miktarı barındıran kapsüller (örneğin, jelatin kapsüller), kaşeler, haplar, tabletler, pastiller (genellikle sükroz ve akasya veya kitre olmak üzere, lezzetlendirilmiş bir baz kullanan), tozlar, yuvarlak yassı haplar, granüller formunda veya bir sulu veya sulu olmayan süspansiyon olarak veya bir suda yağ veya yağda su emülsiyon olarak, veya bir iksir veya şurup olarak veya pastiller (jelatin ve gliserin, veya sükroz ve akasya gibi bir inert matris kullanan) olarak ve/veya ağzı gargarası ve benzeri olarak olabilmektedir. Bir bileşim aynı zamanda, bir bolus, elektuar veya macun olarak uygulanabilmektedir. Oral bileşimler genel olarak, bir inert seyreltici veya bir yenilebilir taşıyıcı içermektedir.

Farmasötik olarak uygun bağlayıcı ajanlar ve/veya adjuvan malzemeleri, bir oral bileşimin bir parçası olarak dahil edilebilmektedir. Oral uygulamaya yönelik katı dozaj formlarında (kapsüller, tabletler, haplar, drajeler, tozlar, granüller ve benzeri), aktif içerik, sodyum sitrat veya dikalsiyum fosfat ve/veya şunlardan herhangi biri gibi bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile karıştırılabilmektedir: (1) nişastalar, siklodekstrinler, laktoz, sükroz, sakkarin, glukoz, mannitol, ve/veya silisik asit gibi dolgular veya katkıları; (2) örneğin, karboksimetilselüloz, mikrokristalin selüloz, kitre, aljinatlar, jelatin, polivinil pirrolidon, sükroz ve/veya akasya gibi bağlayıcılar; (3) gliserol gibi nemlendiriciler; (4) agar-agar, kalsiyum, karbonat, patates, mısır veya tapyoka nişastasından aljinik asit, Primogel, belirli silikatlar ve sodyum karbonat gibi dağıtıcı ajanlar; (5) parafin gibi çözelti geciktirici ajanlar; (6) kuaterner amonyum bileşikleri gibi absorpsiyon hızlandırıcılar; (7) örneğin asetil alkol ve gliserol monostearat gibi stabilizatör ajanlar; (8) kaolin ve bentonit kil gibi absorbanlar; (9) bir talk, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, Sterotlar, katı polietilen glikoller, sodyum lauril sülfat, ve bunların karışımları gibi yağlayıcılar; (10) koloidal silikon dioksit gibi bir glidant; (11) renklendirici ajanlar; ve (12) tıbbi nane, metil salisilat veya portakal lezzet verici gibi bir lezzet verici ajan. Kapsüllerin, tabletlerin ve hapların durumunda, farmasötik bileşimler aynı zamanda tamponlama ajanları içerebilmektedir. Benzer tipte olan katı bileşimler; laktoz veya süt şekerlerinin yanı sıra yüksek molekül ağırlıklı polietilen glikoller ve benzeri olarak bu tür yardımcı maddeleri kullanan yumuşak ve sert dolgulu jelatin kapsüllerde dolgular olarak kullanılabilmektedir.

Bir tablet, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla aksesuar içeriği ile birlikte, sıkıştırma veya kalıplama ile yapılabilmektedir. Sıkıştırılmış tabletler; bağlayıcı (örneğin, jelatin veya hidroksipropilmetil selüloz), yağlayıcı, inert seyreltici, koruyucu, dağıtıcı (örneğin sodyum

nişastası, gliserol veya çapraz bağlı sodyum karboksimetil selüloz), yüzey aktif veya dağıtıcı ajan kullanılarak hazırlanabilmektedir. Kalıplanmış tabletler; bir inert sıvı seyreltici ile nemlendirilmiş bir toz bileşiğin bir karışımından uygun bir makinede kalıplanması ile yapılabilmektedir.

5

Tabletler, ve drajeler, kapsüller, haplar ve granüller gibi diğer katı dozaj formları enterik kaplamalar veya farmasötik-formüle etme tekniğinde iyi bilinen diğer kaplamalar gibi, kaplamalar ve kabuklar ile isteğe bağlı olarak çentiklenebilmekte veya hazırlanabilmektedir. Bunlar aynı zamanda, arzu edilen ayırıcı profili, diğer polimer matrisler, lipozomlar, mikroküreler ve/veya nanopartiküller sağlamak üzere çeşitli oranlarda örneğin hidroksipropilmetil selüloz kullanan aktif içeriğin yavaş veya kontrollü salınmasını sağlanmasını amaçlayan formüle edilebilmektedir. Bunlar, örneğin, bir bakteri tutucu filtre aracılığıyla filtrasyon ile, veya steril suda, veya kullanımdan hemen önce başka bir steril enjektöre edilebilir ortamda çözündürülebilen steril katı bileşimler formunda sterilizasyon ajanları dahil edilmesiyle sterilize edilebilmektedir. Bu bileşimler aynı zamanda isteğe bağlı olarak opaklaştırıcı ajanlar barındırabilmektedir veya isteğe bağlı olarak geciktirilmiş şekilde, yalnızca veya tercihen gastrointestinal traktus belirli bir bölümünde aktif içeriği (içerikleri) saldıran bir bileşime sahip olabilmektedir. Kullanılabilen gömme bileşimlerinin örnekleri, polimerik maddeler ve mumlar içermektedir. Aktif bileşik aynı zamanda, uygun olduğunda, yukarıda

10

15

20

açıklanan yardımcı maddelerden birine veya daha fazlasına sahip mikro-kapsüllenmiş formda olabilmektedir.

Oral uygulamaya yönelik sıvı dozajlar, farmasötik olarak kabul edilebilir emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar, çözelti, süspansiyonlar, şuruplar ve iksirleri içermektedir. Aktif içeriğe ek olarak, sıvı dozaj formları örneğin, su veya diğer çözücüler, çözme ajanları ve etil alkol, izopropil alkol, etil karbonat, etil asetat, benzil alkol, benzil benzoat, propilen gliserol, 1,3-bütillen gliserol, yağlar (özellikle, pamuk tohumu, yerfıstığı, mısır, üzüm, zeytin, kastağ ve susam yağları), gliserol, tetrahidrofuril alkol, polietilen gliokoller gibi emülsiyonlaştırıcılar ve sorbitan yağ asit esterleri ve bunların karışımları gibi, teknikte yaygın olarak kullanılan inert seyrelticileri barındırabilmektedir.

25

30

İnert seyrelticilerin yanı sıra, oral bileşimler aynı zamanda, tatlandırıcılar, emülsiyonlaştırıcılar ve süspansiyon ajanları, tatlandırıcı, lezzet verici, renklendirici, koku verici ve koruyucu ajanlar gibi adjuvanları içerebilmektedir.

35

Aktif bileşiğe(bileşiklere) ek olarak, süspansiyonlar; süspansiyon ajanları, örneğin etiloksillenmiş izostearil alkoller, polioksietilen sorbitol ve sorbitan esterler, mikrokristalin selüloz, alüminyum metahidroksit, bentonit, agar-agar ve kitre ve bunların karışımları kullanılabilir.

5

Parenteral uygulamaya uygun farmasötik bileşimler; formülasyonu, tasarlanan alıncan kan veya süspansiyon veya kalınlaştırıcı ajanlar ile izotonik olan antioksidanlar, tamponlar, bakteri önleyiciler, çözünen maddeler kullanılabilen, kullanımdan hemen önce steril enjekte edilebilir çözeltilere veya dispersiyonlara sulandırılabilen bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir steril sulu veya sulu olmayan çözelti, dispersiyonlar, süspansiyonlar veya emülsiyonlar veya steril tozlar ile kombinasyon halinde burada sağlanan bir veya daha fazla bileşik içerebilmektedir.

10

Bir yapılandırılma, IV formülasyonu, bir tamponlanmış veya tamponlanmamış çözelti olarak 8 ila 10 arasında bir pH'da hidroksipropil beta siklodekstrin barındıran bir bileşimden oluşmaktadır IV formülasyonu, enjeksiyona hazır olan bir steril çözelti sulandırma için bir IV karışımına veya bir steril katıya seyreltmeye hazır olan steril çözelti olarak formüle edilebilmektedir. IV formülasyonundaki API, bir serbest asit/baz olarak veya bir in situ tuz olarak mevcut olabilmektedir.

15

20

Burada sağlanan farmasötik bileşimlerde kullanılabilen uygun sulu ve sulu olmayan taşıyıcıların örnekleri; enjeksiyon için su (örneğin, enjeksiyon için steril su), bakteri önleyici su, etanol (gliserol, propilen glikol; silyolietilen glikol gibi polietilen glikol ve benzeri gibi), steril tampon (sitrat tampon gibi), ve bunların uygun karışımları, zeytin yağı gibi bitkisel yağlar, etil oleat ve Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) gibi enjekte edilebilir organik esterler içermektedir. Tüm durumlarda, bileşim steril olması gerekmektedir kolay uygulanabilirliğin mevcut olduğu dereceye kadar akışkan olmalıdır. Uygun akışkanlık, örneğin, lesitin gibi kaplama malzemelerinin kullanımı ile, dispersiyonların durumunda gerekli olan partikül büyüklüğünün muhafaza edilmesi ile ve sürfaktanların kullanımı ile muhafaza edilebilmektedir.

25

30

Bileşim, üretim ve depolama koşulları altında stabil olmalıdır ve bakteriler ve mantarlar gibi mikroorganizmaların bulaşıcı etkisine karşı korunmalıdır. Mikroorganizmaların etkisinin önlenmesine, çeşitli antibakteriyel ve antifungal ajanların, örneğin, parabenler, klorobütanol, fenol, asorbik asit, timerosal ve benzeri ile ulaşılabilir. Çoğu durumda, bileşimde,

35

izotonik ajanlar, örneğin, şekerler, mannitol, sorbitol ve sodyum klorür gibi polialkollerin dahil edilmesi tercih edilebilir olacaktır. Enjekte edilebilir bileşimlerin uzun absorpsiyonu, bileşimde, absorpsiyonu geciktiren bir ajan, örneği alüminyum ve jelatinin dahil edilmesiyle gerçekleştirilebilmektedir.

5

Steril enjekte edilebilir çözeltiler, filtrelenmiş sterilizasyonu takiben, gerekli olduğunda, yukarıda listelenen içeriklerin biri veya bir kombinasyonu ile uygun bir çözücüde gerekli olan miktarda aktif bileşiğin dahil edilmesiyle hazırlanabilmektedir. Genel olarak, dispersiyonlar, bir basık dispersiyon ortamıdır, aktif bileşiğin ve yukarıda listelenenlerden gerekli olan diğer içeriklerin bir steril vehiküle dahil edilmesiyle hazırlanmaktadır. Steril enjekte edilebilir çözeltilerin preparasyonuna yönelik steril tozlar durumunda, preparasyon yöntemleri, aktif içeriğin bir tozunu ayrıca bunun önceden steril olarak filtrelenmiş çözeltisinden herhangi bir ek arzu edilen içeriği veren, dondurarak kurutmadı (liyofilizasyon).

10

15

Enjekte edilebilir depo formları, poliaktid-poliglaktid gibi biyobozunur polimerlerde burada sağlanan bir bileşiğin mikrokapsül veya nanokapsül matrislerinin oluşturulmasıyla yapılabilmektedir. İlaç-polimer oranı ve kullanılan belirli polimerin yapısına bağlı olarak, ilaç salınımı hızı kontrol edilebilmektedir. Diğer biyobozunur polimerlerin örnekleri, pol(ortoesterler) ve poli(anhidridler) içermektedir. Depo enjekte edilebilir formülasyonlar aynı zamanda, vücut dokusu ile uyumlu olan lipozomlar, mikroemülsiyonlar veya nanoemülsiyonlarda ilacı hapsedilmesiyle hazırlanabilmektedir.

20

İnhalasyon ile uygulamaya yönelik olarak, bileşikler, bir basınçlı kaptan veya uygun bir itici (örneğin, karbon dioksit gibi bir gaz) tarafından dağıtılan veya bir sisletiriciden bir aerosol sprey formunda taşınabilmektedir. Bu tür yöntemler, 6,468,798 Numaralı U.S. Patent dokümanında açıklananlar içermektedir. Ek olarak, intranazal taşıma, diğerlerinin arasında, Hamajima ve ark., Clin. Immunol. Immunopathol., 88(2), 205-10 (1998). Liposomes (örneğin, 6,472,375 Numaralı U.S. Patent dokümanında açıklandığı üzere) eserinde açıklanan şekilde gerçekleştirilebilmektedir, mikroenkapsülasyon ve nanoenkapsülasyon aynı zamanda kullanılabilmektedir. Biyobozunur hedeflenebilir mikropartikül taşıma sistemleri veya biyobozunur hedeflenebilir nanopartikül taşıma sistemleri aynı zamanda kullanılabilmektedir (örneğin, 6,471,996 Numaralı U.S. Patent dokümanında açıklandığı üzere).

25

30

Burada açıklandığı şekliyle tedavi edici bir bileşiğin sistemik uygulaması aynı zamanda, transmukozal veya transdermal yollar ile gerçekleştirilebilmektedir. Burada sağlanan bir

35

bileşiğın topikal veya transdermal uygulamasında dozaj formları tozlar, spreyleri, merhemleri, macunlar, kremleri, losyonlar, jelleri, çözeltileri, yamalar ve inhalanlar içermektedir. Aktif bileşen, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ve gerekli olabilen herhangi bir koruyucu, tampon veya itici ile steril koşullar altında karıştırılabilmektedir.

- 5 Transmukozol veya transdermal uygulamaya yönelik olarak, içine geçilecek olan bariyere uygun penetranlar formülasyonda kullanılmaktadır. Bu tür penetranlar genel olarak teknikte bilinmektedir ve örneğin transmukozol uygulama, deterjanlar, öd tuzları ve fusidik asit türevleri içermektedir. Transmukozal uygulama, nazal spreylerin veya fitillerin kullanımı ile gerçekleştirilebilmektedir. Transdermal uygulamaya yönelik olarak, aktif bileşikler, genel olarak teknikte bilinen şekilde merhemlere, yatıştırıcılar, jeller veya kremlere formüle edilmektedir.

- 15 Merhemler, macunlar, kremler ve jeller, burada sağlanan bir veya daha fazla bileşiğe ek olarak, hayvan ve bitkisel katı yağlar, sıvı yağlar, mumlar, parafinler, nişastalar, kitreler, selüloz türevleri, polietilen glikoller, silikonlar, bentoitler, silisik asit, talk ve çinko oksit veya bunların karışımları gibi yardımcı maddeler içerebilmektedir.

- 20 Tozlar ve spreylere, burada sağlanan bir bileşiğe ek olarak, laktoz, talk, silisik asit, alüminyum hidroksit, kalsiyum silikatlar ve poliamid toz veya bu maddelerin karışımları gibi yardımcı maddeler barındırabilmektedir. Spreyler ek olarak, bütan ve propan gibi, kloroflorohidrokarbonlar ve uçucu ikamesiz hidrokarbonlar gibi, geleneksel iticiler barındırabilmektedir.

- 25 Burada sağlanan bir bileşik, aerosol yoluyla uygulanabilmektedir. Buna, bir sulu aerosol, liposomal preparasyonu, veya burada sağlanan bir bileşiği veya bileşimi barındıran katı partiküller ile ulaştırılabilmektedir. Bir sulu olmayan (örneğin, florokarbon itici), süspansiyon kullanılabilmektedir. Bazı yapılarda, sonik sisleştirici kullanılmaktadır çünkü bunlar, bileşiğin bozunumu ile sonuçlanabilecek olan, ajanın kaymaya maruz kalmasını en aza indirmektedir.

30

- Alışagelmış şekilde, bir sulu aerosol, ajanın bir sulu çözeltisinin veya süspansiyonun, geleneksel farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar ve stabilizatörler ile birlikte formüle edilmesiyle yapılabilmektedir. Taşıyıcılar ve stabilizatörler, belirli bileşimin gerekliliklerine göre değişmektedir, ancak tipik olarak iyonik olmayan sürfaktanlar (TWEEN® (polisorbatlar), 35 PLURONIC® (poloksamerler), sorbitan esterler, lesitin, CREMOPHOR® (polietoksilatlar)),

polietilen glikol gibi farmasötik olarak kabul edilebilir eş-çözücüler, serum albumin gibi zararsız proteinler, sorbitan esterler, oleik asit, lesitin; glisin, tamponlar, tuzlar, şekerler veya şeker alkoller gibi amino asitler içermektedir. Aerosoller genel olarak, izotonik çözeltilerden hazırlanmaktadır

5

Transdermal yamalar, burada sağlanan bir bileşiğin vücuda kontrollü taşınmasını sağlayan ek avantajına sahiptir. Bu tür dozaj formları uygun bir ortamda ajanın çözündürülmesiyle veya dağılmasıyla yapılabilmektedir. Absorpsiyon arttıkça aynı zamanda, bileşiğin deri boyunca akmasını arttırmak için kullanılabilmektedir. Bu tür akmanın hızına bir hız kontrol membranına da bir polimer matriste veya jelde bileşiğin dağılması ile kontrol edilebilmektedir.

10

Farmasötik bileşimler aynı zamanda, rektal ve/veya vajinal taşınmaya yönelik fitiller veya lavman formunda hazırlanabilmektedir. Bir fitil olarak burada sunulan formülasyonlar, burada sağlanan bir veya daha fazla bileşiğin, örneğin kakao yağı, gliseridler, polietilen glikol, bir fitil mumu veya bir salisilatı içeren oda sıcaklığında katı ancak vücut sıcaklığında sıvı olan ve bu yüzden rektum veya vajinal boşlukta eriyecek ve aktif ajanı salacak olan bir veya daha fazla uygun tahriş edici olmayan yardımcı madde veya taşıyıcı ile karıştırılmasıyla hazırlanabilmektedir. Vajinal uygulamaya uygun olan formülasyonlar aynı zamanda, pesarileri, tamponlar, kremleri, macunlar, köpükleri veya teknikte uygun olduğu bilinen bu tür taşıyıcıları barındıran sprey formülasyonları içermektedir.

15

20

Bir yapılandırılma, tedavi edici bileşikler, implantlar ve mikroenkapsülenmiş taşıma sistemlerini içeren, kontrollü salınım formülasyonu gibi, tedavi edici bileşikler vücuttan hızlı olarak çıkarmaya karşı koruyacak olan taşıyıcılar ile hazırlanmaktadır. Etilen vinil asetat, polianhidridler, poliglikolik asit kolajen, poliortoesterler ve polilaktik asit gibi biyobozunur, biyouyumlu polimerler kullanılabilmektedir. Bu tür formülasyonlar, standart teknikler kullanılarak hazırlanabilmektedir veya piyasadan elde edilebilmektedir (örneğin, Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Şirketinden). Lipozomal süspansiyonlar (hücre sel antijenlere monoklonal antikorlar ile seçili hücreleri hedef alan lipozomları içeren) aynı zamanda farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar olarak kullanılabilmektedir. Bunlar, örneğin 4,522,811 Numaralı U.S. Patent dokümanında açıklandığı üzere, teknikte uzman kişiler tarafından bilinen tekniklere göre hazırlanabilmektedir.

25

30

35

Mevcut buluşun bileşikler, Mcl-1 inhibisyonu aracılığıyla hastalıkları, rahatsızlıklar veya

semptomların tedavisinde kullanılmaktadır. Mcl-1 inhibisyonu aracılığıyla hastaların rahatsızlıkları veya semptomların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere kanserleri içermektedir. Kanserlerin sınırlı olmayan örnekleri; meme kanserini, kolorektal kanseri, cilt kanserini, melanomu, over kanserini, böbrek kanserini, akciğer kanserini, küçük hücreli olmayan akciğer kanserini, lenfomayı, Hodgkin dışı lenfomayı, miyelomu, çoklu miyelomu, ve akut miyeloid lösemi içermektedir.

Kanserler; karsinomlar (cildin ve iç membranların hücrelerinin dış tabakalarından kaynaklanan, örneğin memeleri böbrekler, akciğerler, cilt); sarkomlar (kemik, kas, kıkırdak ve kan damarlar gibi bağ dokulardan doğan) ve hematolojik neoplazi (örneğin, kan veya dalak, lenf düğümleri ve kemik iliği gibi kan yapan organlarda ortaya çıkan lenfomalar ve lösemiler) içerebilmektedir. Kanser hücreleri; örneğin, tümör hücrelerini, neoplastik hücreleri, kötüçül hücreleri, metastatik hücreleri ve hiperplastik hücreleri içerebilmektedir.

Bir yapılandırılma, hastanın rahatsızlığı veya semptom; hiperproliferatif rahatsızlık, örneğin, bir lenfoma, lösemi, karsinom (örneğin, renal, meme, akciğer, cilt), çoklu miyelom veya bir sarkomdur. Bir yapılandırılma, lösemi, akut miyeloid lösemidir. Bir yapılandırılma, hiperproliferatif rahatsızlık, nükseden veya tedaviye cevap vermeyen kanserdir.

Burada sağlanan farmasötik bileşimlerde aktif içeriklerin asıl dozaj seviyeleri, hasta için toksik olmadan, belirli bir hastaya, bileşime ve uygulama biçimine yönelik arzu edilen tedavi edici yanıtı ulaştırması için etkili olan bir aktif içerik miktarının elde edilmesi amacıyla değişim gösterebilmektedir.

Spesifik dozaj ve dozaj aralığı, hastanın ihtiyaçları, tedavi edilen durumunun veya hastalığının şiddeti, kullanılan bileşiğin (bileşiklerin) farmakokinetik karakteristikleri ve uygulama yolunu içeren, çok sayıda unsura bağlıdır. Bazı yapılandırılmalarda, burada sağlanan bileşimler, parenteral uygulamaya yönelik olarak, diğer maddelerin arasında, burada açıklanan bileşiğin yaklaşık ağırlık hacim cinsinden %0.1-10 oranını içeren bir sulu çözeltide sağlanabilmektedir.

Tipik dozaj aralıkları 1-4 bölünmüş dozda verilen, günde bir vücut ağırlığına yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 50 mg/kg'ı içerebilmektedir. Her bir bölünmüş doz, aynı veya farklı bileşikleri barındırabilmektedir. Dozaj, hastanın genel sağlığını ve seçili bileşiğin (bileşiklerin) formülasyonunu ve uygulama yolunu içeren birçok unsura bağlı olan tedavi edici olarak etkili bir miktar olacaktır.

Toksik olmayan taşıyıcıdan düzenlenen denge ile %0.005 ila %100 aralığında olan burada açılan şekilde bir bileşik barındıran dozaj formları veya bileşimler hazırlanabilmektedir. Bu bileşimlerin preparasyonuna yönelik yöntem, teknikte uzman kişiler tarafından bilinmektedir. Tasarlanan bileşimler; yaklaşık %0.001 ila %100, bir yapılandırılarda, yaklaşık %0.1 ila 95, başka bir yapılandırılarda yaklaşık %75 ila yaklaşık 85 oranında aktif içerik barındırabilmektedir. Dozajın, hastanın semptomlarına, yaşına ve vücut ağırlığına, tedavi edilecek veya önlenecek olan rahatsızlığın yapısına ve şiddeti, uygulama yolu ve ilaç formuna bağlı değişecek olmasına rağmen, genel olarak bileşiğin yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 3,000 mg'lık günlük bir dozajı yetişkin bir insan hasta için önerilmektedir ve bu tek bir doz halinde veya bölünmüş dozlar halinde uygulanabilmektedir. Tek bir dozaj formunun üretilmesi için bir taşıyıcı malzeme ile birleştirilebilen aktif içeriğin miktarı genel olarak, tedavi edici bir etki üreten bileşik miktarı olacaktır.

Farmasötik bileşim bir defada uygulanabilmektedir veya zaman aralıklarında uygulanacak olan çok sayıda daha küçük doza bölünebilmektedir. Doğru dozajın ve tedavi süresinin, tedavi edilen hastalığın bir işlevi olduğu ve deneysel olarak bilinen test yöntemleri kullanılarak veya bir in vivo veya in vitro test verilerinden uyarılma ile saptanabileceği anlaşılmaktadır. Konsantrasyon ve dozaj değerlerinin aynı zamanda hafifletecek olan durumunda şiddetine göre değişebildiği belirtilmelidir. Herhangi bir belirli hastaya yönelik olarak, spesifik dozaj rejimlerinin; bireyin ihtiyacına ve bileşimleri uygulayan veya uygulamayı gözetleyen kişinin profesyonel kararına göre zaman içinde ayarlanabileceği ve burada belirtilen konsantrasyon aralıklarının, yalnızca örnekleyici olduğu ve talep edilen bileşimlerin kapsamını veya uygulamasını sağlamamasının amaçlanmadığı ayrıca anlaşılmaktadır.

Uygulamanın doğru zamanı ve/veya belirli bir hastada tedavinin etkililiği bakımından en etkili sonuçları verecek olan bileşim miktarı belirli bir bileşiğin etkinliğine, farmakokinetiğine ve biyoyararlanımına, hastanın fizyolojik durumuna (yaş, cinsiyet, hastalığın tipi ve evresi, genel fiziksel durumu, verilen bir dozaja yanıt verebilirliği ve ilaç tipini içeren) uygulama yoluna, ve benzerine bağlı olacaktır. Bununla birlikte, yukarıdaki kılavuzlar, tedavinin ince ayarlanmasını, örneğin, hastanın izlenmesinden ve dozajın ve/veya sürenin ayarlanmasından oluşan rutin deneyden daha fazlasını gerektirmeyecek olan, optimum sürenin ve/veya uygulama miktarının saptanmasını yönelik bir temel olarak kullanılabilmektedir.

Mevcut buluşun bileşikleri, tek başına, mevcut buluşun diğer bileşikleriyle veya diğer farmasötik olarak aktif bileşikler veya ajanlar ile kombinasyon halinde uygulanabilmektedir.

Diğer farmasötik olarak aktif bileşikler/ajanlar, mevcut buluşun bileşikleri olarak aynı hastalığı veya durumun veya farklı bir hastalığı veya durumun tedavi edilmesi için tasarlanabilmektedir. Hastanın, birçok farmasötik olarak aktif bileşik veya ajan alacak olması veya almayacak olması durumunda, bileşikler, eş zamanlı olarak veya sıralı olarak uygulanabilmektedir.

Mevcut buluşun bileşikleri veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları bir veya daha fazla ilave farmasötik olarak aktif bileşik/ajan ile kombinasyon halinde kullanılabilmektedir.

Bir veya daha fazla farmasötik olarak aktif bileşik veya ajan, Formül I'in bileşiğinden, bir çoklu doz rejiminin bir parçası olarak, ayrı ayrı (örneğin Formül I'in bir veya daha fazla bileşiğinin (bunun herhangi bir alt cinsleri veya spesifik bileşiklerini içeren) farklı çıkış zamanlamalarında örneğin sıralı olarak) uygulaması ile uygulanabilmektedir. Diğer yapılandırılmalarda, bir veya daha fazla ilave bileşik/ajan, bir tek bileşimde Formül I'in bileşiği ile birlikte karıştırılan bir tek dozaj formunun bir parçası olabilmektedir. Yine başka bir yapılandırılma, bir veya daha fazla ilave bileşik (ajan, Formül I'in bir veya daha fazla bileşiği ile yaklaşık olarak aynı zamanda (örneğin Formül I'in (bunun herhangi bir alt cinsini veya spesifik bileşiğini içeren) bir veya daha fazla bileşiğinin uygulanması ile eş zamanlı olarak) uygulanan ayrı bir doz olarak verilebilmektedir. Hem Formül I'in bileşiği hem de bir veya daha fazla ilave bileşik/ajan, bir monoterapi rejiminde normal olarak uygulanan dozajın yaklaşık %1 ila %100'ü arasında ve daha tercihen yaklaşık %5 ila %95'i arasında olan dozaj seviyelerinde bulunabilmektedir.

Belirli bir yapılandırılma, ilave farmasötik olarak aktif bileşik/ajan, bir kanserin tedavi edilmesi için kullanılabilen bir bileşik veya ajandır. Örneğin, ilave farmasötik olarak aktif bileşik/ajan; antineoplastik ajanlar, anti-angiyojenik ajanlar, kemoterapötik ajanlar ve peptidal kanser terapi ajanlarından seçilebilmektedir. Başka bir yapılandırılma, antineoplastik ajanlar; antibiyotik-tip ajanlar, alkilleyici ajanlar, antimetabolit ajanlar, hormonel ajanlar, immünolojik ajanlar, interferon-tip ajanlar, kinaz inhibitörler, proteazom inhibitörler ve bunların kombinasyonlarından seçilmektedir. İlave farmasötik olarak aktif bileşiğin/ajanın, geleneksel bir küçük organik kimyasal molekül olabileceği veya bir protein, antikör, peptibody, DNA, RNA gibi bir makromolekül veya bu tür makromoleküllerin bir fragmanı olabileceği belirtilmelidir.

Kanserlerin tedavisinde kullanılabilen ve mevcut buluşun bir veya daha fazla bileşiği ile kombinasyon halinde kullanılabilen ilave farmasötik olarak aktif bileşiklerin/ajanların örnekleri şunları içermektedir: asemanan; aklarubisin; aldeslöklin; alitretinoin; amifostin; amrubisin; amsakrin; anagrelid; arglabin; arsenik trioksit; BAM 002 (Novelos); bikalutamid; broksuridin; selmolöklin; setrorelik; kladribin; klotrimazol; DA 3030 (Dong-A); daklizumab; denilöklin; diftitoks; deslorelin; dilazep; dokosanol; dokserkalsiferol; doksifluridin; bromokriptin; sitarabin; HIT diklofenak; interferon alfa; tretinoin; edelfosin; edrekolomab; eflornitin; emitefur; epirubisin; epoetin beta; etoposid fosfat; eksisulind; fadrozol; finasterid; fludarabin fosfat; formestan; fotemustin; galyum nitrat; gemtuzumab zogamisin; gimerasil/oterasil/tegafur kombinasyonu; glikopin; goserelin; heptaplatin; insan kronik gonadotropin; insan fetal alfa fetoprotein; ibandronik asit; interferon alfa; interferon alfa doğal; interferon alfa-2; interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-N1; interferon alfa-n3; interferon alfacon-1; interferon alfa doğal; interferon beta; interferon beta-1a; interferon beta-1b; interferon gamma doğal; interferon gamma-1a; interferon gama-1b; interlökin-1 beta; iobenguan; irsogladin; lanreotid; LC 9018 (Yakult); leflunomid; lenograstim; lentinan sülfat; letrozol; lökosit alfa interferon; löprorel; levamisol+florourasil; liarozol; lobaplatin; lonidamin; lovastatin; masoprokol; melarsoprol; metoklopramid; mifepriston; miltefosine; mirimostim; uyumsuz çift zincirli RNA; mitoguazon; mitolactol; mitoksantron; molgramostim; nafarelin; nalokson+pentazosin; nartograstim; nedaplatin; nilutamid; noskapin; yeni eritropoez uyarıcı protein; NSC 631570 oktreotid; oprelvekin; osateron; paklitaksel; pamidronik asit; peginterferon alfa-2b; pentosan polisülfat sodyum; pentostatin; picibanil; pirarubisin; tavşan antitimosit poliklonal antikor; polietilen glikol interferon alfa-2a; porfimer sodyum; raltitreksed; rasburikas; renyum Re 186 etidronat; RII retinamid; romurtid; samaryum (153 Sm) leksidronam; sargramostim; sizofuran; sobuzoksan; sonermin; strontyum-89 klorür; suramin; tasonermin; tazaroten; tegafur; temoporfin; teniposid; tetraklorodekaoksit; timalfasin; tiotropin alfa; toremifen; tositumomabiodin 131; treosülfan; tretinoin; trilostan; trimetreksat; triptorelin; tümör nekroz faktör alfa doğal; ubenimeks; mesane kanseri aşısı Maruyama aşısı melanoma lisat aşısı valrubisin; verteporfin; virulizin; zinostatin stimalamer; abarelik; AE 941 (Aeterna); ambamustin; antisens oligonükleotit; bcl-2 (Genta); APC 8015 (Dendreon); deksamino glutetimid; diazikuon; EL 532 (Elan); EM 800 (Endorecherche); enilurasil; etanidazol; fenretinid; galositabin; gastrin 17 immünojen; HLA-B7 gen terapisi (Vical); granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör; histamin dihidroklorür; ibritumomab tiuksetan; ilomastat; IM 862 (Cytran); interlökin-2; iproksifen; LDI 200 (Milkhaus); leridistim; lintuzumab; CA 125 monoklonal antikor (MAb) (Biomira); kanser MAb (Japonya Farmasötik

Gelişim); HER-2 ve Fc MAb (Medarex); idiyotipik 105AD7 MAb (CRC Technology); idiyotipik CEA MAb (Trilex); LYM-1-iyodin 131 MAb (Techniclone); polimorfik epitelyal musin-itriyum 90 MAb (Antisoma); marimastat; menogaril; mitumomab; moteksafln gadolinum; MX 6 (Galderma); nolatreksed; P 30 protein; pegvisomant; porfiromisin; prinomastat; RL 0903 (Shire); rubitekan; satraplatin; sodyum fenilasetat; sparfosik asit; SRL 172 (SR Pharma); SU 5416 (SUGEN); TA 077 (Tanabe); tetratıyomolibdat; taliblastin; trombopoietin; tin etil etiopurpurin; tirapazamin; kanser aşısı (Biomira); melanom aşısı; melanom onkolisat aşısı; viral melanom hücre lisatları; valspodar; florurasil; 5-florurasil; pakitaksel; imatinib; altretamin; kladibrin; siklofosfamin; dekarazin; irinotekan; mitosmisin; mitoksan; topotzmab; eksemestan; bevasizumab; setuksimab; azasitidin; klofarabin; desitabin; desatinib; deksrazoksan; doketaksel; epirubisin; oksaliplatin; erlotinib; raloksifen; fulvestrant; letrozekan; vinorelbine; adriamisin; mitram; imikuimod; alemtuol; gefitinib; gemtuzumab; trastuzumab; gefitinib; iksabepilon; lapatinib; lenalidomid; aminolevulinik asit; temozolomide; nelarabin; sorafenib; nilotinib; pegaspargas; pemetreksed; rituksimab; dasatinib; talidomid; beksaroten; temsirolimus; bortezomib; karfilozmib; oprozomib; vorinostat; kapesitabin; zoledronik asit; anastrozol; sunitinib; aprepitant ve nelarabin, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

Mevcut buluşun bir veya daha fazla bileşiği ile kombinasyon halinde kullanılabilen ve kanserlerin tedavisinde kullanılabilen farmasötik olarak aktif bileşikler/ajanlar ek olarak şunları içermektedir: epoetin alfa; darbepoetin alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermin; filgrastim; denosumab; ankestim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951; ve AMG 706, veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

Belirli yapı ve formüllerde, burada sağlanan bileşim, bir kemoterapötik ajan ile birleşik olarak uygulanmaktadır. Uygun kemoterapötik ajanlar; vinka alkoidler (örneğin vinblastin, vinkristin, ve vinorelbin) gibi doğal ürünler, paklitaksel, epidipodofillotoksinler (örneğin, etoposid ve teniposid), antibiyotikler (e.g., daktinomisin (aktinomisin D), daunorubisin, doksorubisin, ve idarubisin), antrasiklinler, mitoksantron, bleomisinler, plikamisin (mitramisin), mitomisin, enzimler (örneğin, L-asparjini sistemik olarak parçalayan ve kendi asparjinlerini sentezleyemeyen hücreleri yoksun bırakan L-asparajinaz), antiplatelet ajanları, nitrojen hardalları (örneğin, mekloreタミン, siklofosfamid ve analoglar, melfalan, ve klorambusil) gibi antiproliferatif/antimitotik alkileyici maddeler, etileniminler ve metilmelaminler (örneğin, hekzaametilmelamin ve tiyotepa), CDK inhibitörler (örneğin, selisiklib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, dinasiklib, P27-00, AT-7519, RGB286638, ve SCH727965), alkil sülfonatlar

(örneğin, busülfan), nitrosoureas (örneğin, karmustin (BCNU) ve analoglar, ve streptozosin), trazen-dakarbazinin (DTIC), folik asit analogları (örneğin metotreksat) gibi antiproliferatif/antimitotik antimetabolitler, pirimidin analogları (örneğin, floroürasil, fluksuridin ve sitarabin), purin analogları ve ilgili inhibitörler (örneğin, merkaptopürin, tiyoguanin, pentostatin ve 2-klorodeoksiadenozin), aromataz inhibitörleri (örneğin, anastrozol, eksemestan ve letrozol) ve platin koordinasyon kompleksleri (örneğin sisplatin ve carboplatin), prokarbazin, hidroksiüre, mitotan, aminoglütid-imid, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri (örneğin, trikostatin, sodyum bütirat, apicidan, suberoil anil hidroamik asit, vorinostat, LBH 589, romidepsin, ACY-1215 ve panobinostat), mTor inhibitörleri (örneğin, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus ve sirolimus), KSP (Eg5) inhibitörleri (örneğin Array 520), DNA bağlama maddeleri (örneğin, Zalypsis), PI3K delta inhibitörü (örneğin, GS-1101 ve TGR-1202), PI3K delta ve gama inhibitörü (örneğin, CAL-130), multi-kinaz inhibitörü (örneğin, TG02 ve sorafenib), hormonlar (örneğin östrojen) ve lötimize edici hormon salgılayan hormon (LHRH) agonistleri (örneğin, goserin, löprolid ve triptorelin) gibi hormon agonistleri, BAFF-nötrleştirici antikor (örneğin, LY2127399), IKK inhibitörleri, p38MAPK inhibitörleri, anti-IL-6 (örneğin, CNTO328), telomeraz inhibitörleri (örneğin, GRN 163L), aurora kinaz inhibitörleri (örneğin, MLN8237), hücre yüzeyi monoklonal antikorlar (örneğin, anti-CD38 (HUMAX-CD38), anti-CSI (örneğin, elotuzumab), HSP90 inhibitörleri (örneğin, AAG ve KOS 953), P13K/Akt inhibitörleri (örneğin perifosin), Akt inhibitörü (örneğin, GSK-2141795), PKC inhibitörleri (örneğin, enzastaurin), FTI'ler (örneğin, Zarnestra™), anti-CD138 (örneğin, BT062), Torc1/2 spesifik kinaz inhibitörü (örneğin, INK128), kinaz inhibitörü (örneğin, GS-1101), ER/UPR hedefleme ajanı (örneğin, MKC-3946), cFMS inhibitörü (örneğin, ARRY-382), JAK1/2 inhibitörü (örneğin, CYT387), PARP inhibitörü (örneğin, olaparib ve veliparib (ABT-888)), BCL-2 antagonisti. Diğer kemoterapötik ajanlar; mekloroetamin, kampototesin, ifosfamid, tamoksifen, raloksifen, gemitabin, navelbin, sorafenib veya yukarıdakilerin herhangi bir analogu veya türevini içerebilmektedir.

Mevcut buluşun bileşikleri aynı zamanda, radyasyon terapisi, hormon terapisi, ameliyat ve immünoterapi ile kombinasyon halinde kullanılabilmektedir, bu terapiler teknikte uzman kişilerce iyi bilinmektedir.

Belirli yapıları ve formüllerinde, burada sağlanan bir farmasötik bileşim, bir steroidle birleşik olarak uygulanmaktadır. Uygun steroidler, bunlarla sınırlı olmamak üzere, 21-asetoksipregnenolon, alklometazon, algeston, amsinonid, beklometazon, betametazon, budesonid, kloroprednizon, klobetasol, klokortolon, kloprednol, kortikosteron, kortizon, kortivazol, deflazakort, desonid,

desoksümetazon, deksametazon, diflorazon, diflukortolon, difuprednat, enoksolon, fluazakort, flukloronid, flumetazon, flunisolid, fluosinolon asetonid, fluosinonid, fluokortin bütül, flukortolon, florometolon, fluperolon asetat, flupredniden asetat, fluprednizolon, flurandrenolid, flutikazon propionat, formokortal, halsinonid, halobetasol propionat, halometazon, hidrokortizon, loteprednol etabona, mazipredon, medrizon, meprednizon, metilprednizolon, mometason furoat, parametazon, prednikarbat, prednizolon, prednizolon 25-dietilaminoasetat, prednizolon sodyum fosfat, prednizon, prednival, predniliden, rimekzolon, tiksokortol, triamsinolon, triamsinolon asetonid, triamsinolon benetonid, triamsinolon heksasetonid ve bunların tuzları ve/veya türevlerini içerebilmektedir. Belirli bir yapılarında, mevcut buluşun bileşikleri, bulantı tedavisi için ilave farmasötik olarak aktif ajanlar ile kombinasyon halinde kullanılabilmektedir. Bulantı tedavisi için kullanılabilen ajanların örnekleri şunları içermektedir: dronabinol; granisetron; metoklopramid; ondansetron; ve proklorperazin; veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

Mevcut buluşun bir yönü, ayrı olarak uygulanabilen farmasötik olarak aktif bileşiklerin bir kombinasyonu ile hastalığın/durumların tedavisini tasarlamak için, buluşun ayrı bir kit formunda ayrı farmasötik bileşimlerin birleştirilmesi ile ilgilidir. Kit iki ayrı farmasötik bileşim içermektedir: mevcut buluşun bir bileşiği ve bir ikinci farmasötik bileşik. Kit, bölünmüş bir şişe veya bölünmüş bir folyo ambalaj gibi ayrı bileşimlerin muhafaza edilmesine yönelik bir kap içermektedir. Kapların diğer örnekleri, şırıngalar, kutular ve torbalardır. Bazı yapılarında, kit, ayrı bileşenlerin kullanıma yönelik talimatlar içermektedir. Kit formu, ayrı bileşenlerin tercihen farklı dozaj formlarında (örneğin, oral ve parenteral) uygulanması farklı dozaj aralıklarında uygulanması durumunda veya kombinasyonun tek bileşenlerinin titrasyonunun reçete yazan sağlık uzmanı tarafından arzu edilmesi durumunda özellikle avantajlıdır.

Mevcut buluşun bileşikleri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, esterler, amidler veya ön ilaçlar olarak uygulanabilmektedir. "Tuzlar" terimi, mevcut buluşun bileşiklerinin inorganik ve organik tuzları ifade etmektedir. Tuzlar, bir bileşiğin nihai izolasyonu ve saflaştırılması sırasında in situ olarak veya uygun bir organik veya inorganik asit ile serbest baz formunda bileşiğin ayrı olarak tepkimeye sokulması ve bu şekilde oluşan tuzun izole edilmesi ile hazırlanabilmektedir. Temsilci tuzlar; hidrobromid, hidroklorür, sülfat, bisülfat, nitrat, asetat, oksalat, palmitat, stearat, laurat, borat, benzoat, laktat, fosfat, tosilat, sitrat, maleat, fumarat, süksinat, tartarat, naftilalat, mezilat, glukotonat, laktobiyonat ve laurilsülfonat

tuzlar ve benzerlerini içermektedir. Tuzlar, sodyum, lityum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, ve benzeri gibi alkali ve alkalın toprak metallerine dayanan katyonlar yanında bunlarla sınırlanmamak üzere amnyum, tetrametilamonyum, tetraetilamonyum, metilamin, dimetilamin, trimetilamin, trietilamin, etilamin ve benzerini içeren toksik olmayan amonyum, kuaterner amonyum ve amin katyonlar içerebilmektedir. Bakınız örneğin, S. M. Berge, ve ark., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

"Ön ilaç" terimi, mevcut buluşun bir bileşiğinin sağlanması için in vivo dönüştürülen bileşikler anlamına gelmektedir. Dönüşüm, kanda hidroliz yoluyla gibi, çeşitli mekanizmalarla meydana gelebilmektedir. Ön ilaçları kullanan yönelik bir tartışma, A.C.S Symposium Series, ve Bioreversible Carriers in Drug Design, baskı Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 14'üncü Cildinde T. Higuchi ve W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," tarafından sağlanmaktadır

Mevcut buluşun bileşiğinin karboksilik asit işlevsel grubunu barındıran barındırmadığı göstermek için, bir ön ilaç; 4 ila 9 karbon atomuna sahip olan (C₁-C₈ alkil, (C₂-C₂)alkanoiloksimetil, 1-(alkanoiloksi)etil, 5 ila 10 karbon atomuna sahip olan 1-metil-1-(alkanoiloksi)etil, 3 ila 6 karbon atomuna sahip olan alkoksikarboniloksimetil, 4 ila 7 karbon atomuna sahip olan 1-(alkoksikarboniloksi)etil, 5 ila 8 karbon atomuna sahip olan 1-metil-1-(alkoksikarboniloksi)etil, 3 ila 9 karbon atomuna sahip olan N-(alkoksikarbonil)aminometil, 4 ila 10 karbon atomuna sahip olan 1-(N-(alkoksikarbonil)aminometil, 3-ftalidil, 4-krotonolaktonil, gama-bütrolakton-4-il, di-N,N-(C₁-C₂)alkilamino(C₂-C₃)alkil (β-dimetilaminoetil), karbamoil-(C₁-C₂)alkil, N,N-di(C₁-C₂)alkilkarbamoil-(C₁-C₂)alkil ve piperidino-, pirrolidino- veya morfolino(C₂₋₃)alkil gibi bir grupla asit grubunun hidrojen atomunun yer değişimi ile oluşturulan bir ester içerebilmektedir.

Benzer şekilde, mevcut buluşun bir bileşiğinin bir alkol işlevsel grubunu içermesi halinde, bir ön ilaç; (C₁-C₆)alkanoiloksimetil, 1-((C₁-C₆)alkanoiloksi)etil, 1-metil-1-((C₁-C₆)alkanoiloksi)etil, (C₁-C₆)alkoksikarboniloksimetil, N-(C₁-C₆)alkoksi-karbonilaminometil, süksinoil, (C₁-C₆)alkanoil, α-amino(C₁-C₄)alkanoil, arilasil ve α-aminoasil, veya α-aminoasil-α-aminoasil gibi bir grupla alkol grubunun hidrojen atomunun yer değiştirilmesi ile oluşturulabilmektedir burada her bir α-aminoasil grubu, doğal olarak oluşan L-amino asitleri, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkil)₂ veya glikosilden (bir karbohidratın hemiasetalinin bir hidroksil grubunun çıkarılmasından kaynaklanan radikal) bağlanarak seçilmektedir.

Mevcut buluşun bileşikleri, asimetrik veya kiral merkezler barındırabilmektedir ve bu yüzden farklı stereoizomerik formlarda oluşabilmektedir. Bileşiklerin tüm stereoizomerik formlarının yanı sıra rasemik karışımları içeren, bunların karışımlarının mevcut buluşun bir parçasını oluşturduğu tasarlanmaktadır. Ek olarak, mevcut buluş, tüm geometrik ve konumsal izomerleri tasarlamaktadır. Örneğin, bileşik bir çift bağ içermekte ise, hem cis hem de trans formlarının (sırasıyla, Z ve E olarak tasarlanan) yanı sıra karışımlar tasarlanmaktadır.

Diastereomerik karışımlar gibi, stereoizomerlerin karışım, kromatografi ve/veya fonksiyonel kristalizasyon gibi bilinen yöntemlerle fiziksel kimyasal farklılıklarına dayanarak her bir stereokimyasal bileşenlerinden ayrılabilir. Enantiyomerler aynı zamanda, uygun bir isteğe bağlı aktif bileşikle (örneğin bir alkol) tepkimeye sokularak enantiyomerik karışımın bir diastereomerik karışımına çevrilmesiyle, diastereomerlerin ayrılması ve tek diastereomerlerin ilgili saf enantiyomerlere çevrilmesiyle (örneğin, hidrolize etmeyle) ayrılabilir.

Mevcut buluşun bileşikleri, su (hidrat), etanol ve benzeri gibi farmasötik olarak kabul edilebilir çözücü ile çözünmemiş bunun yanı sıra çözünmüş formlarda mevcut olabilmektedir. Mevcut buluş, hem çözünmüş hem de çözünmemiş formları tasarlamaktadır ve kapsamaktadır.

Aynı zamanda mevcut buluşun bileşiklerinin farklı totomerik formlarda mevcut olabilmesi mümkündür. Mevcut buluşun bileşiklerinin tüm totomerleri tasarlanmaktadır. Teknikte uzman kişiler, burada dahil edilen bileşik isimlerinin ve yapılarının, bir bileşiğin belirli bir totomerine dayanabileceğini anlayacaktır. Yalnızca belirli bir totomere yönelik isim veya yapı kullanılırken tüm totomerleri aksi belirtilmedikçe mevcut buluşun kapsayabilmesi amaçlanmaktadır.

Mevcut buluşun, sentetik kimyacılar tarafından iyi bilinenler gibi, laboratuvar teknikleri kullanılarak in vitro sentezlenen; veya parçalama, fermentasyon, sindirim ve benzeri yoluyla gibi in vivo teknikler kullanılarak sentezlenen bileşikleri kapsaması amaçlanmaktadır. Mevcut buluşa ait bileşiklerin, in vitro ve in vivo tekniklerin bir kombinasyonu kullanılarak sentezlenebilmesi aynı zamanda tasarlanmaktadır.

Mevcut buluşun bileşikleri, kristalin hallerini içeren çeşitli katı hallerde ve bir amorf hali olarak mevcut olabilmektedir. Mevcut buluşun aynı zamanda polimorflar olarak adlandırılan farklı kristalin halleri ve amorf halleri, bu buluşun bir parçası olarak tasarlanmaktadır.

ÖRNEKLER

Aşağıda verilen örnekler, mevcut buluşun spesifik yapılandırımlarını göstermektedir. Bu örneklerin temsili olması amaçlanmaktadır ve herhangi bir şekilde istemlerin kapsamını sınırlandırması amaçlanmamaktadır.

Aşağıdaki kısaltmalar burada kullanılabilmektedir:

	~	yaklaşık
10	Ac ₂ O	asetik anhidrit
	AcOH	asetik asit
	Al ₂ O ₃	alüminyum oksit
	Calcd	Hesaplanmış
	CO ₂	karbon dioksit
15	CSA	10-kamforsülfonik asit
	DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
	DCE	Dikloroetan
	DCM	Diklorometan
	DEA	Dietilamin
20	Dess-Martin periodinan;	1,1,1-triasetoksi-1,1-dihidro-1,2-benziodoksol-3-(1 <i>H</i>)-on
	DIEA veya DIPEA	Diizopropiletilamin
	DMAP	4-dimetilaminopiridin
	DMF	N,N-dimetilformamid
	DMSO	dimetil sülfoksit
25	EDC	N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
	ee veya e.e.	enantiyomerik fazlalık
	eq	Eşdeğer
	ESI veya ES	elektrosprey iyonlaşma
	Et	Etil
30	Et ₂ O	dietil eter
	EtOAc	etil asetat
	Et ₃ N	trietylamin
	EtOH	etil alkol
	g	gram
35	GC	gaz kromatografi

	h	saat
	¹ H NMR	proton nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
	H ₂	hidrojen gazı
	H ₂ O	Su
5	H ₂ SO ₄	sülfürik asit 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-
	HATU	triazolo[4,5-b]piridinyum 3-oksit heksaflorofosfat
	HCl	hidroklorik asit
	Heks	heksan(lar)
	HPLC	yüksek performanslı sıvı kromatografisi
10	IP	intraperitoneal
	IPA	izopropil alkol
	IPAc	izopropil asetat
	K ₂ CO ₃	potasyum karbonat
	K ₃ PO ₄	potasyum fosfat
15	KF	Karl Fischer titrasyonu
	KHMDS	potasyum heksametildisilazid
	KOAc	potasyum asetat
	KOH	potasyum hidroksit
	L	litre
20	LAH	lityum alüminyum hidrid
	LCMS, LC-MS veya LC/MS	sıvı kromatografisi kütle spektrometrisi
	LiHMDS	lityum heksametildisilazid
	LiOH	lityum hidroksit
	M	molar (mol L ⁻¹)
25	Me	metil
	MeCN	asetonitril
	MeI	iyotmetan
	MeOH	metil alkol
	MeTHF	metiltetrahidrofuran
30	mg	miligram
	MgSO ₄	magnezyum sülfat
	min	dakika
	mL	mililitre
	MS	kütle spektrometrisi
35	MSA	metansülfonik asit

	MsCl	metansülfonil klorür
	MTBE	metil tert-bütil eter
	m/z	kütle-yük oran
	N	Normalite (Eq/L)
5	N ₂	nitrojen gazı
	NaCl	sodyum klorür
	Na ₂ CO ₃	sodyum karbonat
	NaHCO ₃	sodyum bikarbonat
	NaH ₂ PO ₄	sodyum dihidrojen fosfat
10	NaNO ₂	sodyum nitrit
	NaOH	sodyum hidroksit
	NaOtBu	sodyum tert-bütoksit
	Na ₂ SO ₄	sodyum sülfat
	Na ₂ S ₂ O ₃	sodyum tiyosülfat
15	NH ₃	amonyak, azan
	NH ₄ Cl	amonyum klorür
	NH ₄ OH	amonyum hidroksit
	NMP	1-metil-2-pirolidinon
	NMR	nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
20	PO	peroral
	POCl ₃	fosforil klorür
	PhMe	toluen
	ppm	milyonda bir birim
	QD	günde bir
25	QNMR	kantitatif NMR
	RBF	konik taşı balon
	RT veya rt veya r.t.	oda sıcaklığı
	sat. veya sat'd veya satd	Doygun
	SFC	süperkritik akışkan kromatografisi
30	SiO ₂	silikon dioksit, silika
	SOCl ₂	tiyonil klorür
	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1 -il)oksidanil
	TFA	trifloroasetik asit
	THF	Tetrahidrofuran
35	TLC	ince tabaka kromatografisi

TsOH toluen sülfonik asit
v/v hacim cinsinden

Bir yüzdenin (%) bir silya istinaden kullanılması durumunda, bu çözeltiye göre hacimce
5 yüzdendir. Bir katıya istinaden kullanılması durumunda, katı bileşime göre yüzdendir.

BİYOLOJİK DENEYLER

Hücre içermeyen Mcl-1 :Bim afinite deneyi (Mcl-1 HTRF)

10 Mcl-1/Bim tepkimesinin inhibisyonu, bir zaman çözömlü floresans rezonans enerji transfer (TR-FRET) deneyi kullanılarak ölçölmüştür. Rekombinant insan Mcl-1 (171-327 kalıntılarını barındıran C-terminal olarak 6xHis etiketli Mcl-1), Amgen Şirketinde (Thousand Oaks, CA) üretilmiştir. İnsan Bim'den (51-76 kalıntılarını elde edilen bir biyotinillenmiş peptit, CPC
15 Scientific (San Jose, CA) firmasından satın alınmıştır. TR-FRET deneyi, 40 µL'lik bir toplam hacimde bir 384-kuyucuklu beyaz OptiPlate™ (PerkinElmer, Waltham, MA) plakasında yürütölmüştür. Tepkime karışımına 0.1 nM Mcl-1(171-327), 0.05 nM biyotin-Bim(51-76), 0.05 nM LANCE® Eu-W1024 Anti-6xHis (PerkinElmer), 0.072 nM Streptavidin-XLent (Cisbio, Bedford, MA) içermiştir ve 20 mM Hepes, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.016 mM Brij®35, ve 1 mM
20 ditiyotreitolün test bileşiklerinde seri olarak seyreltilmiştir. Test bileşikleri, saptama karışımına (LANCE® Eu-W1024 Anti-6xHis ve Streptavidin-XLent) eklenmeden 60 dk önce Mcl-1(171-327) ve biyotin-Bim (51-76) ile önceden inkübe edilmiştir. Tepkime plakaları ayırca gece boyunca inkübe edilmiştir ve sonrasında Envision® çok modlu okuyucu (PerkinElmer) üzerinde okunmuştur. Floresans sinyalleri, 320 nm (75-nm bant genişliği) uyarıldan sonra
25 bir 60 µs gecikme ile 620 nm (40-nm bant genişliği) ve 665 nm'de (7.5-nm bant genişliği) ölçölmüştür. 665/620 nm'de sinyal oranı Mcl-1/Bim etkileşimine karşı gelmiştir ve tüm veri analizlerinde kullanılmıştır. Test bileşiklerinin IC₅₀ değerleri, GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) veya Genedata Screener® (Genedata, Basel, İsviçre) şirketlerinde bir dört parametrelili sigmamsı model kullanılarak kompetisyon eğrileri analiz edilerek çift
30 verilerden saptanmıştır.

Hücre-esaslı deney (Bölünmüş Lusiferaz)

Bölünmüş bir lusiferaz tümleme deneyi, hücrelerde Mcl-1/Bak protein-protein etkileşimlerinin
35 inhibisyonunun saptanması için geliştirilmiştir. İnsan Bak'ın kaynaştırılmış Firefly lusiferazını

amino asitlerini kodlayan pcDNA-Luc(1-298)-BAK ekspresyon vektörü, insan Mcl-1 genine kaynaştırılmış Firefly lusiferaz amino asitlerini (395-550) kodlayan pcDNA-Luc(395-550)-Mcl-1 ekspresyon vektörü ile birlikte üretilmiştir. İnsan embriyonik böbrek (HEK) 293 M hücreleri, 3:1 DNA karışım oranında pcDNA-Luc(1-298)-BAK ve pcDNA-Luc(395-550)-Mcl-1 ile geçici olarak transfekte edilmiştir. Geçici transfeksiyon, Lipofectamine® LTX/Plus™ reaktifi (Life Technologies, Grand Island, NY) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Transfeksiyondan 24 saat sonra, hücreler, enzim olmayan esaslı hücre çözümü tamponu StemPro® Accutase® (Life Technologies) kullanılarak toplanmış ve serumsuz Opti-MEM® (Life Technologies)'de yeniden süspansiyon halinde tutulmuştur. Hücreler sonrasında, 5000 hücre/kuyucuk sıklığında %0.3 DMSO'da seri olarak seyreltilmiş test bileşikleri ile deney plakalarında tohumlanmıştır. Hücreler sonrasında 4 saat boyunca 37°C'de %5 CO₂ içeren bir hücre kültürü inkübatör takviyesinde inkübe edilmiştir. Test plakaları her bir test kuyucuğuna 30 µL Steady-Glo® Lusiferaz deney reaktifinin (Promega, Madison, WI) eklenmesinden önce 30 dakika boyunca oda sıcaklığında eşitlenmiştir. Luminesans, saptama reaktifinin eklenmesinden 25 dakika sonra bir EnVision® Multilabel plaka okuyucu kullanılarak saptanmıştır. IC₅₀ değerleri sonrasında, GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) veya Genedata Screener® (Genedata, Basel, İsviçre) şirketinde bir lojistik 4-parametrelili sigmoidal model kullanılarak Xlfit ile hesaplanmıştır.

Hücre canlılığı deneyi (OPM-2 10 FBS)

İnsan çoklu miyelom hücre çizgisi, OPM-2, RPMI 1640 ve %10 fetal bovin serumu (FBS) içeren tam büyüme ortamında kültürlenmiştir. Hücreler, %10 FBS içeren tam büyüme ortamında 3000 hücre/kuyucuk sıklığında 384-kuyucuklu plakalara tohumlanmıştır ve %5 CO₂ ile 37°C'de seri olarak seyreltilmiş test bileşikleri ile 16 sa boyunca inkübe edilmiştir. Hücre canlılığı üreticinin tavsiyelerine göre CellTiter-Glo® deneyi (Promega, Madison, WI) kullanılarak test edilmiştir. Luminesans, saptama reaktifinin eklenmesinden 25 dakika sonra bir EnVision® Multilabel plaka okuyucu kullanılarak saptanmıştır. IC₅₀ değerleri sonrasında, GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) veya Genedata Screener® (Genedata, Basel, İsviçre) şirketinde bir lojistik 4-parametrelili sigmoidal model kullanılarak Xlfit ile hesaplanmıştır.

Bu biyolojik deneylerde test edilen bileşiklere yönelik sonuçlar aşağıda verilmektedir.

Örnek #	Mcl-1 HTRF (nM)	Bölünmüş Lusiferaz μM	OPM-2 %10 FBS (μM)
1	0.85225	0.16327	1.88
2	0.21889	0.016948	0.10469
3	0.18143	0.032275	0.4845
4	0.36286	0.030808	0.23574
5	0.5115	0.0645	1.135
6	0.4465	0.05745	0.3945
7	1.175	0.147	1.06
8	0.977	0.211	1.68
9	1.2445	0.12655	1.1975
10	1.1846	0.2322	9.41
11	0.27715	0.042346	0.3225
12	9.48	1.0163	22.2
13	0.44069	0.034118	0.353
14	0.7012	0.090865	2.0977
15	64.42	0.951	12.6
16	2.08	0.107	4.335
17	0.24701	0.031189	0.25999
18	0.37167	0.042467	0.69433
19	2.875	0.529	3.99
20	0.64711	0.050429	0.3905
21	2.78	0.1925	4.17
22	0.70423	0.11712	1.254
23	3.68	0.3715	-
24	0.153	0.020067	0.1246
25	0.5425	0.0779	0.4045
26	2.6433	0.40167	3.46
27	19.85	1.14	-
28	0.8955	0.14387	1.54
29	9.435	0.458	5.575
30	0.38025	0.02645	0.16075
31	5.8	0.543	3.56
32	0.8105	0.0495	0.24167
33	7.02	0.872	14.9
34	0.437	0.037675	0.253
35	0.9545	0.08435	0.723
36	44.45	1.5	-
37	0.6.08	0.667	5.74
38	0.3.3	1.04	-
39	10.678	-	

40	7.68	0.297	7.295
41	4.415	0.1285	4.75
42	7.55	0.8495	-
43	1.75	0.1295	0.9015
44	0.297	0.0215	0.2075
45	5.505	0.455	20
46	0.728	0.0783	0.334
47	0.2485	0.06005	0.2835
48	3.89	0.477	5.58
49	0.3165	0.0462	0.1845
50	1.014	0.2325	1.3245
51	24.3	0.792	14.4
52	0.882	0.14	1.114
53	1.39	0.05145	0.3285
54	0.15275	0.02915	0.13115
55	15.25	0.863	8.69
56	0.2895	0.03195	0.2075
57	2.155	0.3745	2.395
58	0.9175	0.0482	0.496
59	0.492	0.06155	0.247
60	0.51367	0.023433	0.15798
61	2.675	0.06865	1.32
62	10.265	0.166	6.7
63	0.42325	0.030684	0.18329
64	13.65	0.318	8.63
65	5.305	0.376	3.28
66	2.115	0.224	2.33
67	1.0845	0.08485	0.6
68	0.501	0.0164	0.17885
69	8.66	0.425	2.71
70	0.6385	0.034675	0.23825
71	5.415	0.354	2.22
72	2.705	0.16905	1.555
73	0.367	0.0344	0.174
74	2.225	0.273	1.74
75	2.835	0.159	2.56
76	1.1245	0.07735	0.6685
77	6.125	0.26	3.16
78	2.665	0.42	2.74

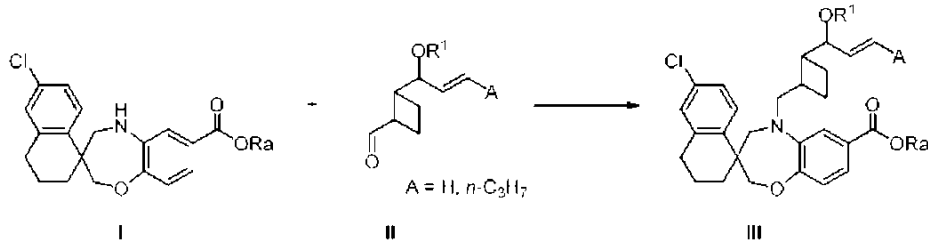
OPM2 çoklu miyelom ksenograft modeli

Dişi Atimus ıplak (Harlan, Inc., Indianapolis, IN) fareler, subkütan olarak 5 milyon OPM-2 hücresi ile aşılanmıştır. Şekiller 1, 2 ve 3; bir aktif bileşik olmadan yardımcı madde(ler) olarak belirlenen vehikülle karşılaştırılan, ve Şekil 2’de ek olarak Millennium Pharmaceuticals, Şirketinden (Cambridge, MA) ticari olarak satılan bir bileşik olan bortezomib™ ile karşılaştırılan, 5 çeşitli konsantrasyonlarda test bileşikleri ile tedavinin sonuçları göstermektedir. Tedavi, tümörlerin 100-200 mm³’lük ortalama bir hacme ulaşmasından 14 gün sonra başlatılmıştır ve ilaveten 10 gün boyunca devam etmiştir. Tümör hacimleri ve vücut ağırlıkları, haftada iki defa, sırasıyla, elektronik kaliperler ve bir analitik ölçek kullanılarak kaydedilmiştir. İstatistiksel 10 analiz, Dunnett post-hoc analizini takiben Tekrarlı Ölçümler ANOVA (RMANOVA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Aşağıdaki sentetik şemalar, mevcut buluşun ara maddelerinin ve bileşiklerinin nasıl yapılacağı genel olarak göstermektedir.

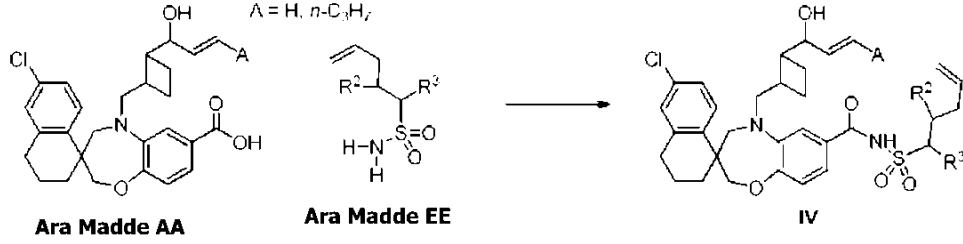
GENEL SENTETİK ŞEMALAR

Genel Prosedür 1



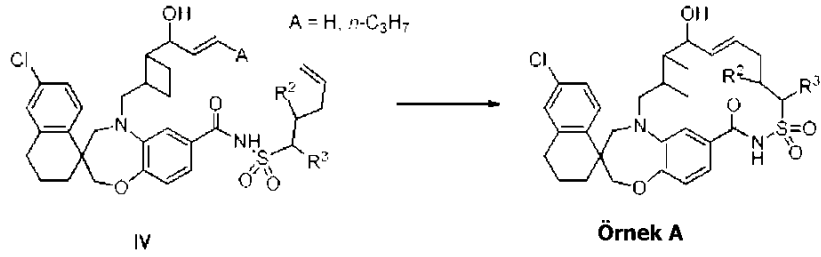
Ara maddeler III, standart kimyasal teknikler kullanılarak hazırlanabilmektedir. Örneğin, siklobütan karbaldehid II, oda sıcaklığında (RT) altında olan bir sıcaklıkta, tercihen yaklaşık 0°C’de, uygun bir çözücünde, oksazepin I ile birleştirilmiştir. Sodyum siyanoborohidrid 25 eklenmiştir ve karışım, bileşik III’ün sağlanması için, NaOH çözeltisine eklenmiştir.

Genel Prosedür 2



Ara maddeler IV, standart peptit benzeri kimya kullanılarak hazırlanabilmektedir. Örneğin, DMAP, EDC hidroklorürün eklenmesini takiben, oda sıcaklığının altında olan bir sıcaklıkta, 5 tercihen 0°C'de uygun bir solvatta karboksilik asit Ara madde AA ve Ara madde EE'ye eklenmiştir. Karşın, karboksamid IV'ün sağlanması için, ortam sıcaklığına alınmıştır.

Genel Prosedür 3

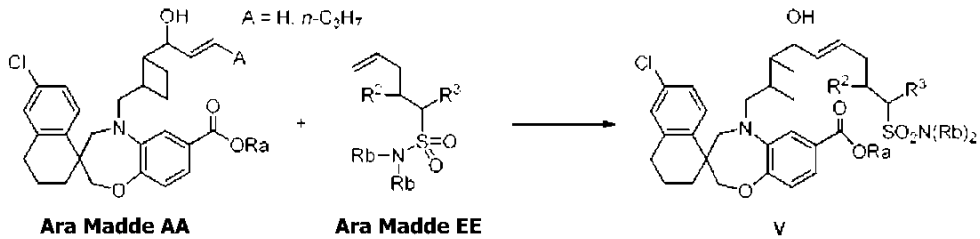


10

Örnek A ara maddeleri, standart kimyasal teknikler kullanılarak hazırlanabilmektedir. Örneğin, karboksamid IV, Hoveyda-Grubbs II'nin eklenmesini takiben, DCM ile birleştirilmiştir. Karşın, Örnek A'nın sağlanması için, ortam sıcaklığına soğutulmuştur.

15

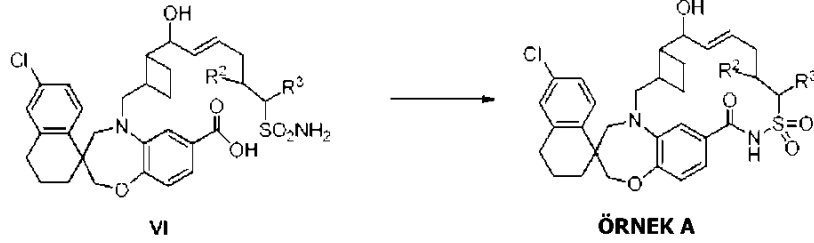
Genel Prosedür 4



20 Ara maddeler V, standart kimyasal teknikler kullanılarak hazırlanabilmektedir. Örneğin, Ara madde AA, bileşik V'in sağlanması için Hoveyda-Grubbs II'nin eklenmesini takiben uygun bir

çözücüde Ara madde EE ile birleştirilmiştir.

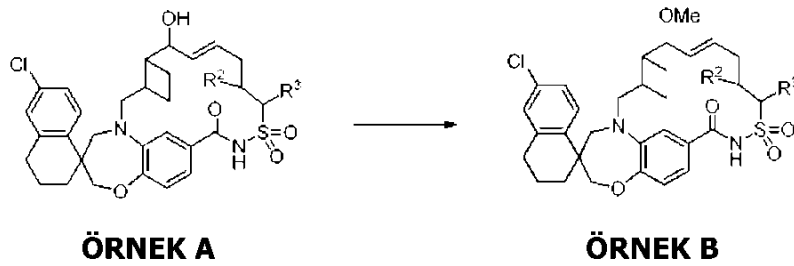
Genel Prosedür 5



Örnek A ara maddeleri, standart kimyasal teknikler kullanılarak hazırlanabilmektedir. Örneğin, N,N-dimetil-piridin-4-amin; N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorürün eklenmesini takiben, oda sıcaklığında (RT) altında olan bir sıcaklıkta, tercihen yaklaşık 0°C'de uygun bir çözücüde bileşik VI ile birleştirilmiştir. Sonuçta oluşan karışım, Örnek A'nın sağlanması için ortam sıcaklığına stabilizdir.

10

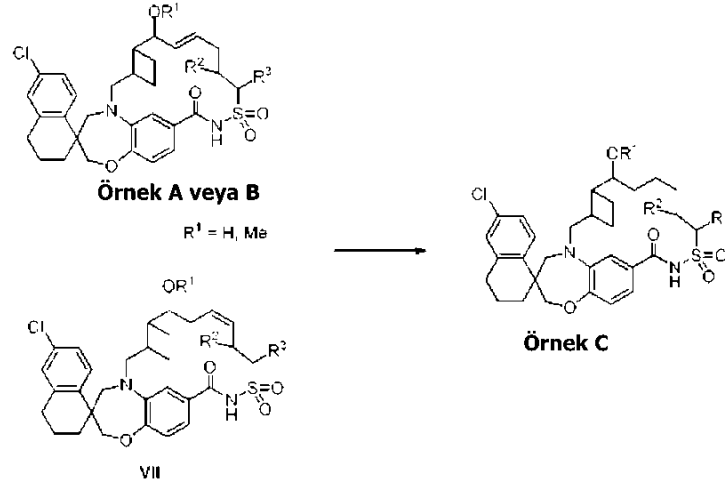
Genel Prosedür 6



Örnek B ara maddeleri, standart kimyasal teknikler kullanılarak hazırlanabilmektedir. Örneğin, sodyum hidrit, MeI'nin eklenmesini takiben, oda sıcaklığında (RT) altında olan bir sıcaklıkta, yaklaşık 0°C'de Örnek A'nın bir çözeltisine eklenmiştir. Sonuçta oluşan karışım, Örnek B'nin sağlanması için ortam sıcaklığına stabilizdir.

20

Genel Prosedür 7

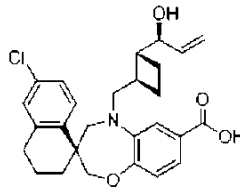


Örnek C gibi ara maddeler, standart kimyasal teknikler kullanılarak hazırlanabilmektedir. Örneğin, Örnek A ve/veya Örnek B ve/veya VII ve platinyum (IV) oksit, Örnek C'nin sağlanması için ortam sıcaklığında uygun bir çözücünde birleştirilmiştir.

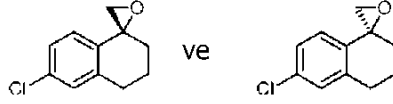
Mevcut buluşun bileşikleri genel olarak, piyasada satılan başlatma malzemelerinden üretilen sentetik ara maddelerin birleştirilmesi ve ayrıca dikkatle işlenmesi ile hazırlanabilmektedir. Bu ara maddelerin sentezi, aşağıda özetlenmektedir ve ek açıklamaya, sağlanan spesifik örneklerde bulunmaktadır

Aramadde AA11A

(S)-6'-KLORO-5 -(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİALLİL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT

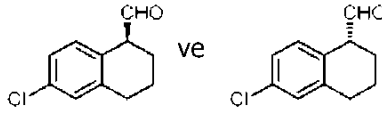


ADIM 1: (R)-6-KLORÜR-3,4-DİHİDRO-2H-SPİRO[NAFTALEN-1,2'-OKSİRAN] ve (R)-6-KLORO-3,4-DİHİDRO-2H-SPİRO[NAFTALEN-1,2'-OKSİRAN]



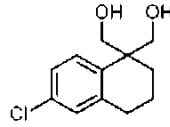
A 2L 4-boyunlu-RBF ile doldurulur 6-kloro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenon (123 g, 681 mmol), trimetilsülfonyum iyodür (143 g, 701 mmol) ve DMSO (1100 mL). KOH (76 g, 1362 mmol) (peletler) ilave edilir. Süspansiyon ortam sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırılır, bu süre
5 sonunda ham ^1H NMR kalan hiçbir başlangıç materyali göstermez. Çözelti 800 g kırılmış buz üzerine dökülür, MTBE (200 mL) ile durulan ve ilave MTBE (700 mL) katman ilave edilir. Elde edilen nihai karışım 5 dakika boyunca karıştırılır ve ayrıştırma sonrasında alt sulu katman MTBE ile (500 mL, 300 mL) iki kere ekstrakte edilir ve ana MTBE ekstraktı ile birleştirilir. Birleştirilen veya organik ağırlıklı su (2X600 mL) ile yıkanır ve 330 g Al_2O_3 (nötr) ilave edilir. Elde edilen
10 nihai süspansiyon 5 dakika boyunca 22°C 'de karıştırılır, filtre edilir ve MTBE (400 mL) ile yıkanır. Filtrat konsantre edilir ve böylece ürün kırılmış yapışkan bir yağ olarak elde edilir (125 g, %94).

ADIM 2: (S)-6-KLORO-1,2,3,4-TETRAHİDRONAFTALEN-1-KARBALDEHİT ve (R)-6-KLORO-
15 1,2,3,4-TETRAHİDRONAFTALEN-1-KARBALDEHİT



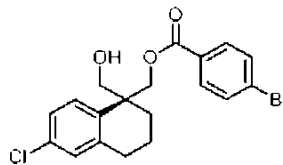
3L 3-boyunlu-RBF rasemik 6-kloro-3,4-dihidro-2H-spiro[naftalen-1,2'-oksiran] (160 g, 822 mmol) ve THF (1760 mL) ile doldurulur. Seri -8°C 'ye kuru buz/IPA banyosu ile soğutulduktan sonra, boron triflorür dietil eterat (5.07 mL, 41.1 mmol) 3 dakikada ilave edilir. Eksoterm
20 hıza seriyi 10°C sıcaklığa yükseltir. Seri -5 ila 0°C 'de 5 dakika boyunca karıştırılır ve numunenin LC/MS analizi (soğuk NaHCO_3 çözeltisi ile sıtılır) tam dönüşümün gerçekleştiğini gösterir. Reaksiyon doymuş NaHCO_3 (300 mL) ilave edilmesiyle sıtılır (-5°C 'de) ve bu işlemi müteakiben MTBE (400 mL) ilave edilir ve karışım ayrıştırılır. Bir huni içine
25 aktarılır ve MTBE ile durulan (240 mL). Ayrıştırma sonrasında sulu katman bazlı beyaz katmanlarla birlikte çıkarılır (bunlar borik asit veya boraks olabilir). Birleştirilmiş veya organik katman ile yıkanır, tuzlu su (350 mL) ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir ve böylece kırılmış yağ olarak elde edilir. Ham materyal doğrudan Adım 4'te kullanılır.

ADIM 3: (6-KLORO-1,2,3,4-TETRAHİDRONAFTALEN-1,1-DİYL)DİMETANOL



Rasemik 6-kloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenkarbaldehit 3L 3-boyunlu-RBF içine doldurulur ve dietilen glikol (1000 mL) ile durulan Formaldehit (H₂O içinde yer alan %37 çözeltisi; 652 mL, 8757 mmol) ilave edilir ve elde edilen nihai iki evreli emülsiyon 5°C'ye kuru buz/IPA banyosu ile soğutulur. KOH (%45 sulu solution, 652 mL, 11.9 mol) ~30 dakika ilave edilir, sıcaklık 20°C'nin altında muhafaza edilebilir. Eksiksiz ilave etme işleminden sonra, seri (20°C) yavaşça 45°C'ye iletir (Dikkat: eksotermik reaksiyon) ve 1 saat dinlendirilir. HPLC tam dönüşümün gerçekleştiğini gösterir. Bazı yapışkan katran oluşur ve bu sulu işlem öncesi çıkarılır. Seriyeye tuzlu su (500 mL) ilave edilir ve sulu evredeki ürün içeriği %5'ten az oluncaya kadar karıştırılır. DCM ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş DCM ekstraktı 750 mL'ye konsantre edilir ve kloroform yağ olarak elde edilir, H₂O (500 mL) ile yıkanır ve ürün kristalleşmeye başlar. Ayrıştırma sonrası berrak üst sulu katman çıkarılır ve alt katman buz / H₂O banyosunda 30 dakika boyunca karıştırılır, filtre edilir ve DCM (~100 mL) ve H₂O (100 mL) ile yıkanır. Ürün kuru hava/vaküm altında kurutulur ve böylece birinci ürün (113 g, 498 mmol, %57 verim) elde edilir. DCM katman nihai ana likörden elde edilmiş olup ayrıştırılır ve 200-300 g (KF = %0.5) olarak konsantre edilir, tohumlanır ve buz/H₂O banyosu içinde 30 dakika boyunca karıştırılır. Ürün filtre edilir, DCM (50 mL) ile yıkanır ve kuru hava/vaküm ile kurutulur ve böylece ikinci ürün serisi (14.3 g, 63.1 mmol, %7 verim) elde edilir ki 6-kloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,1-diyl)dimetanol'un birleşik toplam verimi 127 g'dır (%64).

ADIM 4: (S)-(6-KLORO-1-(HİDROKSİMETİL)-1,2,3,4-TETRAHİDRONAFTALEN-1-İL)METİL 4-BROMOBENZOAT

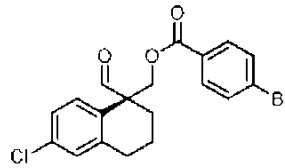


Kuru DCM (450 mL) içinde yer alan 2,6-bis((R)-5,5-dibütil-4-fenil-4,5-dihidrooksazol-2-il)piridin (*R,R*-Kang Catalyst) (1.57 g, 2.64 mmol) çözeltisine, bakır(II) klorür (0.355 g, 2.64 mmol) ilave edilir ve elde edilen nihai yeşil renkli çözelti oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır. Bu çözelti bir tüp vasıtasıyla kuru DCM içinde yer alan (800 mL) (6-kloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,1-diyl)dimetanol (30 g, 132.73 mmol) çözeltisine ilave edilir. Elde edilen nihai karışım -78°C'ye soğutulur ve açılır yeşil renkli çökelti oluşumu gözlemlenir. DCM içinde yer alan (500 mL) 4-bromobenzoil klorür (34.77 g, 158.79 mmol) çözeltisi ve bu işlemin

ardından yavaşça ilave edilir, bu işlemi müteakiben N-etil-N-izopropilpropan-2-amin (20 g, 154 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Elde edilen nihai reaksiyon karışımı 78°C'de 3 saat boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından bu pH 3 fosfat tampon (1 L) ile sılatılır ve şiddetli karıştırma yapılarak ortam sıcaklığında sıtılır. Karışım bu işlemin ardından DCM (2 L) ile seyreltilir ve katmanlar ayrıştırılır. Organik evre pH 3 tamponu (1 L), doymuş NaHCO₃ (1 L) ve tuzlu su (2 L) ile yıkanılır ve bu işlemin ardından bu Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve konsantre edilir. Ham materyal SiO₂ jel üzerinde kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (100-200 meş, %80 DCM /heksan içinde) ve böylece saf (S)-(6-kloro-1-(hidroksimetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil 4-bromobenzoat (45 g, %84; e.r = 91.4:8.6) elde edilir.

ChiralCel® OD-H (250 mm x 4.6 mm); Mobil Evre: n-Heksan:IPA: 90:10; Uygulama süresi: 20 dakika; akış hızı 1 mL/dakika; numune hazırlama: IPA. İşlenme süresi: (majör pik)- 9.32 dakika; İşlenme süresi: (minör pik)-11.46 dakika).

ADIM 5: (R)-(6-KLORO-1-FORMİL-1,2,3,4-TETRAHİDRONAFTALEN-1-İL)METİL 4-BROMOBENZOAT

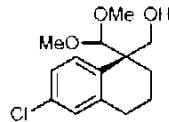


DCM içinde yer alan (2.5 L) (S)-(6-kloro-1-(hidroksimetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil 4-bromobenzoat (100 g, 244.5 mmol) karışımın çözeltisine, Dess-Martin periodinan (121.4 g, 293.3 mmol) 10°C'de ilave edilir. Soğutma banyosu ilave etme işleminden sonra kaldırılır ve reaksiyon karışımı 30 dakika boyunca ortam sıcaklığında karıştırılır. H₂O (9 mL) ve bu işlemin ardından ilave edilir ve elde edilen nihai iki evreli karışım ortam sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulur ve 2 L 1:1 oranında %10 Na₂S₂O₃/doymuş NaHCO₃ çözeltisi karışım ile sılatılır. Reaksiyon karışım ortam sıcaklığında 10 dakika boyunca tekrar karıştırılır ve bu işlemin ardından katmanlar ayrıştırılır ve sulu katman EtOAc ile ekstrakte edilir (2 x 1.5 L). Birleştirilmiş veya organik katman 1 L %10 Na₂S₂O₃/doymuş NaHCO₃ çözeltisi ve 1 L tuzlu su ile yıkanılır ve bu işlemin ardından bu Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve konsantre edilir. SiO₂ jel üzerinde kolon kromatografi vasıtasıyla tortu saflaştırılır (100-200 meş, %5 EtOAc/Heks) ve böylece (R)-(6-kloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil 4-bromobenzoat (80 g, %81) elde edilir.

Nihai bileşiğin enantiyomerik saflığı aşağıdaki prosedürle iyileştirilebilir: (R)-(6-kloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil 4-bromobenzoat (190 g) toluen içine (950 mL) ilave

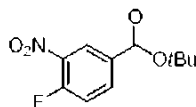
edilir ve 50°C'ye ısıtılarak tam çözünme sağlanır. Homojen çözelti ortam sıcaklığında soğutulur ve rasemik bileşik ile tohumlanır. Çözelti - 25°C'ye soğutulur ve gece boyunca dinlendirilir. Ana likör bu işlemin ardından boşaltılır ve konsantre edilir ve böylece 160 g enantiyomer olarak zenginleştirilmiş (R)-(6-kloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil 4-bromobenzoat (%94 ee şıraş HPLC ile belirlendiği gibi) elde edilir. Şıral HPLC koşulları: Kolon: ChiralCel® OD-H (250 mm x 4.6 mm); Mobil Evre: n-Heksan:IPA: 90:10. Uygulama süresi: 20 dakika. Akış hızı: 1mL/dakika. Numune hazırlama: etanol. İşlenme süresi: (majör pik): 8.488 dakika (%96.97); İşlenme süresi: (minör pik): 9.592 dakika (%3.03).

10 ADIM 6: (R)-(6-KLORO-1-(DİMETOKSİMETİL)-1,2,3,4-TETRAHİDRONAFTALEN-1-İL)METANOL



Anhidrit MeOH (1 L) içinde yer alan (R)-(6-kloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil 4-bromobenzoat (75 g, 183.8 mmol) çözeltisine, *p*-TsOH (1 g, 9.2 mmol) ve trimetil veya toformat (58.4 mL, 551 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı reflaks edilir ve bu işlem başlangıç materyali tamamen tükeninceye kadar sürdürülür (~ 4 saat). Reaksiyon kütlesi %50 hacme konsantre edilir ve THF (1L) ve 1N NaOH (1 L, 1 mol) ile seyreltilir. Elde edilen nihai reaksiyon karışımı 40°C'de gece boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından azaltılma basıncı altında konsantre edilir. Tortu EtOAc ile seyreltilir (1.5 L). Sulu katman ayrıştırılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir (2 x 500 mL) ve birleştirilmiş veya organik katmanlar 1N NaOH (1 L) ve tuzlu su (1 L) ile yıkanır. Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve azaltılma basıncı altında konsantre edilir. Ham materyal kolon kromatografi vasıtasıyla 100-200 meş ebatlı SiO₂ jel üzerinde saflaştırılır (%10 EtOAc/Heks) ve böylece saf (R)-(6-kloro-1-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol açık kahverengi koyu yağ olarak elde edilir (44 g, %89).

ADIM 7: TERT-BÜTİL-4-FLORO-3-NİTROBENZOAT



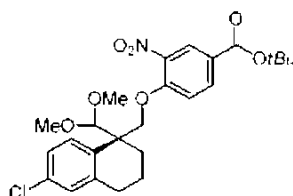
30

t-bütanol (2.5 L) içinde yer alan 4-floro-3-nitrobenzoik asit (100 g, 540.2 mmol) çözeltisine,

DMAP (13.18 g, 108.04 mmol) ve di tert-bütül dikarbonat (248 mL, 1080.4 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 40°C'de gece boyunca 5000 İŞLEM tamamlandıktan sonra, reaksiyon karışımı H₂O ile seyreltilir ve sulu evre EtOAc ile ekstrakte edilir (3 x 1.5 L). Birleştirilmiş veya organik katman H₂O (1x 1L), tuzlu su (1x 1L) ile tekrar yıkanır ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulur.

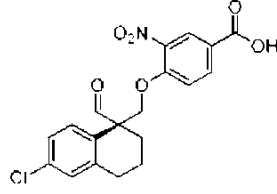
- 5 Solvent azaltılmasında basınç altında çıkarılır ve bu şekilde elde edilen ham materyal kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (100-200 meş ebatlı SiO₂ jel, gradyan %100 Heks ila %5 EtOAc /heksan içinde ile ayrıştırılır) ve böylece saf tert-bütül-4-floro-3-nitrobenzoat (70 g, %54) açık sarı katı olarak elde edilir.

10 ADIM 8: (R)-TERT-BÜTİL 4-((6-KLORO-1-(DİMETOKSİMETİL)-1,2,3,4-TETRAHİDRONAFTALEN-1-İL)METOKSİ)-3-NİTROBENZOAT



- 15 Kuru THF içinde yer alan (3.5 L) (R)-(6-kloro-1-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (70 g, 259.2 mmol) çözeltisi 0°C'ye soğutulur ve LiHMDS (1 M THF içinde yer alan; 363 mL, 363 mmol) damla şeklinde ilave edilir. 5 dakika sonra, THF içinde yer alan (500 mL) tert-bütül 4-floro-3-nitrobenzoat (74.9 g, 311 mmol) çözeltisi damla şeklinde ilave edilir (damlatma hunisi ile) ve elde edilen nihai karışım ortam sıcaklığında 5000 İŞLEM tamamlandıktan sonra (~1 sa), karışım 0°C'ye soğutulur, doymuş NH₄Cl çözeltisi (1 L) ile 5000 İŞLEM ve EtOAc ile ekstrakte edilir (3 x 1 L). Birleştirilmiş veya organik katmanlar NH₄Cl (1 L) ve tuzlu su (1 L) ile yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve azaltılmasında basınç altında konsantre edilir. Bu şekilde elde edilen ham materyal kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve bu işlemden 100-200 meş ebatlı SiO₂ jel (%5 EtOAc/heksan) kullanılır ve böylece (R)-tert-bütül 4-
25 ((6-kloro-1-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoksi)-3-nitrobenzoat koyu sarı yağ olarak elde edilir (110 g, %87 verim).

ADIM 9A: (R)-4-((6-KLORO-1-FORMİL-1,2,3,4-TETRAHİDRONAFTALEN-1-İL)METOKSİ)-3-NİTROBENZOİK ASİT



MeCN (1 L) içinde yer alan (R)-tert-bütül 4-((6-kloro-1-(dimetoksümetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoksi)-3-nitrobenzoat (35 g, 71.25 mmol) çözeltisine, erbiyum triflat (4.3 g, 7.1 mmol) ve H₂O (13 mL) ilave edilir. Elde edilen nihai karışım 80°C'ye gece boyunca

5 Solvent bu işlemin ardından azaltılmış basınc altında çıkarılır ve tortu Et₂O içinde çözündürülür (1.5 L) ve IN HCl (500 mL) ve tuzlu su (500 mL) ile yıkanır. Birleştirilmiş veya organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve konsantre edilir ve böylece (R)-4-((6-kloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoksi)-3-nitrobenzoik asit (30 g) elde edilir ve bu ilave saflaştırma işlemine gerek kalmadan kullanılır.

10

Alternatif olarak, (R)-4-((6-kloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoksi)-3-nitrobenzoik asit (6-kloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,1-diyl)dimetanol (Adım 4) kullanılarak aşağıdaki gibi hazırlanabilir:

250 mL 3-boyunlu-RBF bakır (II) klorür (0.095 g, 0.02 eşdeğeri), 2,6-bis((R)-5,5-dibütül-4-fenil-4,5-dihidrooksazol-2-il)piridin (0.42 g, 0.02 eşdeğeri) ve THF (28.5 g, 4V) ile doldurulur. N₂ ile bekletildikten sonra, seri 20°C'de 0.5 saat karıştırılır. Homojen yeşil çözeltiye (6-kloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,1-diyl)dimetanol (8.0 g, 1.00 eşdeğeri) ilave edilir ve bu işlemi müteakiben THF (14.2 g, 2V) ve 4-metilmorfolin (3.75 g, 1.05 eşdeğeri) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 20°C'ye soğutulur ve THF içinde yer alan (21.3 g, 3 V) 1-naftoil klorür

15 (7.06 g, 1.05 eşdeğeri) çözeltisi seriye 0.5 saat içinde ilave edilir burada sıcaklık -15°C'nin altında tutulur. -20°C'de 20 saat boyunca bekletildikten sonra, reaksiyon harcının sıvı bölüntüsünden numune alınır ve HPLC vasıtasıyla tahlil yapılır. Harç renkli cam hunisi içinden doğrudan filtrelenir ve bu esnada sıcaklık -20°C'de muhafaza edilir. Filtre keki iki kez soğuk (<-10°C) THF (2 x 14.2 g, 2V) ile yıkanır ve reaksiyon tankı içinden durulanır. Filtre keki (4-

20 metilmorfolin•HCl) etiketli bir konteynera aktarılır. Ana likör ve yıkananlar minimum hacme konsantre edilir ve damlatılmış solvent değişimi seri hacmi 6V oluncaya ve toluene/THF oranı QNMR ile ölçüldüğünde >98:2 (hacim cinsinden) oluncaya kadar toluen ile doldurularak yapılır. Seriye 20°C'de heptan (11 g, 2V) ilave edilir ve harç 85°C'ye ısıtılır (çözünme gözlemlenir). Çözelti 75°C'ye soğutulur ve tohum (0.27 g, 0.02 eşdeğeri) ile doldurulur. Harç

25 3 saat boyunca 20°C'ye soğutulur ve >1 saat boyunca dinlendirilir. Seri renkli cam filtre vasıtasıyla filtre edilir ve kek toluen/heptan (3:1 hacim cinsinden) (11 g, 2V) ile yıkanır ve bu işlemin ardından toluen/heptan (1:1 hacim cinsinden) (11 g, 2V) ile yıkanır. Kek nitrojen

30

altında 12 saat boyunca ortam sıcaklığında kurutulur ve kek QNMR (%<1 ağırlık cinsinden toluen ve heptan) ile kuru şekliyle tahlil edilir. Elde edilen ürün kırmızı beyaz katı olarak elde edilir (8.75 g, %63 ağırlık ayarlaması sonrası)

- 5 60L kaplanmış reaktör bir ağartma tüpü ile havalandırılır ve (S)-(6-kloro-1-(hidroksimetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil 1-naftoat (2.693 Kg, %88.6 ağırlık cinsinden, 6.3 mol) ile doldurulur ve bu işlemi müteakiben DCM (17.9 Kg, 5 hac) ve EtNPr₂ (2.84 Kg, 3.5 eşdeğeri) ilave edilir. N₂ ile atılmalı hale getirildikten sonra, seri çalkalanır ve 0°C'ye soğutulur. Reaktör içinde yer alan alkol harç karışımına taze hazırlanmış sülfur trioksit piridin (2.10 Kg, 2.5 eşdeğer sülfur trioksit piridin, 7.43 Kg, 3 hac. DMSO içinde) çözeltisi 30 dakikada ilave edilir ve bu esnada seri sıcaklığı 15°C'nin altında tutulur. İlave edildikten sonra, HPLC tahlili >%99 dönüşümün meydana geldiğini gösterir. Seri H₂O (14 L, 5 hac) ilave edilmesiyle karıştırılır (~20 dakikada) ve seri sıcaklığı 15°C'nin altında tutulur ve bu işlemin ardından toluen (16.8 L, 6 hac) ilave edilir. Ayrıştırılma sonrası birleştirilmiş veya organik katman H₂O (14 L, 5 hac) ve toluen (16.8 L, 6 hac) ile uygulamaya alınır. Üst organik katman 2 N HCl iki kere (her biri 14 L, 5 hac) ve tuzlu su (14 L, 5 hac) ile yıkanır. Birleştirilmiş veya organik katman temiz bir konteynara içine aktarılır. HPLC vasıtasıyla tahlil yapılır ve bu işlemin ardından tekrar temiz 60L reaktör içine bir iç filtre ile aktarılır. Seri minimal bir hacme konsantre edilir ve solvent MeOH'ye döndürülür ta ki seri hacmi 28 L (10 hac) ve MeOH/toluen oranı 3:1 (hacim cinsinden) olmasağılanana kadar yapılır (ölçüm QNMR ile yapılır). Seri bu işlemin ardından 30L kaplanmış reaktöre bir iç filtre ile katarılır. Seri sıcaklığı 30°C'ye ayarlandıktan sonra, seri aldehit (51 g, 0.02 eşdeğeri) ile bir harç olarak MeOH (400 mL) içinde tohumlanır. Harç 30 dakika boyunca 30°C'de dinlendirildikten sonra, seri solvent MeOH damlatmaya başlanır ve seri hacmi 11 L (4 hac) oluncaya kadar sürdürülür ve MeOH/toluen oranı ≥99:1 (hacim cinsinden) olur. Seri bu işlemin ardından 5°C'ye soğutulur ve MeOH/H₂O karışımı (3.70 Kg MeOH + 1.34 Kg H₂O) 1.5 saat içinde ilave edilir ve böylece toplam solvent hacmi yaklaşık 5.5 hacme getirilir ve nihai MeOH/H₂O 90/10 (hacim cinsinden) olur. Seri 65°C'ye 30 dakika içinde ısıtılır ve 20°C'ye 2 saat içinde soğutulur ve ~ 2 saat dinlendirilir. Seri Aurora® ile filtre edilir ve filtre ≤ 25 µm filtre bezi ile donatılmıştır. Kek MeOH/H₂O (10:1) (1x2 hac) ile yıkanır ve bu işlemin ardından MeOH/H₂O (2:1) (1x2 hac) ile yıkanır. Kek nitrojen altında ortam sıcaklığında ≥ 4 saat kuru oluncaya kadar kurutulur ve böylece ürün kırmızı beyaz katı olarak elde edilir (1.99 Kg, %72 ağırlık cinsinden % ayarlamadan sonra).

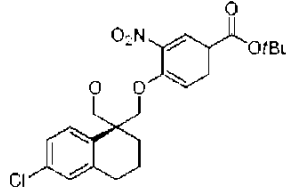
- 3-boyunlu 250mL RBF (R)-(6-kloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil 1-naftoat (10 g, 94.4 ağırlık cinsinden %, %95.3 LCAP, >%99 ee), metanol (100 mL), trimetil veya

toformat (7 mL) ve TsOH · H₂O (0.24 g) ile doldurulur. RBF N₂ ile atıfale getirilir ve çalkalama işlemi başlatılır. Seri 60 °C'ye iletir ve 2 saat boyunca dinlendirilir. HPLC tahlili ≥%98 dönüşümün meydana geldiğini gösterir.

- 5 Seri vakum altında (~150-190 torr, dısı sıcaklık ~40°C) minimal bir hacme konsantre edilir ve bu işlemde rotoevaporatör kullanılır. Seri üç kere THF (50 mL her defasında) doldurularak THF'ye dönüştürülür ve vakum altında damlatılır (~165 torr, dısı sıcaklık ~40°C). İlk iki THF dolumu sonrasında, seri minimal bir hacme konsantre edilir ve son THF dolumu sonrasında numunenin QNMR analizi ile damlatılmasından sonra numune hedef oran olarak >20/1
- 10 THF/MeOH (hacim cinsinden) göstermektedir. LiOH·H₂O (10.46 g, 10 eşdeğeri) ve H₂O (50 mL) 3-boyunlu 250mL RBF içine doldurulur. Reaksiyon karışımı 65°C'ye iletir ve 18 saat boyunca dinlendirilir. HPLC tahlil >%99 dönüşüm meydana geldiğini gösterir. Seri 20°C'ye soğutulur ve 500-mL ayrıştırıcı huniye aktarılır. MTBE (106 mL) ayrıştırıcı huniye doldurulur ve huni iyice çalkalanır. 5 dakika boyunca dinlendirildikten sonra, alt sulu katman süzülür. Üst
- 15 organik katman %20 K₂CO₃ ile iki kere (32 mL ve 11 mL) yıkanır. Seri 250mL RBF içine aktarılır. HPLC ile tahlil sonu <%2 naftanoik asit yan ürün göstermektedir. Seri rotoevaporatör (300 mbar, dısı sıcaklık ~40°C) üzerinde azaltılarak basıncıta minimal bir hacme konsantre edilir. Seri THF'ye aktarılır ve bu işlemde kullanılır bir rotoevaporatör (~250 mbar, dısı sıcaklık ~40°C) kullanılır ve THF (~50 mL, ~50 mL) damlatılır. Her THF dolumu
- 20 sonrasında, seri minimal bir hacme damlatılır. THF (50 mL) 250mL RBF içine doldurulur. KF numunesi %0 H₂O (<%0.1 kabul edilebilir) gösterir. Seri filtre edilir (60mL orta boy huni) temiz ve kuru 250 mL 3-boyunlu-RBF içine aktarılır ve bu işlemde THF (50 mL) durulama için ve hakim ayarlaması için kullanılır. Seriyeye 4-floro-3-nitrobenzoik asit (4.61 g, 1.0 eşdeğeri) ilave edilir, karışım -20°C'ye soğutulur ve %20 potasyum tert-bütoksit THF çözeltisi (40 mL)
- 25 1.5 saat içinde ilave edilir, serinin sıcaklığı -20 ± 10°C'de muhafaza edilir (eksotermik). Eksiksiz ilave etme işleminden sonra, seri -20°C'de dinlendirilir ve sıvı bölüntü HPLC vasıtasıyla 1.5 saat sonra tahlil edilir ve %98 dönüşüm elde edilir. Şişe içinde yer alan seriyeye doymuş NH₄Cl çözeltisi (10 mL) ilave edilir, sıcaklık -20 ± 10°C'de muhafaza edilir, bu işlemi müteakiben H₂O (20 mL) ve MeTHF (34 mL) -20 ± 20°C'de ilave edilir. Karışım 20°C'ye iletir
- 30 ve 13 saat boyunca çalkalanır. Seri ayrıştırıcı bir huni içine aktarılır. ~5 dakika dinlenmeye bırakılır ve alt sulu katman çıkarılır. Üst organik akış doymuş NH₄Cl çözeltisi (10 mL) ve H₂O (20 mL) ile 20°C'de yıkanır. ~5 dakika dinlendirilme sonrasında, sulu katman ayrıştırılır. Toplam ham organik akış (KF=%14) MSA (4 mL) 250mL 3-boyunlu-RBF içinde ilave edilir. Seri 25 saat boyunca reflaksa iletir (65°C) ve LC tahlili tam dönüşümün meydana geldiğini gösterir
- 35 (≥%97).

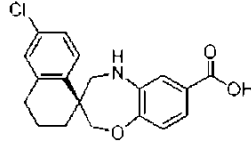
Seri <20°C'ye soğutulur ve K₃PO₄·H₂O (4.5 g) ve H₂O (7 mL) ilave edilir. Seri ayrıştırıcı bir huni içine aktarılır ve alt sulu katman süzülür ve böylece aldehit ürünün ham çözeltisi elde edilir. Birleştirilen veya organik ham akış minimum hacme konsantre edilir ve bu işlemde döner buharlaştırıcı kullanılır. Seriyeye AcOH (~50 mL, ~50 mL) ile doldurulmuş 500mL RBF ilave edilir ve damlatılır ve bu işlemde döner buharlaştırıcı azaltılmış basınç altında (30 mbar, dış sıcaklık ~40°C) kullanılır. THF seviyesi QNMR ile ölçülür ve gözlemlenmez. Karışım 250mL 3-boyunlu RBF içine aktarılır ve AcOH ilave edilerek toplam hacim ~40 mL'ye ayarlanır ve bu esnada kristalleşme meydana gelir. Seriyeye H₂O (12 mL) ~ 1 saat içinde ilave edilir. >1 saat bekletildikten sonra, LC supernatant konsantrasyonu 9 mg/mL elde edilir. Konsantrasyon >10 mg/mL ise bu işlemin ardından az miktarda H₂O (0.2 hac) ilave edilebilir; LC ile kontrol edildikten sonra gerekirse tekrarlanır. Seri filtre edilir, %20 H₂O/AcOH (23 mL) ile yıkanır ve nitrojen altında/vakumla 3.25 saat kurutulur ve böylece nihai bileşik (8.22 g) kırk beyaz katı olarak elde edilir (%82 verim saflık için düzeltilir).

ADIM 9B: (R)-TERT BÜTİL 4-((6-KLORO-1-FORMİL-1,2,3,4-TETRAHİDRONAFTALEN-1-il)METOKSİ)-3-NİTROBENZOAT

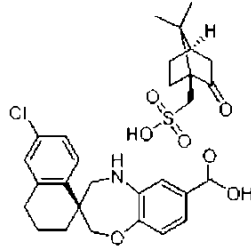


Anhidrit aseton (41 mL) içinde yer alan (R)-tert-bütül 4-((6-kloro-1-(dimetoksimetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoksi)-3-nitrobenzoat (1g, 2.033 mmol) çözeltisine amberlyst®-15 (1g, 2.033 mmol; 2 x 10 mL kuru aseton ile ön yıkama yapılır) ilave edilir. Karışım 50°C'ye 3.5 saat ısıtılır ve bu işlemin ardından filtre edilir ve DCM ile durulanır. Filtrat konsantre edilir ve gece boyunca yüksek vakum altında kurutulur (bu koyu kırmızı renge dönüşür). LC/MS ve NMR analizi ~ %10 tekabül eden karboksilik asidin ve de 0.5 eşdeğer mesitil oksidin mevcut olduğunu gösterir. Karışım ilave saflaştırılmaya gerek kalmadan adım 11'e iletilir.

ADIM 10: (S)-6'-KLORO-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT



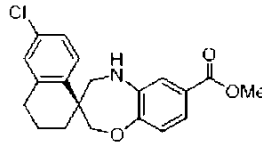
AcOH içinde yer alan (1 L) ham (R)-4-((6-kloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoksi)-3-nitrobenzoik asit (30 g, 77.10 mmol) çözültüsü 70°C'ye ısıtılır ve demir tozu (28 g, 500 mmol) ilave edilir. Elde edilen nihai karışım ~4 saat 70°C'de ısıtılır. AcOH bu işlemin ardından azaltılmış basınç altında çıkarılır ve tortu DCE içinde çözündürülür (1 L). Sodyum triasetoksi borohidrit (46.5 g, 740 mmol) kısım kısım ilave edilir ve reaksiyon karışım ortam sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon bu işlemin ardından H₂O ile ısıtılır ve bu işlemi müteakiben %10 sulu sitrik asit (500 mL) ile ısıtılır. Sulu evre DCM ile ekstrakte edilir (2 x 1 L) ve birleştirilmiş veya organik katman tuzlu su (500 mL) ile yıkanır. Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Tortu kolon kromatografisi vasıtasıyla saflaştırılır ve bu işlemde 100-200 meş ebatlı SiO₂ jel (%40 EtOAc/Heks) kullanılır ve böylece saf (S)-6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit beyaz katı olarak elde edilir (24 g, %99 iki adım sonra). Alternatif olarak, (S)-6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit burada ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oksobisiklo[2.2.1]heptan-1-il)metansülfonik asit (1:1) ile aşağıdaki gibi hazırlanabilir:



Bir basınç reaktörü (R)-4-((6-kloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoksi)-3-nitrobenzoik asit (20 g, 94 ağırlık cinsinden %), %5 Pt/S/C ıslak (2.2 g), THF (400 mL) ve titanyum izopropoksit (0.5 mL) ile doldurulur. Reaktör sızdırmaz olarak kapatılır, atılgaz ile arındırılır (3 döngü, karıştırılarak en azından bir kere) ve bu işlemin ardından H₂ (1 döngü) ile arındırılır. Reaktör H₂ ile 70 psig'e basınçlı hale getirilir, karıştırma (950 rpm) başlatılır ve sıcaklık 90 °C'ye yükseltilerek reaktör içindeki H₂ basınç muhafaza edilir (70 psig, 22-30 °C'de, 80 psig, 50-60 °C'de ve 90 psig, 88-91 °C'de). 16 saat sonra, reaktör ortam sıcaklığında soğutulur ve atılgaz ile arındırılır (3 döngü). Reaksiyonun HPLC analizi > %98 dönüşümün meydana geldiğini teyit eder.

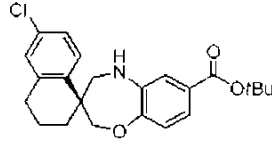
Reaksiyon karışımı Celite® pedi içinden filtre edilir (2 inç) ve bu işlemde ilave THF durumala için kullanılır ve filtrat azaltılır. Sıvı basıncı altında 40 °C'de konsantre edilir. Tortuya IPA (60 mL) ve %2-4 sulu MeOH (10 mL) ilave edilir. Karışım 10 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından bu Celite® pedi içinden filtre edilir (2 inç). MeOH azaltılır. Sıvı basıncı altında 40 °C'de buharlaştırılır ve konsantre IPA çözeltisi ortam sıcaklığında soğutulur ve IPA (200 mL) + CSA (56.0 g) çözeltisi içinde damla şeklinde 2 saat içinde ilave edilir. %10 CSA çözeltisi ilave edildikten sonra, karışım nihai bileşiğin (10 - 15 mg) kristalleri ile tohumlanır ve bu işlemi müteakiben geri kalan CSA çözeltisi ilave edilir. Ortam sıcaklığında gece boyunca karıştırıldıktan sonra, karışım filtre edilir ve filtre keki 100 mL IPA ile yıkanır ve vakum altında/N₂ ortam sıcaklığında kurutulur. Ürün izole edilir ve beyaz katı olarak elde edilir: (S)-6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ile ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-okso-bisiklo[2.2.1]heptan-1-il)metanesülfonik asit (1:1) (85 - %88 verim, > %99.5 ee).

15 ADIM 11A: (S)- METİL 6'-KLORO-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



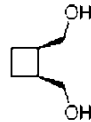
Metanol (6 L) içinde yer alan (S)-6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (130 g, 379 mmol) çözeltisine amberlyst®-15 (130 g, anhidrit metanol ile ön yıkama yapılır) ilave edilir ve reflaksa 10 saat boyunca 50 °C'de Amberlyst® bu işlemin ardından filtreleme yoluyla çıkarılır ve metanol ile durulanır (3 x 300 mL). Birleştirilmiş filtrat konsantre edilir ve tortu kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve böylece saf (S)-metil 6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat beyaz katı olarak elde edilir (105 g, %77). Şiral HPLC koşulları: Kolon: ChiralCel® OD-H (250 mm x 4.6 mm, 5 µm); Mobil Evre: n-Heksan:EtOH: 95:05. Uygulama süresi: 25 dakika. Akış hızı: 1 mL/dakika. İşlenme süresi: (minör pik): 10.162 dakika (%1.98); İşlenme süresi: (majör pik): 12.292 dakika (%98.02).

30 ADIM 11B: (S)-TERTBÜTİL 6'-KLORO-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



- AcOH içinde yer alan (20.22 mL, 353 mmol) (R)-tert-bütül 4-((6-kloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoksi)-3-nitrobenzoat (0.9 g, 2.018 mmol) çözeltisine 70 °C'de demir (0.676 g, 12.11 mmol) ilave edilir. Karışım şiddetli bir şekilde 4 saat boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından konsantre edilir ve tortu 20 mL 1,2-DCE ile seyreltilir. Sodyum triasetoksihidroborat (1.711 g, 8.07 mmol) ilave edilir ve karışım ortam sıcaklığında 20 dakika boyunca karıştırılır. 20 mL H₂O ilave edilerek emülsiyon sağlanmaya, yoğun bir harç elde edilir. 20 mL %10 sitrik asit çözeltisi ilave edilir ve karışım renk açısından daha açık bir renge kavuşur. Katmanlar ayrıştırılır ve sulu katman 2 x 20 mL DCM ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organikler 10 mL %10 sitrik asit ve 10 mL tuzlu su ile yıkanır. MgSO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve konsantre edilir. Tortu 3 g SiO₂ jel üzerine aktarılır ve saflaştırılır ve bu işlemde heksan içinde %5-10 EtOAc kullanılır ve böylece (S)-tert-bütül 6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (557 mg, 1.393 mmol, %69.0 verim) elde edilir. %30 EtOAc ile heksan içinde ilave ayrıştırma yapılır ve böylece (S)-6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (132 mg, 0.384 mmol, %19.02 verim) elde edilir.

ADIM 12: (1R,2S)-1,2-SİKLOBÜTANEDİYL DİMETANOL

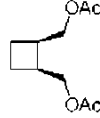


- Hızlı bir şekilde karıştırılır. LAH (THF içinde yer alan 1.0 M çözeltisi, 1000 mL, 1000 mmol) çözeltisine ortam sıcaklığında 3000 mL 3-boyunlu RBF içinde argon akış altında, katı (1R,5S)-3-oksabisiklo[3.2.0]heptan-2,4-dion (40 g, 317 mmol) yavaşça 2 saat içinde ilave edilir ve bu esnada reaksiyon karışımının dahili sıcaklığı 50°C'nin altında muhafaza edilir. Reaksiyon argon altında gece boyunca ortam sıcaklığında karıştırılır. 16 saat sonra, reaksiyon buzlu banyo ile 10°C'ye soğutulur ve hızlı argon akış altında 36 mL H₂O çözeltisi damla şeklinde ilave edilir ve sıcaklık 12 - 15°C, yaklaşık 1 mL/dakika, şiddetli karıştırma (500 rpm) eşliğinde muhafaza edilir. Karışım bu işlemin ardından şiddetli bir şekilde (500 rpm) buz banyosu içinde 1 saat boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından banyodan çıkarılır ve oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır ve sonra buzlu banyo ile 5-10°C'ye tekrar soğutulur. Karıştırma 36 mL %15 NaOH sulu çözeltisi 45 dakikada ilave edilir ve sıcaklık 10 - 20°C'de

muhafaza edilir. Karışım 108 mL H₂O damla şeklinde ilave edilir ve sıcaklık 10 - 20°C arasında ~1 saat boyunca muhafaza edilir. H₂O ilave işlemi tamamlandıktan sonra, şişe buz banyosundan çıkarılıp oda sıcaklığında getirilir ve şiddetli bir şekilde argon altında gece boyunca karıştırılmaya bırakılır 16 saat boyunca karıştırıldıktan sonra, karışım filtre edilir ve filtrat azaltılma basıncı altında konsantre edilir ve böylece renksiz, hafifçe opak bir yağ elde edilir. Yağ Et₂O içine alınır ve anhidrit MgSO₄ üzerinde karıştırılır ve Celite® pedi içinden filtre edilir. Filtrat azaltılma basıncı altında konsantre edilir ve böylece 32.8 g renksiz bir yağ elde edilir ve bu bir sonraki adımda ilave saflaştırma işlemine gerek kalmadan kullanılır (%89 verim).

10

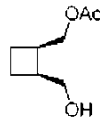
ADIM 13: CİS-SİKLOBÜTAN-1,2-DİYLBİS(METİLEN) DİASETAT



Ac₂O (2.59 mL; 3.0 eşdeğeri) CİS-1,2-siklobütanedioldimetanol (1.06 g, 9.15 mmol) içine ilave edilir ve elde edilen nihai çözelti 50°C'ye 5 Gece boyunca karıştırıldıktan sonra, karışım GC ile tahlil edilir ve tam dönüşümün gerçekleştiğini gösterir. Karışım bu işlemin ardından 15mL heptan ile seyreltilir ve vakum altında konsantre edilir ve böylece renksiz bir yağ elde edilir. Yağ 15mL heptan içinde çözündürülür ve tekrar yağ olarak (azeotropik olarak Ac₂O çıkarılır) konsantre edilir ve böylece nihai bileşik bir yağ olarak elde edilir (1.827g, %88 verim, %88.3 saflik QNMR; bu işlemde benzil benzoatdahili bir standart olarak kullanılır).

20

ADIM 14: ((1R,2S)-2-(HİDROKSİMETİL)SİKLOBÜTİL)METİL ASETAT

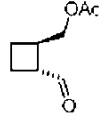


12 L 3-boyunlu-RBF mekanik bir karıştırıcı ile donatılmış olup 1M sodyum sitrat çözeltisi (hazırlanmış sodyum sitrat tribazik dihidrat; 682 g, 2320 mmol karıştırılacak) ve H₂O toplam hacim ~2.3 L) ve 3.48 L H₂O (~25°C) ile doldurulur. Karışım soğutulur ve bu işlemde buz/H₂O banyosu ~20.2°C'ye soğutulur. pH~8.46 (pH probu ile ölçülür). Amano Lipaz, *Pseudomonas fluorescens* (41.8 g, 1547 mmol) bu işlemin ardından bir seferde (pH ~ 8.12) ilave edilir ve karışım şiddetli bir şekilde ortam sıcaklığında ~5 dakika karıştırılır (1R,2S)-siklobütan-1,2-diylibis(metilen) diasetat (348 g, 1547 mmol) bir seferde ilave edilir ve elde edilen nihai karışım şiddetli bir şekilde ortam sıcaklığında karıştırılır ve dahili sıcaklık pH değeri gözlemlenir. Karıştırıldıktan sonra karışım gece boyunca (~20.9°C ve pH~5.45)

30

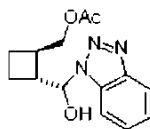
bölüntü olarak toplanır. IPAc ile ekstrakte edilir, MeCN ile seyreltilir ve GC ile analiz edilir ve reaksiyon tamamlanmış sayılır (%1.21 SM kalan, %0.17 enantiyomer, %1.8 diol). Celite® (70 g) reaksiyon karışımına ilave edilir ve harç Celite® pedi içinden orta delikli cam filtre (hızlı filtreleme, 15-20 dakika) ile filtre edilir ve 2.5 L IPA ile durulanır. İki evreli karışım 12L-ekstraktör içine aktarılır ve 1 dakika boyunca karıştırılır. Sulu katman ayrıştırılır ve IPAc (1x 4 L) ile ekstrakte edilir ve birleştirilen veya organik ekstrakt *in vacuo* konsantre edilir ve böylece 337.28g (%99.6 ee, ~%50-60 mol IPA tortusu; ¹HNMR ile; QNMR: 37.63mg + benzil benzoat (Aldrich catalog#B6630, lot# MKBG9990V, 61.27mg; Sonuç: ağacından %~65; düzeltilmiş verim %89) elde edilir. Ham ürün bu şekilde bir sonraki adımda kullanılır.

ADIM 15: ((1R,2R)-2-FORMİLSİKLOBÜTİL)METİL ASETAT



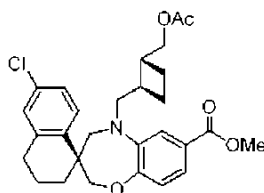
2-L Atlas reaktörü ((1R,2S)-2-(hidroksimetil)siklobütıl)metil asetat (126.39 g, ağacından % 79.6 QNMR ile; 636 mmol) ve 1L DCM ile doldurulur ve dış sıcaklık 20°C'ye ayarlanır. Iodobenzen diasetat (225 g, 700 mmol) katılarak ilave edilir (endotermik ekleme: sıcaklık 15°C'ye azaltılır). TEMPO (3.97 g, 25.4 mmol) bir kısımlı halinde katılarak ilave edilir ve neticesinde puslu kavuniçi bir çözelti elde edilir ve bu 20 dakika sonra berraklaşır. 20°C'de gece boyunca karıştırıldıktan sonra, bölüntü toplanır, MeOH ile seyreltilir ve GC ile analiz edilir. Diasetat iyodobenzen ek kuvvetlendirme dolgusu ve TEMPO kullanılarak gerektiğinde reaksiyon sonlandırılma evresine getirilir. Reaksiyon karışımı bu işlemin ardından 1.8°C'ye soğutulur (dahili sıcaklık, buz/kuru buz/ H₂O banyosu) ve DIPEA (194 mL, 1113mol) 65 dakika içinde damla şeklinde ilave edilir ve dahili sıcaklık <5°C'de muhafaza edilir. Soğutma banyosu çıkarılır ve karışımın karıştırılarak ortam sıcaklığına alınması sağlanır. 48 saat sonra bölüntü toplanır, metanol ile seyreltilir ve GC ile analiz edilir ve 12:1 *trans: cis* izomer oranı gözlemlenir. Reaksiyon karışımı bu işlemin ardından <5°C'ye soğutulur (buz/ H₂O banyosu) ve H₂O (230 mL) ~10 dakika (dahili sıcaklık 14°C'ye ulaşır) içinde ilave edilir. Birleştirilmiş veya organik katman ayrıştırılır, H₂O (125 mL) ve 1M sulu NaH₂PO₄ (90 mL) ile yıkanır ve *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece 273.4 g ((1R,2R)-2-formilsiklobütıl)metil asetat (QNMR: 68.85mg + benzil benzoat (Aldrich katalogu# B6630, Lot# MKBG9990V, 72.36mg) elde edilir. Ham ürün bir sonraki adımda bu şekliyle kullanılır.

ADIM 16: ((1R,2R)-2-((R)-(1H-BENZO[D][1,2,3]TRİAZOL-1-İL)(HİDROKSİ)METİL)SİKLOBÜTİL)METİL ASETAT



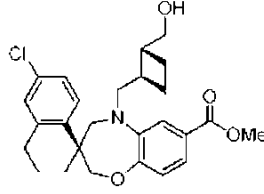
8 mL MTBE içinde yer alan ham ((1R,2R)-2-formilsiklobütil)metil asetat (5 g, 10.27 mmol) çözeltisine benzotriyazol (1.296 g, 10.00 mmol) katılarak (hafifçe eksotermik) ilave edilir. Berrak çözelti oldukça puslu hale gelir ve bir çökelti oluşur. Karışım gece boyunca ortam sıcaklığında eşitlenmesi beklenir ve bu işlemin ardından heptan ilave edilir (6 mL). 6 saat dinlendirildikten sonra karışım ortam sıcaklığında filtre edilir ve 10 mL 1:1 MTBE/heptan ile yıkanır. Beyaz katınavayla vakum altında kurutulur ve böylece 2.48 g ((1R,2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(hidroksi)metil)siklobütil)metil asetat elde edilir.

10 ADIM 17: (S)-METİL 5-(((1S,2R)-2-ASETOKSİSİKLOBÜTİL)METİL)-6'-KLORO-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



((1R,2R)-2-Formilsiklobütil)metil asetat (Adım 16; 4.36 g, 27.9 mmol) çözeltisine ilave edilir (S)-metil 6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (5.0 g, 13.97 mmol) (Adım 12) DCM içinde yer alan (78 mL) ve AcOH (38.8 mL). Çözelti karışım ortam sıcaklığında 10 dakika boyunca ve bu işlemin ardından 0°C'ye soğutulur ve sodyum siyanoborohidrit (1.463 mL, 27.9 mmol) yavaşça 1 saat içinde ilave edilir. Karışım 0°C'de 10 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından yavaşça soğuk NaOH çözeltisi içine dökülür ve EtOAc ile ekstrakte edilir (120mL). Organik evre tuzlu su ile yıkanır, anhidrit Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilir. Tortu 220 g ISCO altı kolon üzerine aktarılır ve %0 ila %10 EtOAc/Heksan ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik 6.0 g nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir. m/z (ESI +ve iyon) 498.1 (M+H)⁺.

25 ADIM 18A: (S)-METİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-(HİDROKSİMETİL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



KOH (0.278 mL, 10.14 mmol) burada MeOH (99 mL) içinde yer alan (S)-metil 5-(((1R,2S)-2-(acetoksimetil)siklobütil)metil)-6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H

spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Adım 18; 1.530 g, 3.07 mmol)

- 5 çözeltisine ilave edilir. Karışım ortam sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından IN HCl ile pH = 7 değerine nötrlenir ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Sulu tortu EtOAc ile ekstrakte edilir (400 mL) ve organik ekstrakt tuzlu su ile yıkanır, anhidrit Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve kaba tıpa SiO₂ jel ile filtre edilir ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir. (1.354 g elde edilir. m/z (ESI, +ve iyon) 456.2 (M+H)⁺)

10

Alternatif olarak, (S)-metil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-(hidroksimetil)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat aşağıdaki gibi hazırlanabilir: DCM içinde yer alan (226 mL, 7 mL/g) (S)-6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-

- 15 oksobisiklo[2.2.1]heptan-1-il)metanesülfonik asit (1:1) (Adım 11) (32.22 g, 52.5 mmol) ve

((1R,2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(hidroksi)metil)siklobütil)metil asetat (Adım 17) (15.89 g, 57.7 mmol) ile birlikte sodyum triasetoksilborohidrit (13.90 g, 65.6 mmol) harcına 4 katı halinde 30 dakika içinde ilave edilir. İlave ((1R,2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(hidroksi)metil)siklobütil)metil asetat (2.89 g, 10.50 mmol) ve

- 20 sodyum triasetoksiborohidrit (2.78 g, 13.12 mmol) ilave edilir ve böylece reaksiyon

sonlandırılır (HPLC tahlili ile belirlenir). 80 mL H₂O bu işlemin ardından ilave edilir ve elde edilen nihai karışım 5 dakika boyunca çalkalanır. Katmanlar ayrıştırılır, organik evre 60 mL H₂O ve 20 mL tuzlu su ile yıkanır ve bu işlemin ardından azaltılmış basınç altında bir yağ olarak konsantre edilir. Tortu 50 mL MeOH ve 40 mL 5N NaOH içinde çözündürülür ve bu

- 25 işlemin ardından ortam sıcaklığında ilave edilir (eksotermik). Reaksiyonun tamamlanmasından

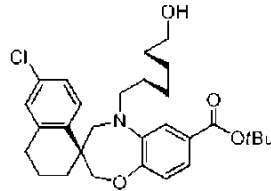
sonra (HPLC tahlili ile belirlenmiştir), reaksiyon karışımı 133 mL MTBE ve 35 mL 1.5 M sitrik asit arasında ayrıştırılır. Organik evre RBF içine aktarılır ve solvent MeCN'ye atmosferik damıtma ile aktarılır. Bu çözelti 62°C'de tohumlanır (harç meydana gelir), ortam sıcaklığında ulaşması sağlanır ve bu işlemin ardından gece boyunca dinendirilir. Harç 20.5°C'de sıkı gözlemler

- 30 renkli cam filtre ile filtre edilir ve filtre keki yıkanır ve bu işlemde 60 mL MeCN kullanılır ve bu

işlemin ardından vakumlu fırın içinde 40°C'de sabit bir ağırlığa kurutulur. Nihai kütle: 21.87g (HPLC ile ağırlık cinsinden %96.4).

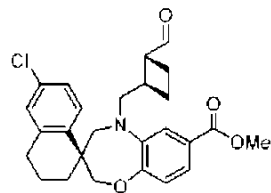
100 mL 3-boyunlu-RBF (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-(hidroksimetil)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (4.53 g, 1.0 eşdeğeri), MeOH (45 mL, 10 hac) ile doldurulur ve bu işlemin ardından SOCl₂ (11.28 mL, 1.0M in MeCN, 1.1 eşdeğeri) çözeltisi ilave edilir. N₂ atmosferi altında, seri 55°C'ye 5 ve 18 saat boyunca karıştırılır (veya > %99 dönüşüm HPLC ile belirlenene kadar). Reaksiyon karışımı bu işlemin ardından 20°C'ye 2 saat içinde soğutulur. Elde edilen nihai beyaz harç Hunig's bazına (3.94 mL, 2.2 eşdeğeri) ilave edilir ve 0.5 saat dinlendirildikten sonra, H₂O (9.0 mL, 2 V) anti çözelti olarak 1 saat içinde ilave edilir. Beyaz harç >2 saat boyunca dinlendirilir ve seri renkli cam filtre vasıtasıyla filtre edilir ve kek MeOH/H₂O (5:1 hacim cinsinden) (9.0 mL, 2V) ile yıkanır ve bu işlemin ardından MeOH/ H₂O (2:1 hacim cinsinden) (9.0 mL, 2V) ile yıkanır. Kek nitrojen altında vakum vasıtasıyla 12 saat boyunca ortam sıcaklığında kurutulur. Elde edilen ürün beyaz katı olarak elde edilir (4.36 g, %92 verim).

ADIM 18B: (S)-TERTBÜTİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-(HİDROKSİMETİL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



Nihai bileşik (S)-tertbutil 6'-kloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[ben-zo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Aramadde AA11A, adım 12B) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde AA11A, adım 18-19A için açıklanan prosedürler izlenir.

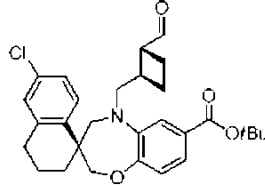
ADIM 19A: (S)-METİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-FORMİLSİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



N₂ ile atıf hale getirilmiş 1 L 3-boyunlu- RBF soğutulmuş (-70°C) DMSO (7.12 mL, 2.5

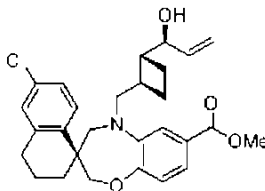
eşdeğeri) ve DCM (183 mL, 10 hac) çözeltisine oksalil klorür (26.1 mL, 1.0M DCM içinde yer alan, 1.3 eşdeğeri) sıcaklığın -70°C'nin altında tutulmasını sağlayacak bir hızla ilave edilir. Seri -70°C'nin 30 dakika boyunca dinlendirilir ve bu işlemin ardından DCM içinde yer alan (183 mL, 10 hac) hazırlanmış (S)-metil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-(hidroksimetil)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Adım 19A; 18.3 g, 1.0 eşdeğeri) çözeltisi sıcaklığın -70°C'nin altında tutulmasını sağlayacak bir hızla ilave edilir. Seri 1.5 saat dinlendirilir ve bu işlemin ardından Et₃N (22.4 mL, 4.0 eşdeğeri) sıcaklığın -70°C'nin altında tutulmasını sağlayacak bir hızla ilave edilir. 1 saat boyunca dinlendirildikten sonra, -20°C'ye soğutulur ve H₂O (366 mL, 20 hac) ilave edilir. Seri 20°C'de çalkalanır ve evreler ayrıştırılır. Birleştirilmiş organik katman 2 x 1N HCl (183 mL, 10 hac) ve tuzlu su (183 mL, 10 hac) ile yıkanır. Birleştirilmiş organik katman filtre edilir ve *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece (S)-metil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-formilsiklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (19.91 g, %94 verim, ağacından % olarak düzeltilmiştir) bakır rengi köpük olarak elde edilir.

ADIM 19B: (S)-TERTBÜTİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-FORMİLSİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



20 Nihai bileşik (S)-tertbutil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-(hidroksimetil)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Aramadde AA 11A, Adım 19B) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde AA11A, adım 20A için açıklanan prosedürler izlenir.

25 ADIM 20: (S)-METİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİYALİL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



Fırında kurutulmuş 3-boyunlu-RBF basıncı eşitleyici ilave etme hunisi ve manyetik karıştırıcı çubuk ile donatılmış olup ortam sıcaklığında argon gazı ile arındırılarak soğutulur. Şişe (1*R*,2*S*)-2-morfolino-1-fenilpropan-1-ol ile doldurulur (40.2 g, 182 mmol; Brubaker, J.D.; Myers, A.G. Org. Lett. 2007, 9, 3523-3525 literatürüne uygun olarak hazırlanmıştır) ve bu işlem pozitif argon basıncında karşıyapılır. İlave etme hunisi toluen (450 mL) ile doldurulur ve bu reaktör içine dökülür. Çözelti etileneglikol-CO₂ banyosu (~ -12°C) içinde soğutulur ve bütillityum çözeltisi (2.5 M heksan içinde, 72.6 mL, 182 mmol) ile uygulamaya alınır ve bu işlemde çözeltinin içine yavaşça ilave edilen bir çökelti elde etmek için beyaz bir katı kullanılır ve bu 30 dakika karıştırılır. Divinil çinko çözeltisi (605 mL, 182 mmol; Brubaker, J.D.; Myers, A.G. veya g. Lett. 2007, 9, 3523-3525 literatürüne uygun olarak hazırlanır). Divinil çinko çözeltisinin konsantrasyonu iyodüre karşı titrasyon yapılması ile belirlenir (Krasovskiy, A.; Knochel, P. Synthesis 2006, 890-891; genel olarak konsantrasyon ~0.25M) ve çözelti 1 saat boyunca soğuk banyo içinde karıştırılarak dinlendirilir; dahili sıcaklık -15°C'dir. (S)-metil 6'-kloro-5-(((1*R*,2*R*)-2-formilsiklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[*b*][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Adım 20A; 48.5 g, 107 mmol) (üç kere toluen ile eşkaynar yapılır) toluen içinde yer alan çözelti (200 mL, 150 mL + 2 x 25 mL kanula/şişe durulama) Kanula (16 G) vasıtasıyla ~ 20 dakika içinde ilave edilir. Dahili sıcaklık -10°C'ye yükseltilir. Karışım 90 dakika karıştırılır ve bu esnada dahili reaksiyon sıcaklığı 5°C'nin altında tutulur. İlave etme hunisi ağzından %30 sulu sitrik asit (450 mL) ile doldurulur ve bu işlemin ardından reaksiyon, çözeltinin reaksiyon karışımına ilave edilmesi ile sonatır. Reaktör banyodan çıkarılır ve ortam sıcaklığında karıştırılır. Çözelti ayrıştırılarak bir huni içine aktarılır ve şişe toluen ve %30 sulu sitrik asit (her biri 50 mL) ile durulanır. Katmanlar birleştirilir bu işlemin ardından ayrıştırılır. Birleştirilmiş veya organik katman H₂O (250 mL) ile yıkanır ve bu işlemin ardından tuzlu su (250 mL) ile yıkanır ve son olarak MgSO₄ ile kurutulur. Çözelti filtre edilir ve konsantre edilerek sarı bir yağ elde edilir (~90 g vakum sonrasında gece boyunca, 20:1 dr). TBu 3 seriye bölünür ve kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve %10 ila 20 EtOAc/Heks 1.5kg SiO₂ elde edilir ve böylece (S)-metil-6'-kloro-5-(((1*R*,2*R*)-2-((S)-1-hidroksiallil)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[*b*][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (43.3 g, %84) sağlanır. Sulu katman ve yıkananlar buz/H₂O banyosu içine yerleştirilir ve pH > 13 değerine 8N sulu NaOH ilave edilmesi ile ayarlanır. Bu çözelti bu işlemin ardından toluen (3 x 250 mL) ile ekstrakte edilir. Birleştirilen veya organik ekstraktlar H₂O (250 mL) ve tuzlu su (250 mL) ile yıkanır ve bu işlemin ardından MgSO₄ ile kurutulur. Çözelti filtre edilir ve konsantre edilerek ligand >%95 verimde tekrar sağlanır.

ADIM 21: (S)-6'-KLORO-5-(((1*R*,2*R*)-2-((S)-1-HİDROKSİALİL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-

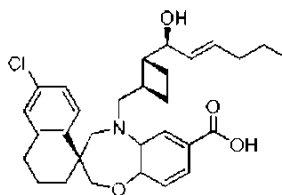
TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT

THF (18 mL), MeOH (6.00 mL) ve H₂O (6.00 mL) karışımında yer alan (S)-metil 6'-kloro-5-
5 (((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksiallil)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-
spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Adım 21; 4.59 g, 9.52 mmol)
çözeltisine LiOH·H₂O (0.799 g, 19.05 mmol) ilave edilir ve reaksiyon 50°C'de 4 saat boyunca
karıştırılır. Reaksiyon karışımı 15 mL'ye konsantre edilir, 0°C'ye soğutulur ve 2N HCl ile pH
= 3 değerine konsantre edilir. Elde edilen nihai yapışkan yağ 20 mL H₂O ve 50 mL EtOAc ile
10 seyreltilir ve berrak iki katmanlı bir karışım elde edilir. Daha fazla EtOAc (ca. 200mL) ilave
edilir ve birleştirilmiş veya organik katman ayrıştırılır, tuzlu su ile yıkanır, MgSO₄ ile kurutulur,
filtre edilir ve azaltılarak basınç altında konsantre edilir. Ham materyal bir kolon üzerine
yüklenir (220 g) ve EtOAc ile heksan içinde saflaştırılır ve bu işlemde gradyan kullanılır 0-2.5
dakika %0 EtOAc, 2.5 m-6 m %0-20 EtOAc, 6m-35m %20-60 EtOAc, 35m-40 m %70 EtOAc
15 ve böylece (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksiallil)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-
2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (4.22 g, 9.02 mmol,
%95 verim) beyaz katı olarak elde edilir.

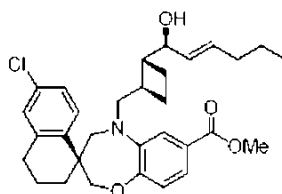
Aramadde AA12A

20

(S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HİDROKSİHEKS-2-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-
TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK
ASİT

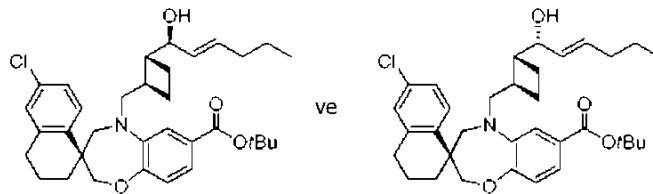


25 ADIM 1A: (S)-METİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HİDROKSİHEKS-2-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



Argon atmosferi altında, kuru 3-boyunlu-RBF kuru Heks (27 mL) ile doldurulur ve 0°C'ye soğutulur. Bu çözeltiye boran-metil sülfid kompleksi (3.29 mL, 34.6 mmol) ve sikloheksen (7.01 mL, 69.3 mmol) ilave edilir ve karıştırılır. 0°C'de 2 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen nihai beyaz süspansiyon 1-pentin (3.41 mL, 34.6 mmol) ilave edilir ve karıştırılır. Ortam sıcaklığında 0.5 saat karıştırılır. Karıştırma bu işlemin ardından -78°C'ye soğutulur ve Heks (32.3 mL, 32.3 mmol) içinde yer alan dietilçinko, 1.0 M çözeltisi ilave edilir. Karıştırma ilave edildikten sonra 0°C'ye 3 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından tekrar -78°C'ye soğutulur. Bu çözelti A olarak isimlendirilir. Aynı bir şişe heksan içinde (50.9 mL) ve toluen (16.97 mL) içinde yer alan ((S)-metil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-formilsiklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Aramadde AA11A, adımı 20A, 5.24g, 11.54 mmol) ve (2S)-3-ekso-(morfolino) izoborneal (0.486 g, 2.032 mmol) karıştırma ile doldurulur. Karıştırma ortam sıcaklığında tüm katılar çözülünceye kadar karıştırılır ve bu işlemin ardından 0°C'ye soğutulur. Argon atmosferi altında 54 mL çözeltisi A 1.6 saat içinde şırınga vasıtasıyla yavaşça ilave edilir. 5 dakika boyunca 0°C'de karıştırıldıktan sonra, karıştırma doymuş NH₄Cl çözeltisi (70 mL) ile 1:1 H₂O (30 mL) ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir (3 x 270 mL), tuzlu su ile yıkanır, anhidrit Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilir. Tortu 330g ISCO altı kolon üzerine yüklenir ve %0 ila %5 EtOAc/Heks ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik 3.8 g beyaz katı olarak elde edilir. m/z (ESI, +ve iyon) 524.1 (M+H)⁺.

ADIM 1B: (S)-TERTBÜTİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HİDROKSİHEKS-2-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT ve (S)-TERTBÜTİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((R,E)-1-HİDROKSİHEKS-2-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



Nihai bileşik (S)-tert-bütil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-formilsiklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (3.19 g, Aramadde AA11A, adımı 20B) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde AA12A, adımı 1A için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal SiO₂ tıkaç üzerine yüklenir ve 330 g ISCO altı kolon üzerinde saflaştırılır ve heptan içinde %0 ila 15 EtOAc ile 45 dakikada ayrıştırılır ve böylece (S)-tert-bütil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-

tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (2.36 g) elde edilir. Tekrar ayrıştırma neticesinde (S)-tert-bütil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((R,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (0.45 g) elde edilir.

- 5 ADIM 2: (S)-6'-Kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HİDROKSİHEKS-2-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TET-ÜRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT

- 10 MeOH (98 mL) ve THF (98 mL) (birkaç damla H₂O ile) (S)-metil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tet-rahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Aramadde AA12A, adım A; 4.6 g, 8.78 mmol) ve LiOH·H₂O (3.68 g, 88 mmol) karışım 50°C'de gece boyunca karıştırılır. Solvent çıkarılır ve tortu IN HCl ile asitleştirilir ve pH 2-3 değeri elde edilir. Karışım EtOAc ile ekstrakte edilir (80 mL x 3) ve birleştirilmiş veya organik katman tuzlu su (10 mL) ile yıkanır. anhidrit MgSO₄ üzerinde kurutulur ve azaltılır. basıncı altında konsantre edilir ve böylece (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (4.25 g, 8.34 mmol, %95 verim).

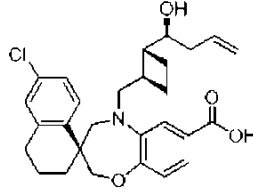
Alternatif olarak, nihai bileşik aşağıdaki gibi sentezlenebilir:

- 20 (S)-tert-bütil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Aramadde AA12A, adım 1B, birinci ayrıştırıcı zomer, 4.50 g 7.95 mmol) ve LiOH·H₂O (1.66 g, 39.7 mmol) karışımına dioksan/MeOH (1:1) (159 mL) solvent ilave edilir. Karışım 65°C'ye ısıtılır ve gece boyunca karıştırılır. Karışım bu işlemin ardından H₂O ile seyreltilir ve 1.0 N HCl ile asitleştirilir (pH~4). Organik solventler azaltılır. basıncı altında buharlaştırılır ve tortuya H₂O ilave edilir. Sulu karışım bu işlemin ardından EtOAc ile 3 kere ekstrakte edilir ve birleştirilen organik ekstrakt konsantre edilir. Tortu 120 g SiO₂ jel kolon üzerinde saflaştırılır ve EtOAc heksan içinde %0-70 gradyan ile ayrıştırılır ve böylece (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (3.80 g, 7.45 mmol, %94 verim) olarak elde edilir.

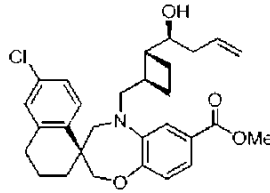
Aramadde AA13A

- 35 (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-

TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK
ASİT



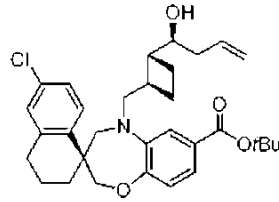
ADIM 1A: (S)-METİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-İL)
5 SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-
3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK



Firında kurutulmuş 200-mL şişe Et₂O (73 mL) içinde yer alan (1R,2R)-N-metil-1-fenil-1-(((1
S,5S,10R)-10-(tri-metilsilil)-9-borabisisiklo[3.3.2]decan-9-il)oksi)propan-2-amin (5.40 g, 14.54
10 mmol) süspansiyonu ile argon altında doldurulur ve -78°C'ye soğutulur ve allylmagnezyum
bromür (13.22 mL, 13.22 mmol) çözeltisi ile damla şeklinde uygulamaya alınır. Karışımın
ortam sıcaklığında 50 dakika karıştırılır ve 1 saat boyunca karıştırılır. Çözelti (~ 0.17 M; çözelti A)
ve bu işlemin ardından tekrar -78°C'ye soğutulur.

15 Ayrı 200 mL bir şişe Et₂O (22.03 mL) içinde yer alan ((S)-metil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-
formilsiklobütül)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-
7-karboksilat (Aramadde AA11A, adım 20A, 2.0 g, 4.41 mmol) ile argon altında doldurulur ve
-78°C'ye soğutulur. Bu çözeltiye 40 mL yarıda bahsi geçen çözelti A ilave edilir ve elde
edilen nihai karışım -78°C'de 40 dakika karıştırılır. 4-metilmorfolin 4-oksit (3.10 g, 26.4
20 mmol) ve bu işlemin ardından ilave edilir ve karışım 10 dakika boyunca ortam sıcaklığında
karıştırılır. Metanol (10 mL) ilave edilir ve volatil veya organikler azaltılarak basınç
altında ortam sıcaklığında buharlaştırılır. İlave metanol (100 mL) ilave edilir ve ortam
sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır. Karışım konsantre edilir. Tortu EtOAc ile
seyreltilir (450 mL), IN HCl (15 mL), Na₂CO₃ çözeltisi (10 mL) ve tuzlu su (6 mL) ile yıkanır
25 anhidrit Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilir. Tortu 220g ISCO altı kolon üzerine
yüklenir ve %0 ila %5 EtOAc/Heks il ayrıştırılır ve böylece 1.88 g nihai bileşik beyaz katı
olarak elde edilir. m/z (ESI, +ve iyon) 496.0 (M+H)⁺.

ADIM 1B: (S)-TERTBÜTİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4] OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



- 5 Nihai bileşik (S)-tert-bütül 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-formilsiklobütül)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Aramadde AA11A, adımı 20B; 3.0 g) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde AA13A, adımı 1A için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal 220 g SiO₂ jel kolon üzerinde saflaştırılır ve %5 EtOAc ile heksan içinde 60 dakikada ayrıştırılır ve böylece (S)-tert-bütül 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütül)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (2.19 g) elde edilir.

ADIM 2: (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT

MeOH (34 mL) ve THF (50 mL) içinde yer alan (S)-metil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütül)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Aramadde AA13A, adımı 1A; 1.88 g, 3.79 mmol) ve LiOH çözeltisi (1M) (34.1 mL, 34.1 mmol) karışımı 65°C'de 50 dakika boyunca karıştırılır. Ortam sıcaklığına soğutulduktan sonra, karışım IN HCl ile pH 2 ila 3 değerine asitleştirilir, EtOAc ile ekstrakte edilir (350 mL), anhidrit Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilir ve böylece 1.82 g nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir. m/z (ESI, +ve iyon) 482.0 (M+H)⁺.

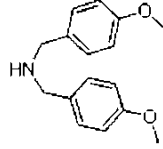
Alternatif olarak, nihai bileşik aşağıdaki gibi sentezlenebilir:

- 25 DCM içinde yer alan (3.717 mL) (S)-tert-bütül 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütül)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Aramadde AA13A, adımı 1B; 250 mg, 0.465 mmol) çözeltisine ortam sıcaklığında, TFA (0.929 mL) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 4 saat boyunca karıştırılır. Ham reaksiyon karışımı bu işlemin ardından konsantre edilir, tortu EtOAc içine alınır, NaHCO₃ ile bir kez yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve konsantre edilir ve böylece beyaz bir köpük elde edilir. Ham materyal ilave saflaştırma işlemine gerek kalmadan bu şekliyle

kullanılır.

Aramadde EE11

5 N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)AMİN

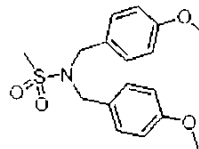


Toluen içinde yer alan (0.8 L) 4-metoksibenzaldehit (Spectrochem; 100 g, 734.5 mmol) ve 4-metoksibenzil amin (G.L.R.; 100 g, 734.5 mmol) çözeltisi 130°C'de reflaks edilir ve bu işlemde Dean-Stark aparatı 6 saat kullanılır. Reaksiyon TLC vasıfıyla izlenir ve işlem tamamlandığında, artan solvent azaltılarak basınç altında çıkarılır ve tortu metanol içinde çözündürülür (0.8 L). Elde edilen nihai çözelti 0°C'ye soğutulur ve sodyum borohidrit (36.12 g, 954.8 mmol) katmanlar halinde ilave edilir. Eksiksiz ilave etme işleminden sonra, reaksiyon karışımı 3 saat boyunca ortam sıcaklığında karıştırılır. Metanol çıkarılır ve tortu H₂O (1.0 L) ve EtOAc (2.0 L) ile seyreltilir. Katmanlar ayrıştırılır ve sulu katman EtOAc ile ekstrakte edilir (2 x 1.0 L). Birleştirilmiş veya organik katman H₂O, tuzlu su ile yıkanır ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulur. Solvent azaltılarak basınç altında çıkarılır ve elde edilen ham materyal SiO₂ jel üzerinde kolon kromatografi vasıfıyla saflaştırılır (100-200 meş ebatlı) ve %100 Heks ile %25 EtOAc gradyanı ile heksan içinde ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik (160 g, %84.6) renksiz opak bir sıvı olarak elde edilir.

20

Aramadde EE12

N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)METANESÜLFONAMİT



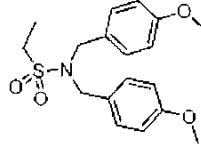
25 Anhidrit 2-bütanon (175 mL) içinde yer alan metanesülfonamit (Sigma-Aldrich, 5 g, 52.6 mmol), p-metoksibenzil klorür (14.98 mL, 110 mmol), K₂CO₃ anhidrit (36.3 g, 263 mmol) ve potasyum iyodür (0.873 g, 5.26 mmol) karışımı gece boyunca reflaks edilir (75°C). Reaksiyon TLC vasıfıyla izlenir ve LC/MS ve işlem tamamlandığında, karışım ortam sıcaklığında soğutulur, filtre edilir, Et₂O ile yıkanır ve konsantre edilir. Ham materyal (17.54 g, 52.3 mmol,

%99 verim) ilave saflaştırma işlemine gerek kalmadan kullanılır. MS (ESI, pozitif iyon) m/z: 358.1 (M+Na).

Aramadde EE13

5

N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)ETANSÜLFONAMİT

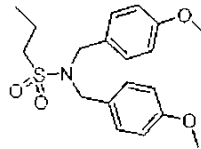


DCM içinde yer alan (2.5 L) N,N-bis(4-metoksibenzil)amin (Aramadde EE11; 200 g, 775.19 mmol) çözeltisine Et₃N (336.17 mL, 2325.5 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutulur. Etanesülfonil klorür (95 mL, 1007.75 mmol) damla şeklinde ilave edilir ve bu işlemi müteakiben DMAP (19.0 g, 155.03 mmol) elde edilir. Elde edilen nihai reaksiyon karışımı ortam sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon TLC vasıfıyla izlenir ve işlem tamamlandığında, karışım H₂O ile seyreltilir ve katmanlar ayrıştırılır ve sulu evre DCM ile ekstrakte edilir (3 x 1.5 L). Birleştirilmiş veya organik katman H₂O, tuzlu su ile yıkanır ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulur. Solvent azaltır ve basınç altında çıkarılır ve böylece ham materyal which SiO₂ jel üzerinde kolon kromatografi vasıfıyla saflaştırılır (100-200 meş), heksan içinde %0-12 EtOAc gradyan ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik (145 g, %53.4) beyaz kabarcıklı katılar olarak elde edilir.

20

Aramadde EE14

N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)PROPANSÜLFONAMİT



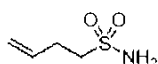
DCM içinde yer alan (4.0 L) N,N-bis(4-metoksibenzil)amin (Aramadde EE11; 405 g, 1569.7 mmol) çözeltisine Et₃N (681.0 mL, 4709.3 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutulur. Propanesülfonil klorür (231 mL, 2040.6 mmol) damla şeklinde ilave edilir ve bu işlemi müteakiben DMAP (38.3 g, 313.9 mmol) ilave edilir. Elde edilen nihai karışım ortam sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon TLC vasıfıyla izlenir ve işlem tamamlandığında, karışım 2.0 L H₂O ile seyreltilir, katmanlar ayrıştırılır ve sulu evre DCM ile

30

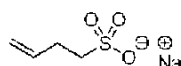
ekstrakte edilir (3 x 2.0 L). Birleştirilmiş veya organik katman H₂O, tuzlu su ile yıkanır ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulur. Solvent azaltılır, basınç altında çıkarılır ve böylece ham materyal SiO₂ jel üzerinde kolon kromatografi vasıfıyla saflaştırılır (100-200 meş), heksan içinde %0-12 EtOAc gradyan ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik (300 g, %52.44) beyaz kabarcık bir katı olarak elde edilir.

Aramadde EE15

BÜT-3-en- 1 -SÜLFONAMİT



ADIM 1: SODYUM BÜT-3-EN-1-SÜLFONAT



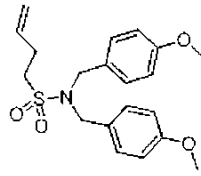
H₂O (20 mL) içinde yer alan 4-bromo-1-büten (LLBChem, 3.01 mL, 29.6 mmol) ve sodyum sülfid (4.11 g, 32.6 mmol) karışımı 110°C'de gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon TLC vasıfıyla izlenir ve işlem tamamlandığında, H₂O azaltılır, basınç altında çıkarılır ve tortu aseton ile öğütülür. Elde edilen katı filtre edilir ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir (4.53 g) ve bu bir sonraki adımda bu şekilde kullanılır.

ADIM 2: BÜT-3-EN-1-SÜLFONAMİT

Sodyum büt-3-en-1-sülfonat (4.50 g, 28.5 mmol) ve fosforlu oksiklorür (70 mL) karışımı 135°C'de 7 saat boyunca karıştırılır. Fosforlu oksiklorür ve bu işlemin ardından azaltılır, basınç altında çıkarılır ve böylece beyaz katı içeren koyu bir tortu elde edilir. Bu tortu MeCN (20 mL) ile seyreltilir ve bu işlemin ardından çöktürmeyi sağlamak için filtre edilir. Filtre 0°C'de soğutulur ve amonyak çözeltisi (%30 sulu) (30 mL) ile damla şeklinde uygulamaya alınır. Eksiksiz ilave etme işleminden sonra, reaksiyon 0 °C'de 30 dakika boyunca karıştırılır. Karışım EtOAc ile seyreltilir (300 mL), tuzlu su ile yıkanır ve anhidrit Na₂SO₄ üzerinde kurutulur. Solvent azaltılır, basınç altında çıkarılır ve tortu SiO₂ jel üzerinde kolon kromatografi vasıfıyla saflaştırılır (100-200 meş; 1:1 EtOAc/Heks) ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir (1.55 g verim: %40). MS (ESI, pozitif iyon) m/z: 117.1 (M+1).

Aramadde EE16

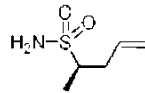
N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)BÜT-3-en-1-SÜLFONAMİT



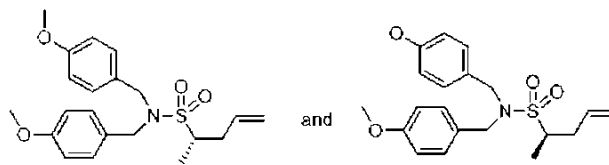
5 Anhidrit 2-bütanon (55.5 mL) içinde yer alan büt-3-en-1-sülfonamit (Aramadde EE15; 1.5 g, 11.10 mmol), p-metoksibenzil klorür (3.76 mL, 27.7 mmol), K₂CO₃ anhidrit (7.67 g, 55.5 mmol) ve sodyum iyodür (0.166 g, 1.110 mmol) karışımı gece boyunca reflaks edilir (75°C). Reaksiyon TLC vasıfıyla izlenir ve LC/MS ve işlem tamamlandıgında, karışım ortam sıcaklığında soğutulur, filtre edilir ve konsantre edilir. Ham materyal SiO₂ jel üzerine aktarılır ve kromatografi vasıfıyla SiO₂ jel (100-200 meş) ile saflaştırılır, heksan içinde %0 ila 30 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik (4.10 g, 10.92 mmol, %98 verim) renksiz yağ olarak elde edilir. MS (ESI, pozitif iyon) m/z: 376.2 (M+1).

Aramadde EE17

(R)-PENT-4-en-2-SÜLFONAMİT



ADIM 1: (S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)PENT-4-EN-2-SÜLFONAMİT ve (R)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)PENT-4-EN-2-SÜLFONAMİT



20 N,N-bis(4-metoksibenzil)büt-3-en-1-sülfonamit (Aramadde EE16; 50.0 g, 133.2 mmol) toluen ile eşkaynar hale getirilir ve vakum altında 1 saat boyunca kurutulur. THF (890 mL) ilave edilir ve karışım -78°C'ye soğutulur. Bütil lityum (2.5 M Heksan içinde, 63.9 mL, 159.9 mmol) ve bu işlemin ardından ilave edilir ve reaksiyon karışımı -78°C'de 1 saat boyunca karıştırılır. Bu aniyon çözeltisi THF içinde yer alan (300 mL) MeI (16.8 mL, 266.5 mmol) çözeltisine yavaşça ilave edilir ve -78°C'ye soğutulur. Elde edilen nihai reaksiyon karışımına ilave 15 dakika -78°C'de karıştırılır. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC vasıfıyla izlenir) karışım doymuş NH₄Cl çözeltisi ile satırılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir ve böylece

ham materyal elde edilir ki bu SiO₂ jel üzerinde kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve heksan içinde %5-10 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik rasemik karışım (22.0 g) yarıkatı formda elde edilir. SFC ile enantiyomerlerin ayrılması (Kolon: Chiralpak® AD-H, 50 X 250 mm, 5 µm; Mobil Evre A: CO₂; Mobil Evre B: etanol; İzokratik: CO₂ geri dönüştürücü ile %40 B; Akış hızı 200 g/dakika; Yükleme: yukarıdaki gibi hazırlanan 2.0 mL numune (~100 mg); Algılama: UV @ 230 nm; Döngü Süresi: 5 dakika; Toplam Ayrıştırma Süresi: 10 dakika; Alet: Thar 350 (Lakers)) sağlanan (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)pent-4-en-2-sülfonamit birinci ayrıştırılabilir izomer olarak (İşlenme süresi: 2.22 dakika) ve (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)pent-4-en-2-sülfonamit ikinci ayrıştırılabilir izomer olarak (İşlenme süresi: 2.57 dakika).

10

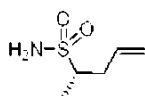
ADIM 2: (R)-PENT-4-EN-2-SÜLFONAMİT

DCM içinde yer alan (2.8 mL) (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)pent-4-en-2-sülfonamit (Aramadde EE17, adım 1, ikinci ayrıştırılabilir izomer; 221 mg, 0.567 mmol) çözeltisine, triflorasetik asit (1.7 mL, 22.70 mmol) damla şeklinde ilave edilir (berrak çözelti çok hızlı bir şekilde koyulaşır). 7 saat boyunca karıştırıldıktan sonra (%30 TLC EtOAc/Heks başlangıç materyalinin tamamen kaybolduğunu gösterir) karışım EtOAc ile seyreltilir, doymuş NaHCO₃ ile yıkanır, geri EtOAc ile ekstrakte edilir, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilir. Ham materyal kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (12 g ISCO altı kolon; %0-40 EtOAc Heks) ve böylece (R)-pent-4-en-2-sülfonamit (70 mg, 0.469 mmol, %83 verim) elde edilir.

20

Aramadde EE172

(S)-PENT-4-EN-2-SÜLFONAMİT



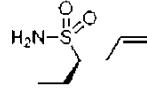
25

Bu aramadde (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)pent-4-en-2-sülfonamit (Aramadde EE17, adım 1, birinci ayrıştırılabilir izomer) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde EE17, adım 2 için açıklanan prosedür kullanılır.

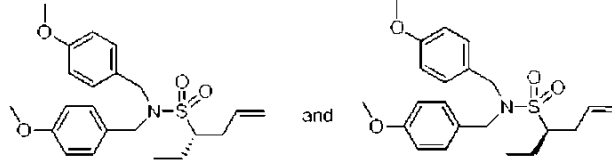
30

Aramadde EE18

(R)-HEKS-5-EN-3-SÜLFONAMİT



ADIM 1: (S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)HEKS-5-EN-3-SÜLFONAMİT ve (R)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)HEKS-5-EN-3-SÜLFONAMİT



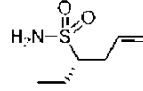
- 5 N,N-bis(4-metoksibenzil)büt-3-en-1-sülfonamit (Aramadde EE16; 40.0 g, 106.6 mmol) toluen içinde vakum altında 2 saat boyunca eşkaynar hale getirilir. THF (700 mL) argon atmosferi altında ilave edilir ve reaksiyon karışımı -78°C'ye soğutulur. Bütil lityum (2.5 M heksan içinde; 71.6 mL, 127.9 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı -78°C'de 1 saat boyunca karıştırılır. Bu aniyon çözeltisi THF içinde yer alan (40 mL) etil iyodür (36.44 mL, 340.1 mmol)
- 10 çözeltisine yavaşça ilave edilir ve -78°C'ye soğutulur. Elde edilen nihai reaksiyon karışımı ve bu işlemin ardından doymuş NH₄Cl çözeltisi ile satürat ortam sıcaklığına ulaşması sağlanır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir ve böylece ham materyal elde edilir ve SiO₂ jel üzerinde kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve heksan içinde %5-10 EtOAc ile
- 15 ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik rasemik karışım (24 g) olarak yarıkatı halde elde edilir. MS (ESI, pozitif iyon) m/z; 404.03 (M+1). SFC ile enantiyomerler ayrıştırılır (Numune hazırlama: 14.4 g/200 mL (72 mg/mL) Me-OH:DCM (3:1) içinde numune çözeltisi; Kolon: Chiralpak® AD-H, 30 X 250 mm, 5 mm; Mobil Evre A: CO₂; Mobil Evre B: MeOH (20mM NH₃); İzokratik: %50 B, Akış hızı: 100 mL/dakika; Çıkış Basıncı: 100 bar; Yükleme: 1.0 mL numune çözeltisi ;
- 20 yukarıdaki gibi hazırlanır (72 mg); Algılama: UV @ 227 nm; Döngü Süresi: 8 dakika; Toplam Ayrıştırma Süresi: 17 dakika; Alet: Thar 350 SFC) (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)heks-5-en-3-sülfonamit birinci ayrıştırıcı izomer olarak ve (R)-N,N-bis(4-metoksi-benzil)heks-5-en-3-sülfonamit ikinci ayrıştırıcı izomer olarak sağlar.

25 ADIM 2: (R)-HEKS-5-EN-3-SÜLFONAMİT

Bu aramadde (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)heks-5-en-3-sülfonamit (Aramadde EE18, adım 1, ikinci ayrıştırıcı izomer) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde EE17, adım 2 için açılan prosedür kullanılır.

Aramadde EE182

(S)-HEKS-5-en-3-SÜLFONAMİT

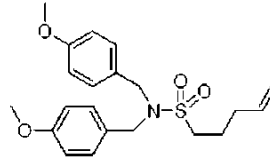


- 5 Bu aramadde (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)heks-5-en-3-sülfonamit (Aramadde EE18, adım 1, birinci ayrıştırıcı izomer) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde EE17, adım 2 için açıklanan prosedür kullanılır.

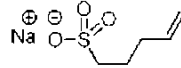
Aramadde EE19

10

N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)PENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT

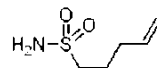


ADIM 1: SODYUM PENT-4-EN-1-SÜLFONAT



- 15 Mekanik bir karıştırıcı, N₂ gaz girişi, yoğunlaştırıcı ve sıcaklık probu ile donatılmış 3L 3-boyunlu-RBF içine 5-bromo-1-PENTEN (Sigma Aldrich, 200 g, 1342 mmol), sodyum sülfat (Strem Chemicals; 186 g, 1476 mmol) ve H₂O (400 mL) ilave edilir. Karıştırma 4 saat reflaksa yapılır (100°C'ye ayarlanmıştır ve 93-94°C'de reflaks edilir); alikot NMR >%95 dönüşüm olduğunu gösterir. Karıştırma konsantre edilir ve aseton ile eşkaynar hale getirilir ve böylece
- 20 H₂O çıkarılır. Ham katı aseton ile yıkanır ve filtre edilir ve böylece sodyum pent-4-en-1-sülfonat (350 g, 2033 mmol) elde edilir.

ADIM 2: PENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT



25

3L 3-boyunlu-RBF mekanik bir karıştırıcı, N₂ gaz girişi, yoğunlaştırıcı ve sıcaklık probu ile donatılmış olup buna sodyum pent-4-en-1-sülfonat (100 g, 581mmol) (~150 g ham materyal, adım 1) ve fosforlu oksiklorür (Sigma Aldrich; 532 mL, 5808 mmol) ilave edilir. Karıştırma 90°C'ye 18 saat boyunca yapılır ve sonra reaksiyon filtre edilir ve katı MeCN ile

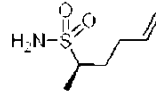
Organik çözelti konsantre edilir ve MeCN ile eşkaynar hale getirilip POCl₃ çözüldü ve böylece 85 g pent-4-en-1-sülfonil klorür aramadde elde edilir. Bu materyal (300 mL MeCN içinde yer alan çözelti) 1L 3-boyunlu-RBF üzerine yüklenir ki bu mekanik bir karıştırıcı, N₂ gaz girişi, yoğunlaştırıcı ve bir sıcaklık probu ile donatılmıştır. Reaksiyon 0-5°C'ye soğutulur ve NH₄OH (Sigma Aldrich; %28 NH₃; 404 mL, 2904 mmol) 30 dakika içinde yavaşça ilave edilir. Reaksiyon 0-5°C'de 1 saat boyunca karıştırılır, sonra EtOAc (300mL) ilave edilir ve karıştırılır. EtOAc ile ekstrakte edilir ve konsantre edilir ve böylece pent-4-en-1-sülfonamit (50 g, 335 mmol, % 57.7 verim) kahverengi yağ olarak elde edilir.

ADIM 3: N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)PENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT

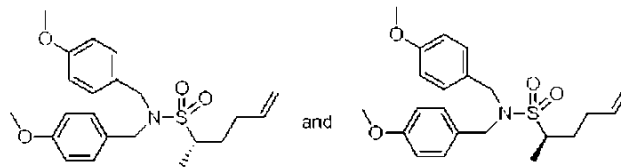
Nihai bileşik pent-4-en-1-sülfonamit (4.5 g, 30.2 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde EE16 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyalin saflaştırılması ile N,N-bis(4-metoksibenzil)pent-4-en-1-sülfonamit (11.4 g, 29.3 mmol, %97 verim) renksiz yağ olarak elde edilir.

Aramadde EE20

(R)-HEKS-5 -en-2-SÜLFONAMİT



ADIM 1: (S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)HEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT ve (R)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)HEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT



THF içinde yer alan (1.4 L, THF argon ile 15 dakika boyunca arındırıldı ve sonra bu işlemde kullanıldı) N,N-bis(4-metoksibenzil)etanesülfonamit (Aramadde EE13; 140.0 g, 400.64 mmol) çözeltisi -78°C'ye soğutulur ve bütillityum çözeltisi (2.6 M heksan içinde, 200.0 mL, 520.83 mmol) damla şeklinde ilave edilir. Elde edilen nihai çözelti -78°C'de 10 dakika boyunca karıştırıldı ve 4-bromo-1-büten (73.2 mL, 721.15 mmol) 2 dakika içinde ilave edilir. 5 dakika sonra, reaksiyonun ortam sıcaklığına ulaşması sağlandı ve 1 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon TLC vasıtasıyla izlenir ve işlem tamamlandıktan sonra, karıştırılmış doymuş NH₄Cl çözeltisi

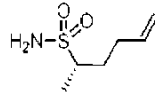
(400 mL) ile karıştırılır ve elde edilen nihai sulu katman EtOAc ile ekstrakte edilir (2 x 1.0 L). Birleştirilmiş veya organik katman tuzlu su ile yıkanılır ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulur. Solvent azaltılarak basıncı altında çıkarılır ve böylece ham materyal elde edilir ve bu kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (SiO₂ jel 100-200 meş) ve gradyan %0-4 aseton ile ayrıştırılır (Heksan içinde) ve böylece nihai bileşik (rasemik karışım, 80.0 g, %49.5) renksiz koyu bir yağ olarak elde edilir. MS (ESI, pozitif iyon) m/z: 404.25 (M+1). SFC ile enantiyomerlerin ayrıştırılması (Numune hazırlama: 75 g/1.5 L (50 mg/mL) MeOH içinde numune çözeltisi; Kolon: Chiralpak® IF, 21 X 250 mm, 5 mm; Mobil Evre A: CO₂; Mobil Evre B: MeOH(%0.2 DEA); İzokratik: %40 B; Akış hızı: 80 mL/dakika; Çıkış Basıncı: 100 bar; Yükleme: 3.0 mL numune çözeltisi yukarıdaki gibi hazırlanmıştır (150 mg); Algılama: UV @ 225 nm; Döngü Süresi: 3.9 dakika; Toplam Ayrıştırma Süresi: 6 dakika; Alet: Thar 80 SFC) (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)heks-5-en-2-sülfonamit birinci ayrıştırılacak izomer olarak ve (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)heks-5-en-2-sülfonamit ikinci ayrıştırılacak izomer olarak sağlanır

ADIM 2: (R)-HEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT

Nihai bileşik (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)heks-5-en-2-sülfonamit (Aramadde EE20, adım 1, ikinci ayrıştırılacak izomer) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde EE17, adım 2 için açılan prosedür kullanılır

Aramadde EE202

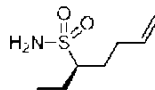
(S)-HEKS-5-en-2-SÜLFONAMİT



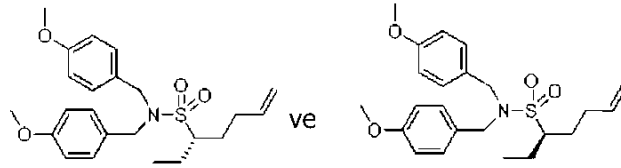
Nihai bileşik (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)heks-5-en-2-sülfonamit (Aramadde EE20, adım 1, birinci ayrıştırılacak izomer) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde EE17, adım 2 için açılan prosedür kullanılır

Aramadde EE21

(R)-HEPT-6-en-3-SÜLFONAMİT



ADIM 1: (S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)HEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT ve (R)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)HEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT



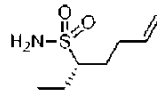
Nihai bileşik N,N-bis(4-metoksibenzil)propanesülfonamit'ten (Aramadde EE14) sentezlenir ve bu işlemde Aramadde AA20, adım 1'in açıklanan prosedür kullanılarak SFC ile enantiyomerlerin ayrıştırılması (Numune hazırlama: 40.55g/170mL (238.5 mg/mL) MeOH içinde numune çözeltisi; Kolon: Chiralpak® AD-H, 50 X 150 mm, 5 µm; Mobil Evre A: CO₂; Mobil Evre B: MeOH (20mM NH₃); İzokratik: %50 B; Akış hızı 190 mL/dakika; Çıkış Basıncı 100 bar; Yükleme: 1.5 mL numune çözeltisi yukarıdaki gibi hazırlanmıştır (357.8 mg); Algılama: UV @ 227 nm; Döngü Süresi: 17.5 dakika; Toplam Ayrıştırma Süresi: 21 dakika; Alet: Thar 350 SFC) sayesinde (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)hept-6-en-3-sülfonamit birinci ayrıştırıcı zomer olarak ve (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)hept-6-en-3-sülfonamit ikinci ayrıştırıcı zomer olarak sağlanır.

ADIM 2: (R)-HEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT

Nihai bileşik (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)hept-6-en-3-sülfonamit (Aramadde EE21, adım 1, ikinci ayrıştırıcı zomer) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde EE17, adım 2 için açıklanan prosedür kullanılır.

Aramadde EE212

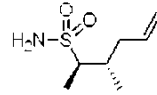
(S)-HEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT



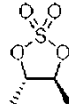
Nihai bileşik (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)hept-6-en-3-sülfonamit (Aramadde EE21, adım 1, birinci ayrıştırıcı zomer) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde EE17, adım 2 için açıklanan prosedür kullanılır.

Aramadde EE22

(2R,3S)-3-METİLHEKS-5-en-2-SÜLFONAMİT

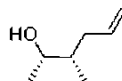


ADIM 1: (4S,5S)-4,5-DİMETİL-1,3,2-DİOKSATİYOLAN 2,2-DİOKSİT



- 5 500-mL, 3-boyunlu-RBF içine (H₂O-soğutulmuş reflaks yoğunlaştırıcı ve HCl kapak ile donatılmış) (2s,3s)-(+)-2,3-bütanediol (Aldrich; 15.00 mL, 166 mmol) ve CCl₄ (120 mL). SOCl₂, reagentplus (14.57 mL, 200 mmol) ilave edilir ve bu işlemin ardından şırınga vasıfıyla 20 dakikada damla şeklinde ilave edilir ve elde edilen nihai karışım 98°C'ye 45 dakika boyunca ısıtılır ve bu işlemin ardından oda sıcaklığına soğutulması sağlanır. Reaksiyon
- 10 karışımı bu işlemin ardından buz/H₂O banyosu içinde soğutulur, MeCN (120 mL) ve H₂O (150 mL) ilave edilir ve bu işlemi müteakiben rutenyum(III) klorür (0.035 g, 0.166 mmol) eklenir. Sodyum periodat (53.4 g, 250 mmol) bu işlemin ardından yavaşça kısım kısım olarak 30 dakika içinde ilave edilir. Elde edilen nihai iki evreli kahverengi karışım şiddetli bir şekilde karıştırılır ve bu esnada 1.5 saat içinde oda sıcaklığına getirilmesi sağlanır (dahili sıcaklık
- 15 hiçbir zaman oda sıcaklığına üzerine çıkmaz). TLC (%50 EtOAc /heptan içinde) tam dönüşümün gerçekleştiğini gösterir. Ham karışım bu işlemin ardından buzlu H₂O içine dökülür ve 300 mL Et₂O ile iki kere ekstrakte edilir. Birleştirilmiş organik katmanlar 200 mL doymuş sodyum bikarbonat ile bir kez yıkanır, 200 mL tuzlu su ile bir kez yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve döner buharlaştırma vasıfıyla konsantre edilir ve böylece (4S,5S)-4,5-
- 20 dimetil-1,3,2-dioksatiyolan 2,2-dioksit (21.2 g, 139 mmol) kırmızı yağ olarak elde edilir.

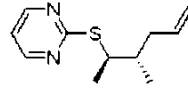
ADIM 2: (2S,3S)-3-METİLHEKS-5-EN-2-OL



- 500 mL şişe içine (4S,5S)-4,5-dimetil-1,3,2-dioksatiyolan 2,2-dioksit (Aramadde EE22, adım 1; 21.2 g, 139 mmol) ve THF (220 mL) ilave edilir ve bu esnada - 78°C'ye soğutulur çözelti ve 3
- 25 döngü argon ile boşaltım/geri doldurma işlemine tabi tutulur. Çözeltiye THF içinde yer alan (69.7 mL, 6.97 mmol) dilityum tetraklorocuprat(ii), 0.1M çözeltisi ilave edilir. Elde edilen nihai karışım -78°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından Et₂O (397 mL, 397 mmol) içinde yer alan allilmagnezyum bromür, 1.0 M çözeltisi bir tüp vasıfıyla 80 dakikada
- 30 yavaşça ilave edilir. Elde edilen nihai karışım 0°C'de 4 saat boyunca karıştırılır. Karışım 200

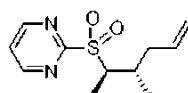
mL H₂O ile karıştırılır ve oda sıcaklığında ulaşması sağlanır ve bu esnada volatiller döner buharlaştırma vasıtasıyla çıkarılır. Sulu tortuya bu işlemin ardından %50 H₂SO₄ (150 mL) ilave edilir, karışım 5 dakika boyunca karıştırılır, Et₂O bu işlemin ardından ilave edilir (400 mL) ve karışım şiddetli bir şekilde oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Katmanlar ayrıştırılır, sulu katman 300 mL Et₂O ile ekstrakte edilir ve birleştirilmiş organik katmanlar 300 mL doymuş NaHCO₃ ile yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve döner buharlaştırma vasıtasıyla konsantre edilir ve böylece (2S,3S)-3-metilheks-5-en-2-ol (6.7 g, 58.7 mmol) berrak yağ olarak elde edilir.

10 ADIM 3: 2-(((2R,3S)-3-METİLHEKS-5-EN-2-İL)TİYO)PİRİMİDİN



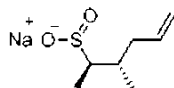
2000 mL kuru RBF tribütilfosfin (57.7 mL, 231 mmol) çözeltisini 1000 mL gazdan arındırılmış THF içinde (argon ile serpıştırılır 30 dakika boyunca; 5 döngü pompa/ argon) 0°C'de dietil azodikarboksilat (ağırlık cinsinden %40 olarak toluen içinde yer alan çözelti; 103 mL, 262 mmol) damla şeklinde argon atmosferi altında ilave edilir. (2S,3S)-3-metilheks-5-en-2-ol (Aramadde EE22, adım 2; 17.6 g, 154 mmol; Na₂SO₄ üzerinde kurutulur) çözeltisi damla şeklinde 50 mL THF içinde yer alan bir çözelti olarak fosfin/dietil azodikarboksilat kompleksine ilave edilir (şişeye filtre vasıtasıyla (0.45 µm)). Elde edilen nihai ROH/dietil azodikarboksilat/tri-n-bütilfosfin karışımının derecede 15 dakika (açık kavuniçi oluncaya kadar) boyunca karıştırılır ve bu esnada pirimidin-2-tiyol (49.3 g, 439 mmol) yavaşça reaksiyon tankının (katı olarak) üstüne pozitif argon basıncı altında ilave edilir. Reaksiyon 0°C'de 1 saat boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından oda sıcaklığında 15 saat karıştırılır (LC/MS ile 12 saat sonra reaksiyon tamamlanmaz). Ham reaksiyon bu işlemin ardından filtre edilir ve böylece artan fazlalık pirimidin-2-tiyol çıkarılır, 1000 mL EtOAc ile seyreltilir, 500 mL 1 N K₂CO₃ ile iki kere ekstrakte edilir ve 500 mL tuzlu su ile bir kere ekstrakte edilir. Sulu katman tekrar 300 mL EtOAc ile ekstrakte edilir ve birleştirilmiş veya organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulur. Organik çözelti bu işlemin ardından filtre edilir, solvent döner buharlaştırma vasıtasıyla çıkarılır ve ham filtre edilerek reaksiyonda meydana gelen (E)-dietil diazen-1,2-dikarboksilat çıkarılır. Filtrat (125 g) SiO₂ (500 g SiO₂, ile ayrıştırılır 2 L DCM) tapasından geçirilir ve böylece 75 g ham ürün solventin çıkarılmasından sonra elde edilir. Ham ürün Combiflash® (125 g altın SiO₂ kolon) üzerinde tekrar saflaştırılır, heptan içinde %10 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece 2-(((2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-yl)tiyo)pirimidin (20.37 g, 98 mmol) açık sarı yağ olarak elde edilir.

ADIM 4: 2-(((2R,3S)-3-METİLHEKS-5-EN-2-İL)SÜLFONİL)PİRİMİDİN



Reflaks yoğunlaştırıcı ile donatılmış 500 mL 3-boyunlu-RBF içine fenilfosfonik asit (3.95 g, 24.96 mmol), sodyum tungstate oksit dihidrat (8.23 g, 24.96 mmol), tetrabütilammonyum sülfat (ağırlık cinsinden %50 çözelti /H₂O içinde, 28.7 mL, 24.96 mmol), katalizör miktarda hidrojen peroksit (%30 /H₂O içinde, 12.75 mL, 125 mmol), toluen (200 mL) ve 2-(((2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-il)tiyo)pirimidin (Aramadde EE22, adım 3; 52 g, 250 mmol) ilave edilir. Reaksiyon 45°C'de 5 dakika boyunca karıştırılır ve bu esnada hidrojen peroksit %30 H₂O (58.6 mL, 574 mmol) içinde kısmı kısmı olarak ilave edilir (her defasında 10 mL). Beş dakika sonra hidrojen peroksitin ilk kısmı ilave edilir, ekso term gözlemlenir (65°C), reaksiyon yağ banyosundan çıkarılır ilave etme işlemi durdurulur ve sıcaklık stabilize oluncaya kadar şişe H₂O banyosu içine konur. Şişe H₂O banyosundan çıkarılır ve hidrojen peroksitin kısmı kısmı eklenmesi sürdürülür ama bu ilave etme hızı dahili sıcaklık 45°C ve 55°C (~ 40 dakika) arasında olacak şekildedir. 0 derecenin üzerine karşıya buz banyosu kullanılır ve sıcaklık 45°C'nin altına düşerse yağ banyosu kullanılır. Reaksiyon bu işlemin ardından 45°C'de 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon 1400 mL EtOAc ile seyreltilir ve 500 mL H₂O ve 500 mL tuzlu su ile bir kez ekstrakte edilir. Birleştirilmiş organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir, konsantre edilir ve ham Combiflash® üzerinde saflaştırılır (330 g altı SiO₂ kolon / 30 gram ham ürün başına), %0 - %50 EtOAc ile ayrıştırılır (heptan içinde) ve böylece 2-(((2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-il)sülfonil)pirimidin (55.7 g, 232 mmol) açık sarı yağ olarak elde edilir.

ADIM 5: SODYUM (2R,3S)-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFİNAT



MeOH (400 mL) içinde yer alan 2-(((2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-il)sülfonil)pirimidin (Aramadde EE22, adım 4; 52 g, 216 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında sodyum metoksit çözeltisi (51.0 mL, 223 mmol) 70 dakikada ilave edilir. Sodyum metoksit kısmı kısmı olarak ilave edilir, dahili sıcaklık izlenir ve ilave etme yavaşlatılır veya reaksiyon H₂O banyosu içinde soğutulur, hiçbir zaman dahili sıcaklık 30°C'yi geçmez. Karışım döner buharlaştırma vasıtasıyla konsantre edilir ve macun kıvamındaki katı MTBE ile öğütülür (200 mL MTBE ilave edilir, 1 saat boyunca karıştırılır ve bu işlemde spatula kullanılarak topaklaşan kısımlar ayrıştırılır), filtre edilir (filtre kekinde N₂ akışı kullanılır) ve 100 mL soğuk MTBE ile yıkanır ve

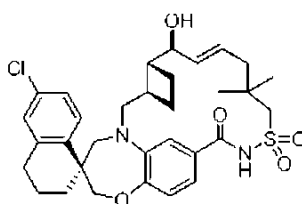
böylece sodyum (2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-sülfonat (46 g, 250 mmol) kırılgan beyaz katı olarak elde edilir.

ADIM 6: (2R,3S)-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT

5

Sodyum (2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-sülfonata (Aramadde EE22, adımı 5; 46 g, 225 mmol), 500 mL H₂O ve KOAc (44.1 g, 449 mmol) oda sıcaklığında 1000 mL 3-boyunlu-RBF ilave edilir. Şişe 45°C yağ banyosuna yerleştirilir ve hidroksilamin-O-sülfonik asit (21.09 g, 187 mmol) kısımlı kısımlı olarak 90 dakika içinde ilave edilir. Reaksiyonun iç sıcaklığı izlenir ve reaksiyon eksotermi ayarlamak için (gerekirse) yağ banyosundan çekilir (T_{maks} = 55°C). Her 10 dakika LC/MS ile reaksiyon izlendi ve 0.83 eşdeğer hidroksilamin-O-sülfonik asit ilavesinden sonra tamamlandı. Karıştırılır ve bu işlemin ardından oda sıcaklığında soğutulur ve 1000 mL EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre 500 mL 1 N HCl ile üç kere ekstrakte edilir, 300 mL doymuş sodyum bikarbonat ile iki kere ekstrakte edilir, 200 mL tuzlu su ile bir kere ekstrakte edilir, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve döner buharlaştırma vasıtasıyla konsantre edilir ve böylece (2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit (32 g, 181 mmol) beyaz katı olarak elde edilir.

ÖRNEK 1. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-KLORO-7'-HIDROKSI-11',11'-DIMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22']
[20]OKSA[13]TIYA[1,14]DIAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



ADIM 1: 2,2-DİMETİLPENT-4-EN-1-OL

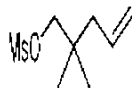
25



100 mL'lik şişeye metil 2,2-dimetilpent-4-enoat (Sigma-Aldrich; 8.40 g, 59.1 mmol), lityum tetrahidroborat (4.06 mL, 124 mmol) ilave edilir ve bu işlemin ardından yavaşça (1 mL her 5 dakikada bir) MeOH (5.26 mL, 130 mmol) ilave edilir. Reaksiyon 22°C'de 2 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon bu işlemin ardından 300 mL H₂O ile karıştırılır ve 300 mL Et₂O ile 2 kere ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve solvent döner buharlaştırma vasıtasıyla çıkarılır (yavaşça 4 saat içinde H₂O banyosunda

0°C'de ve yavaşça basınç azaltılarak, kapanda hiçbir eser ürün kalmadan) ve böylece 2,2-dimetilpent-4-en-1-ol (6.75 g, 59.1 mmol, %100 verim) berrak yağ olarak elde edilir.

ADIM 2: 2,2-DİMETİLPENT-4-EN-1-İL METANSÜLFONAT

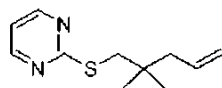


5

DCM içinde yer alan (40 mL) 2,2-dimetilpent-4-en-1-ol (Adım 1, 6.5 g, 56.9 mmol) çözeltisi -78°C'ye soğutulur ve buna MsCl (6.75 mL, 85 mmol) ilave edilir. İlave etme işleminden sonra bir buz banyosu içine koyulur ve 16 saat boyunca karıştırılır (banyo oda sıcaklığında 16 saat sonra). Reaksiyon filtre edilir ve 400 mL DCM ile seyreltilir. Birleştirilmiş veya organik katman 200 mL H₂O ile 1 kere ekstrakte edilir ve 200 mL IN HCl ile 1 kere ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve konsantre edilir ve böylece kavuniçi bir yağ olarak elde edilir. Ham ürün üzerinde saflaştırılır Combiflash® (80g altın SiO₂ kolon), heptan içinde %10 ila %50 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece 2,2-dimetilpent-4-en-1-il metanesülfonat (6.66 g, 34.6 mmol, %60.8 verim) berrak yağ olarak elde edilir.

15

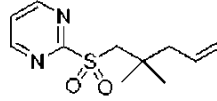
ADIM 3: 2-((2,2-DİMETİLPENT-4-EN-1-İL)TİYO)PİRİMİDİN



MeOH (8 mL) içinde yer alan pirimidin-2-tiyol (962 mg, 8.58 mmol) ve sodyum metoksit (30 ağırlık cinsinden % metanol içinde çözelti, 1.825 mL, 9.83 mmol) çözeltisi 2 mL MeOH içinde yer alan 2,2-dimetilpent-4-en-1-il metanesülfonat (1500 mg, 7.80 mmol) çözeltisi ile uygulamaya alınır. Çözeltiye 20 mL DMF ilave edilir ve bu işlemin ardından çözelti reaksiyon karışımından 10 dakika boyunca argon fokurdattırılarak gazdan arındırılır. Reaksiyon 130°C'ye iletir ve bu esnada MeOH 18 siboplu iğnelerle 11 saat havalandırılır. Reaksiyon 300 mL EtOAc ile seyreltilir ve 200 mL tuzlu su ile iki kere ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir, konsantre edilir ve ham ürün Combiflash® (24g altın SiO₂ kolon) üzerine saflaştırılır ve böylece %10 ila %50 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece 2-((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)tiyo)pirimidin (1250 mg, 6.00 mmol, %77 verim) berrak yağ olarak elde edilir.

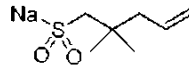
30

ADIM 4: 2-((2,2-DİMETİLPENT-4-EN-1-İL)SÜLFONİL)PİRİMİDİN



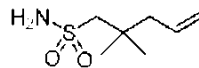
25 mL şişe içine fenilfosfonik asit (0.056 mL, 0.504 mmol), sodyum tungstate oksit dihidrat (0.051 mL, 0.504 mmol), tetrabütilammonyum sülfat (ağırlık cinsinden %50 H₂O içinde, 0.580 mL, 0.504 mmol) ve hidrojen peroksit (%30 H₂O içinde, 1.287 mL, 12.60 mmol) ilave edilir. Reaksiyon 22°C'de 5 dakika boyunca karıştırılır ve bu esnada 2-((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)tiyo)pirimidin (Adım 3, 1050 mg, 5.04 mmol) 5 mL toluen içinde yer alan bir çözelti olarak ilave edilir. Reaksiyon 22°C 30 dakika boyunca ve daha sonra 50°C'de 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon 300 mL EtOAc ile seyreltilir ve 100 mL H₂O ile 1 kere ekstrakte edilir ve bu işlemin ardından 100 mL tuzlu su ile 1 kere ekstrakte edilir. Birleştirilmiş organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir, konsantre edilir ve ham ürün Combiflash® (12g altı SiO₂ kolon) üzerinde saflaştırılır, heptan içinde %10 ila %50 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece 2-((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)sülfonyl)pirimidin (910 mg, 3.79 mmol, %75 verim) berrak yağ olarak elde edilir.

ADIM 5: SODYUM 2,2-DİMETİLPENT-4-EN-1-SÜLFİNAT



100 mL'lik şişeye 2-((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)sülfonyl)pirimidin (Adım 4, 910 mg, 3.79 mmol) ve MeOH (20 mL) ilave edilir ve bu esnada sodyum metoksit çözeltisi (ağırlık cinsinden %30 olarak metanol içinde çözelti, 0.710 mL, 3.79 mmol) 22°C'de ilave edilir ve karıştırılır. 45 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon karıştırılır. Bu işlemin ardından döner buharlaştırma vasıtasıyla konsantre edilir ve tortu Et₂O ile öğütülür. Katı toplanır ve kurutulur ve böylece sodyum 2,2-dimetilpent-4-en-1-sülfinat (465 mg, 2.52 mmol, %66.7 verim) açık kavuniçi katı olarak elde edilir.

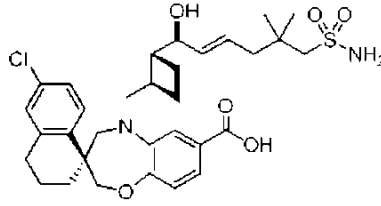
ADIM 6: 2,2-DİMETİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT



H₂O (20 mL) içinde yer alan sodyum 2,2-dimetilpent-4-en-1-sülfinat (Adım 5, 465 mg, 2.52 mmol) ve sodyum asetat (414 mg, 5.05 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında hidroksilamin-o-sülfonik asit (571 mg, 5.05 mmol) ilave edilir. Karıştırılır. 50°C'ye iletir ve 1 saat boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır. Karıştırılır. EtOAc ile ekstrakte edilir, organik evre Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve konsantre edilir. Ham

ürün Combiflash® (12g altı SiO₂ kolon) üzerinde saflaştırılır ve heptan içinde %10 ila %50 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece 2,2-dimetilpent-4-en-1-sülfonamit (246 mg, 1.388 mmol, %55.0 verim) beyaz katı olarak elde edilir.

- 5 ADIM 7: (S)-6'-Kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HİDROKSİ-5,5-DİMETİL-6-SÜLFAMOİLHEKS-2-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT



- 10 100 mL'lik şişeye (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12A; 100 mg, 0.196 mmol), 2,2-dimetilpent-4-en-1-sülfonamit (Adım 6, 104 mg, 0.588 mmol) ve DCE (2 mL) ilave edilir. Çözelti 15 dakika boyunca argon ile serpiştirilir ve bu esnada (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(2-izopropoksibenziliden)rutenyum(VI) klorür
- 15 (12.29 mg, 0.020 mmol) DCE içinde yer alan 0.2 mL çözeltisi oda sıcaklığında ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 16 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı bu işlemin ardından 5 dakika boyunca hava ile fokurdattılır ve filtre edilir. Solvent filtrattan çıkarılır ve ham ürün doğrudan Combiflash® (12g altı SiO₂ kolon) üzerinde saflaştırılır, heptan içinde %50 - %90 EtOAc ile ayrıştırılır + %0.2 AcOH ve böylece (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksi-5,5-
- 20 dimetil-6-sülfamoil-heks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (98 mg, 0.159 mmol, %81 verim) beyaz katı olarak elde edilir.

- 25 ADIM 8: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-Kloro-7'-HİDROKSİ-11',11'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]PEN TAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

- 30 250 mL şişe (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksi-5,5-dimetil-6-sülfamoilheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Adım 7, 98 mg, 0.159 mmol) içerir ki bu 5 mL toluen iki 2 kere eşkaynar hale

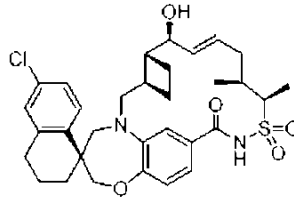
geitirilmiştir ve N,N-dimetilpiridin-4-amin (33.0 mg, 0.270 mmol) ve 100 mL DCM ilave edilir. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulur ve bu noktada N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimit hidroklorür (60.9 mg, 0.318 mmol) ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırılır. Karışım bu işlemin ardından 100 mL 1N HCl ile satırılır ve 300 mL DCM ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organik katman anhidrit Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve döner buharlaştırma vasıtasıyla konsantre edilir. Ham ürün ilk önce Combiflash® (12g altı SiO₂ kolon) üzerinde saflaştırılır, %30 - %70 EtOAc ile ayrıştırılır /heptan içinde + %0.2 AcOH, bu işlemi müteakiben preparatif ters evre HPLC uygulanır (Gemini™ Prep C₁₈ 5 mm kolon; Phenomenex, Torrance, CA; gradyan ayrıştırma: %10 ila %90 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: %0.1 TFA, 45 dakika yöntem) ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-kloro-7'-hidroksi-11',11'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-

1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ON 13',13'-dioksit (2.5 mg, 4.17 µmol, %2.63 verim) beyaz katı olarak elde edilir. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 5.98 - 5.82 (m, 1H), 5.69 (dd, J=8.1, 15.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 4.15 - 3.94 (m, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 2H), 3.25 (d, J=13.3 Hz, 2H), 3.14 - 2.95 (m, 1H), 2.86 - 2.62 (m, 2H), 2.49 - 2.21 (m, 3H), 2.14 - 1.89 (m, 4H), 1.86 - 1.80 (m, 3H), 1.69 -1.61 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 1.26 (s, 6H). m/z (ESI, +ve iyon) 599.0 (M+H)⁺.

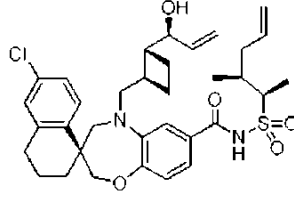
ÖRNEK 2. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-HİDROKSI-11',12'-DIMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TIYA[1,14]DIAZATETRASIKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



ADIM 1: (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİALİL)SİKLOBÜTİL)METİL)-N-(((2R,3S)-3-METİL-HEKS-5-EN-2-İL)SÜLFONİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO [BENZO [B] [1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT



DMAP (3.42 g, 28.0 mmol) çözeltisine DCM içinde yer alan (411 mL) (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksiallil)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA11A; 7.7 g, 16.45 mmol) ve (2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit (Aramadde EE22; 5.83 g, 32.9 mmol) ilave edilir ve 0°C'ye soğutulur. EDC hidroklorür (6.31 g, 32.9 mmol) bu işlemin ardından yavaşça katman katman olarak ilave edilir. Karışım karıştırılır ve bu esnada gece boyunca ortam sıcaklığında getirilmesi sağlanır. Karışım 1N HCl ve tuzlu su ile yıkanır ve sulu katman back-EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organikler MgSO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve konsantre edilir. Sarıyağı tortu 220 ISCO altı kolon üzerine yüklenir ve saflaştırılır ve %0 ila %20 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH)/heptan ile ayrıştırılır ve böylece (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksiallil)siklobütil)metil)-N-(((2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-il)sülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (7.89 g, 12.58 mmol, %76 verim) olarak elde edilir.

ADIM 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

Argon içinde kaplanan 20L reaktöre 14 L 1,2-DCE doldurulur. (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksi-allyl)siklobütil)metil)-N-(((2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-il)sülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (18.75 g, 29.9 mmol) 400 mL 1,2-DCE içinde yer alan bir çözelti olarak ilave edilir ve bu işlemi müteakiben 400 mL durulama yapılır. Reaktör sızdırmaz bir şekilde kapatılır ve argon ile arındırılır. Hoveyda-Grubbs II (1.873 g, 2.99 mmol 150 mL 1,2-DCE içinde bir çözelti olarak) ilave edilir ve bu işlemi müteakiben 50 mL durulama yapılır. Reaktör argon akışı altında 1 saat içinde 60°C'ye ısıtılır ve sıcaklık 9 saat muhafaza edilir. Reaksiyon 2-(2-(viniloksi)etoksi)etanol (1.501 g, 11.36 mmol) ilave edilmesiyle ısıtılır, ortam sıcaklığında soğutulur ve ~ 200 mL hacme döner buharlaştırma vasıtasıyla ulaştırılır. Reaksiyon 1 L RBF'ye aktarılır ve 500 mL hacme 1,2-DCE ile seyreltilir. Reaksiyon 52 g Silidöngü Si-Tiyol ile uygulamaya alınır (SiliCycle

Inc., Quebec City, Quebec CANADA Cat# R51030B) ve bu esnada 9 saat boyunca 40°C'de karıştırılır, filtre edilir ve 2 x 65 mL DCM ile durulan Çözelti Whatman GF/F filtre kabına aktarılır (GE Healthcare Bio-Sciences Pittsburgh, PA, ABD) ve böylece berrak sarı bir çözelti elde edilir. Reaksiyon konsantre edilir ve böylece ham ürün kütlesi 27.4 g olarak elde edilir.

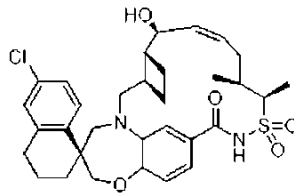
- 5 Tortu 250 mL IPAc içinde harç halinde getirilir ve 3 kere kuru oluncaya kadar buharlaştırılır. Reaksiyon 270 mL IPAc içinde süspanse edilir ve çözülünceye kadar ısıtılır ortam sıcaklığında soğutulması sağlanır ve 18 saat karıştırılır. Katılar filtre edilir ve 65 mL IPAc ile yıkanır. Katı 30 dakika boyunca havayla kurutulur ve bu işlemin ardından yüksek vakum altında 3 saat boyunca tutulur ve böylece 12.56g (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-
- 10 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ON 13',13'-dioksit elde edilir ki bu ağacın cinsinden %91.7'dir. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.06 (s, 1 H), 7.71 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.44, 2.32 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.91 (s, 3 H), 5.81 (ddd, J=14.92, 7.82, 4.16 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J=15.41, 8.31 Hz, 1 H), 4.16 - 4.26 (m, 2 H), 3.83 (d, J=14.43 Hz, 1 H), 3.69 (d, J=14.43 Hz, 1 H), 3.25 (d, J=14.43 Hz, 1 H), 3.04 (dd, J=15.28, 9.66 Hz, 1 H), 2.68 - 2.84 (m, 2 H), 2.41 (app qd, J=9.80, 3.70 Hz, 1 H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 1.93 - 2.00 (m, 5 H), 1.74 - 2.11 (m, 9 H), 1.62 - 1.73 (m, 1 H), 1.43 (d, J=7.09 Hz, 3 H) 1.35 - 1.42 (m, 1 H) 1.03 (d, J=6.60 Hz, 3 H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 599.2 (M+H)⁺.

20

ÖRNEK 3. (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-kloro-7'-HIDROKSI-11',12'-DIMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TIYA[1,14]DIAZATETRASIKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

25



- 1000 mL RBF (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksiallil)siklobütil)metil)-N-(((2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-il)sülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-
- 30 naftalen]-7-karboksamit (Örnek 2, adım 1, 710 mg, 1.132 mmol) ve DCM (569.00 mL) ile doldurulur. Çözelti argon ile 15 dakika boyunca serpiştirilir ve bu işlemin ardından Hoveyda-Grubbs II (70.9 mg, 0.113 mmol) ilave edilmektedir. Karıştırma 45°C'de 15 saat karıştırılır.

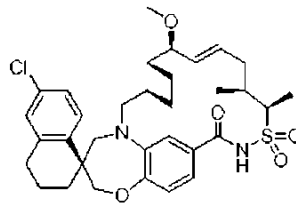
Reaksiyon karışımı hava ile 20 dakika boyunca serpiştirilir ve bu esnada ortam sıcaklığına soğutulur ve bu işlemin ardından azaltma basıncı altında konsantre edilmektedir. Ham yağ SiO₂ jel tıkaç üzerine aktarılır ve 220 g ISCO altı sütun ile saflaştırılır. 10-20 (15 dakika)-%50 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile ayrıştırılır (heptan içinde; 36 dakikada) ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit (Örnek 3) birinci ayrıştırma minör izomer olarak elde edilir ve bu işlemi müteakiben (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 2) ikinci ayrıştırma majör izomer olarak elde edilmektedir. Bu şekilde elde edilen yarı saf materyal SiO₂ jel sütun üzerine yerleştirilir ve DCM içinde yer alan %5 aseton ile saflaştırılır ve böylece nihai bileşik elde edilmektedir. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.83 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 5.67 (dd, J=6.5, 11.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.67 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.25 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.47 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 599.1 (M+H)⁺.

ÖRNEK 4. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-METOKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON-13',13'-DİOKSİT



Me-THF (820 mL) içinde yer alan (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 2; 32.6 g, 49.1 mmol) (içerik: %9.8 toluen, başlangıç materyali

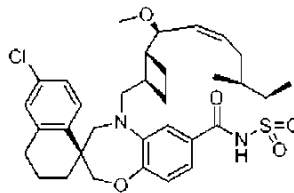
tamamen Me-THF içinde çözünür değildir) ve MeI (15.2 mL, 245 mmol) harçta KHMDS (1.0 M THF içinde yer alan, 167 mL, 167 mmol) damla şeklinde 30 dakika boyunca ilave edilir ve bu esnada reaksiyon sıcaklığı 44°C ve - 38°C'de N₂ altında muhafaza edilmektedir. Karışım - 44°C'de 30 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra, reaksiyonun oda sıcaklığında bitmesi sağlanır ve 1.5 saat karıştırılır (LC/MS reaksiyonun tamamlandığını teyit eder). Reaksiyon karışımı 5°C'ye soğutulur, sıtılır (170 mL doymuş sulu NH₄Cl ve 170 mL H₂O) ve bu esnada sıcaklık 5°C ve 14°C arasında tutulur ve asitleştirilir (340 mL %10 sulu sitrik asit). Birleştirilmiş veya organik katman ayrıştırılır ve sulu katman EtOAc ile geri ekstrakte edilir (500 mL). Birleştirilmiş veya organik katmanlar tuzlu su (3 x 500 mL) ile yıkanır, kurutulur (MgSO₄) ve azaltıcı basıncı altında konsantre edilir ve böylece ham hedef bileşik (30.1 g, 49.1 mmol, miktarsal olarak) (safılık >%98 HPLC'den %1 üzerinde majör safsızlık olmayacak şekilde) parlak sarı katı olarak elde edilmektedir. Aynı ölçüde reaksiyon dört kere tekrarlandıktan sonra, tüm ham ürünler (4 x 49.1 mmol = 196 mmol) EtOAc içinde çözündürülür, birleştirilir ve azaltıcı basıncı altında konsantre edilmektedir. Ve bu işlemin ardından birleştirilmiş ham ürün aşağıdaki gibi yeniden kristalleştirilir: etanol (800 mL) ham ürüne ilave edilir ve elde edilen nihai harç çözeltisi çalkalanarak çözelti 20 dakika boyunca 50% H₂O (250 mL) damla şeklinde 30 dakika boyunca oda sıcaklığında (rt) ilave edilir ve harç 0°C'ye soğutulur. Harç buz banyosu içinde 4 saat tutulduktan sonra katı ürün filtre kağıdı ile filtre edilmektedir. Filtre keki buz gibi soğuk %30 H₂O ile EtOH (300 mL) içinde durulanır ve havayla 2 gün boyunca kurutulur. Ürün tekrar yüksek vakum altında 40°C'de 4 gün boyunca kurutulur ve böylece saf hedef bileşik (115 g, 188 mmol, %96 verim) beyaz katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.91 (s, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 5.71 (ddd, *J* = 15.1, 9.7, 3.5 Hz, 1 H), 5.50 (ddd, *J* = 15.2, 9.2, 1.1 Hz, 1 H), 4.08 (qd, *J* = 7.2, 7.2, 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 4.04 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 3.99 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 3.73 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 3.53 (dd, *J* = 9.1, 3.3 Hz, 1 H), 3.19 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.03 (dd, *J* = 15.4, 10.4 Hz, 1 H), 2.79 (dt, *J* = 17.0, 3.5, 3.5 Hz, 1 H), 2.69 (ddd, *J* = 17.0, 10.7, 6.3 Hz, 1 H), 2.44-2.36 (m, 1 H), 2.24-2.12 (m, 2 H), 2.09 (ddd, *J* = 15.5, 9.6, 2.3 Hz, 1 H), 1.97 (dt, *J* = 13.6, 3.6, 3.6 Hz, 1 H), 1.91-1.80 (m, 4 H), 1.80-1.66 (m, 3 H), 1.38 (td, *J* = 12.3, 12.3, 3.5 Hz, 1 H), 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H); [α]_D (24°C, c = 0.0103 g/mL, DCM) = - 86.07 °; m.p. 222.6 - 226.0°C; FT-IR (KBr): 3230 (b), 2931 (b), 1688 (s), 1598 (s), 1570 (s), 1505 (s), 1435 (s), 1384 (s), 1335 (s), 1307 (s), 1259 (s), 1155 (s), 1113 (s), 877 (s), 736 (s) cm⁻¹;

C₃₃H₄₁ClN₂O₅S için Analitik hesaplanan: C, 64.64; H, 6.74; N, 4.57; Cl, 5.78; S, 5.23.

Bulunan: C, 64.71; H, 6.81; N, 4.65; Cl, 5.81; S, 5.11; HRMS (ESI) m/z 613.2493 $[M + H]^+$ ($C_{33}H_{41}ClN_2O_5S$, 613.2503 gerektirmektedir).

Ana likör azaltılarak basıncı altında konsantre edilir ve flaş sütun kromatografi vasıtasıyla
5 tortunun tekrar saflaştırılması ile (200 g SiO_2 , %10 ve %10 ila %45 ve %45 EtOA/Hex
ağırlık/ %0.3 AcOH, gradyan elüsyon) ilave saf ürün (3.1 g, 5.1 mmol, %2.6) kırmızı beyaz katı
olarak elde edilmektedir.

ÖRNEK 5. (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-kloro-7'-METOKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-
10 2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

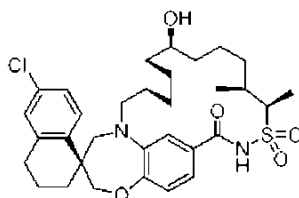


THF içinde yer alan (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-
dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-
[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on
20 13',13'-dioksit (Örnek 3; 34 mg; 0.057 mmol) çözeltisi 0°C'ye soğutulur ve buna sodyum
hidrit ilave edilir (%60 dispersiyon mineral yağ içinde; 22.70 mg, 0.567 mmol). Reaksiyon
karışımı 0 °C'de 20 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından MeI (0.018 mL, 0.284
mmol) ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı ortam sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır ve
bu işlemin ardından sulu NH_4Cl ile satılır ve EtOAc ile seyreltilir. Birleştirilmiş veya organik
25 katman $MgSO_4$ üzerinde kurutulur ve konsantre edilmektedir. Sütun kromatografi vasıtasıyla
ham materyalin saflaştırılması yapılır ve bu işlemde %10-40 EtOAc ile ayrıştırılır (içerik: %0.3
AcOH)/heptan ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-kloro-7'-metoksi-11',12'-dimetil-
3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-
[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on
30 13',13'-dioksit (34 mg, 0.054 mmol, %95 verim) elde edilmektedir. 1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2)
 δ 8.29 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H),

7.01 (dd, J=1.6, 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.90 - 5.80 (m, 1H), 5.54 (t, J=10.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.73 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.32 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.62 (t, J=10.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 4H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.75 (dd, J=8.9, 18.7 Hz, 1H), 1.48 (d, J=7.4 Hz, 3H), 1.43 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=6.5 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 613.3 (M+H)⁺.

ÖRNEK 6. (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)-6-kloro-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

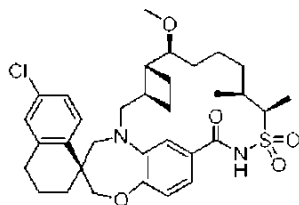
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



EtOAc (1.536 mL) içinde yer alan (15,3'R,6'R,7'S,8'E,11'5,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit (Örnek 2, 7.5 mg, 0.013 mmol) ve platinum (IV) oksit (2.84 mg, 0.013 mmol) karışım H₂ (balon) atmosferi altında ortam sıcaklığında 45 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı bu işlemin ardından bir köpük filtre ile filtre edilmektedir. Ham materyal kromatografi vasıtasıyla Redi-Sep® önceden paketlenmiş SiO₂ jel sütun ile saflaştırılır (4 g), ile ayrıştırılır %15 ila %50 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH)/heptanlar ve böylece nihai ürün elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.24 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.05 (ddd, J=1.2, 7.2, 14.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.74-3.69 (br. S., 1H), 3.68 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=7.3, 15.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 2H), 2.38 (d, J=3.5 Hz, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 4H), 1.47 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.40 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 601.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 7. (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-METOKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

5



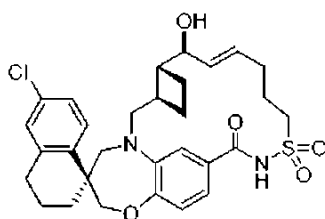
Nihai bileşik (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-metoksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

- 10 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on-13', 13'-dioksit (Örnek 4) karışımından sentezlenir ve burada örnek 6'da açıklanan prosedür izlenir ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 (ddd, J=1.2, 7.1, 14.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J=2.0, 15.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.22 (dd, J=9.0, 14.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, J=8.6, 15.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.45 - 1.42 (m, 1H), 1.40 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.29 (br. s., 1H), 1.25 - 1.21 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 0.99 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon)
- 15 *m/z* 615.1 (M+H)⁺.
- 20

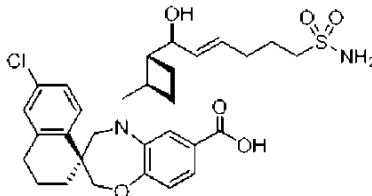
ÖRNEK 8. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

- 25 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



ADIM 1: (S)-6'-Kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HİDROKSİ-6-SÜLFAMOİLHEKS-2-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT



5

100 mL'lik şişeye (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5 -tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12A; 500 mg, 0.980 mmol), pent-4-en-1-sülfonamit (Aramadde EE19; 878 mg, 5.88 mmol) ve DCE (14 mL) ilave edilmektedir. Çözelti argon ile 15 dakika boyunca serpiştirilir ve bu esnada Hoveyda-Grubbs II (61.4 mg, 0.098 mmol) 0.2 mL çözelti olarak DCE oda sıcaklığında ilave edilmektedir. Karışım oda sıcaklığında karıştırılır ve argon ile 2 saat boyunca serpiştirilir (şişe havalandırılır). Reaksiyon karışımı bu işlemin ardından 5 dakika boyunca hava ile fokurdattılır ve filtre edilir ve böylece çözünmez sülfonamit homodimer ayrıştırılır. Ham ürün üzerinde saflaştırılır (Combiflash® (24g altı SiO₂ sütun), heptan içinde %50 - %90 EtOAc ile ayrıştırılır + %0.2 AcOH) ve böylece (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksi-6-sülfamoilheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2h,2'h-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (439 mg, 0.745 mmol, %76 verim) beyaz katı olarak elde edilmektedir.

20

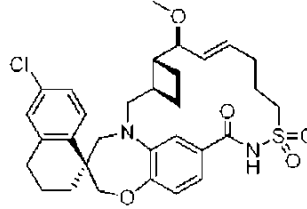
ADIM 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-kloro-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DIAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

25 1 L şişe (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksi-6-sülfamoilheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (ADIM 1, 439 mg, 0.745 mmol) içermekte ve bu önceden 10 mL tolüen iki 2 kere eşkaynar hale getirilmiş olup buna N,N-dimetilpiridin-4-amin (155 mg, 1.267 mmol) ve 400 mL DCM ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulur ve bu esnada N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimit hidroklorür (286 mg, 1.490 mmol) yavaşça ilave 30 edilmektedir. Reaksiyon bu işlemin ardından oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırılır.

Karıştırma 200 mL 1N HCl ile ekstrakte ve 600 mL EtOAc ile ekstrakte edilmektedir. Birleştirilmiş veya organik katman anhidrit Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve döner buharlaştırma vasıtasıyla konsantre edilmektedir. Ham ürün üzerinde saflaştırma Combiflash® (24g altın SiO₂ sütun), %30 - %70 EtOAc ile heptan içinde ayrılarak ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.9, 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=1.7, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.95 - 5.86 (m, 1H), 5.70 (dd, J=8.8, 15.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.22 (dd, J=4.4, 8.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 3H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 3.84 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=8.3, 15.9 Hz, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.14 - 1.88 (m, 5H), 1.86 - 1.69 (m, 4H). m/z (ESI, +ve iyon) 571.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 9. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-KLORO-7'-METOKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

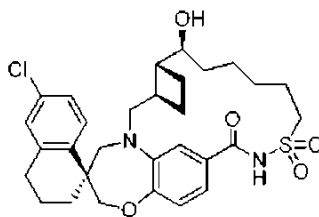


100 mL'lik şişeye (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-kloro-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 8, 138 mg, 0.242 mmol), THF (10 mL) ve sodyum hidrit (29.0 mg, 1.208 mmol) ilave edilmektedir. Reaksiyon oda sıcaklığında 15 dakika boyunca karıştırılır ve bu esnada MeI (0.092 mL, 1.480 mmol) ilave edilmektedir. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır ve bu sürede sodyum hidrit (58.0 mg, 2.42 mmol) ve MeI (0.092 mL, 1.480 mmol) ilave edilir ve reaksiyon oda sıcaklığında ilave edilip 16 saat karıştırılır. Reaksiyon 100 mL doymuş NH₄Cl ile ekstrakte ve 400 mL EtOAc ile ekstrakte edilmektedir. Birleştirilmiş veya organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve solvent döner buharlaştırma vasıtasıyla çıkarılır. Ham ürün üzerinde saflaştırma Combiflash® (12g altın SiO₂ sütun), heptan içinde %10 ila %50 EtOAc ile ayrılarak ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-kloro-7'-metoksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit (120 mg, 0.205 mmol, %85 verim) kırılgan beyaz katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.84 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 5.88 (ddd, *J*=5.2, 8.1, 15.1 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=8.7, 15.4 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J*=4.8, 9.8, 15.0 Hz, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 2H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 3.67 (dd, *J*=3.8, 8.7 Hz, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (dd, *J*=10.3, 15.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.64 (m, 2H), 2.52 - 2.29 (m, 3H), 2.25 - 1.91 (m, 5H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.41 (t, *J*=12.4 Hz, 1H). *m/z* (ESI, +ve iyon) 585.0 (M+H)⁺.

10

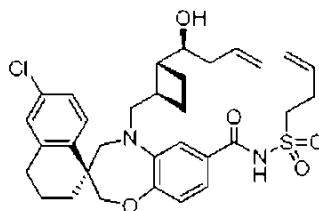
ÖRNEK 10. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7*S*)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'HSPİRO[NAFTALEN-1,22'[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



15

ADIM 1: (1*S*)-N-(BÜT-3-EN-1-İSÜLFONİL)-6'-kloro-5-(((1*R*,2*R*)-2-(1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B] [1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN] -7-KARBOKSAMİT

20



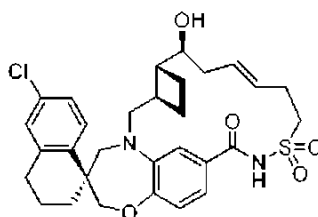
DMAP (0.830 g, 6.80 mmol) DCM içinde yer alan (140 mL) (S)-6'-kloro-5-(((1*R*,2*R*)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütıl)metıl)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA13A; 1.82 g, 3.78 mmol) ve büt-3-en-1-sülfonamit (EE15; 1.873 g, 13.86 mmol) çözeltisine ilave edilir ve bu 0°C'ye soğutulur. EDC (1.303 g, 6.80 mmol) kısımlı ilave edilir ve bu ortam sıcaklığında 16 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı EtOAc ile seyreltilir (400 mL), IN HCl çözeltisi

25

(2x5 mL), tuzlu su (3 mL) ile yıkanarak anhidrit Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilmektedir. Tortu 80g ISCO altın sütun üzerine yüklenir ve %0 ila %15 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH)/Hex (içerik: %0.3 AcOH) ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik (2.09 g) beyaz katı olarak elde edilmektedir. m/z (ESI, +ve iyon) 599.0 (M+H)⁺.

5

ADIM 2: (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,9'*E*)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H, 15'-H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



10

1L RBF toluen içinde yer alan (587 mL) (1*S*)-N-(büt-3-en-1-il-sülfonil)-6'-kloro-5-(((1*R*,2*R*)-2-(1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro

[benzo[*b*][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (ADIM 1, 1.02 g, 1.70 mmol) ile doldurulur. Karıştırma ortam sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırılır ve böylece katı başlangıç

15

materyali çözündürülür ve bu işlemin ardından N₂ ile üç döngü boşaltma/geri doldurma işlemlerine tabi tutulur. Homojen çözeltiye toluen içinde yer alan (20 mL) Hoveyda-Grubbs II (0.213 g, 0.340 mmol) çözeltisi ilave edilmektedir. Karıştırma 106°C'de nitrojen altında 75 dakika karıştırıldıktan sonra, 10 dakika boyunca hava üflenir ve böylece katalizör deaktive

20

edilir ve bu işlemin ardından konsantre edilmektedir. Tortu 330g ISCO altın sütun üzerine yüklenir ve %0 ila %25 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH)/Hex (içerik: %0.3 AcOH) ile ayrıştırılır

İkinci pik nihai bileşik (0.27 g) beyaz katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.96 (br. s., 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 7.37 (dd, *J*=1.96, 8.22 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=2.35, 8.61 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=2.15 Hz, 1H), 7.04 (br. s., 1H), 6.98(m, 1H), 5.66-5.47 (m, 2H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.98 (ddd, *J*=5.18, 10.56, 15.55 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*=3.81, 9.49 Hz, 1H), 3.64-3.49 (m, 2H), 3.38 (td, *J*=4.74, 15.36 Hz, 2H), 2.92 (br. s., 1H), 2.81 (br. s., 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.52 (d, *J*=12.72 Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.18 (d, *J*=8.22 Hz, 1H), 2.01-1.52 (m, 8H). m/z (ESI, +ve iyon) 571.0 (M+H)⁺.

25

30

ADIM 3: (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'-HSPİRO[NAFTALEN-1,22'[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0³,⁶.0¹⁹,²⁴]PENTAKOSA[16,18,24]TR

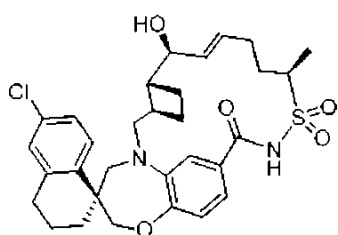
İEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

EtOAc (33 mL) içinde yer alan (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,9'*E*)-6-kloro-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2*H*,15'*H*-spiro[naftalen-1

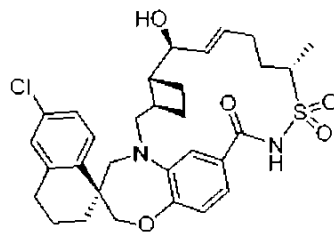
20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit (ADIM 2, 0.112 g, 0.196 mmol) ve platinum (IV) oksit (0.045 g, 0.196 mmol) karışım H₂ altında ortam sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır. Karışım şırınga filtre vasıtasıyla filtre edilir ve böylece katı katalizör çıkarılır ve çözelti konsantre edilir ve böylece nihai bileşik (112 mg) beyaz katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) 8.8.93 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.09 (d, *J*=2.35 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.78-3.62 (m, 4H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.26 (d, *J*=14.28 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J*=9.00, 15.26 Hz, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.08-1.16 (m, 17H). *m/z* (ESI, +ve iyon) 573.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 11. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,12'*R*)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2*H*,15'*H*-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VE

ÖRNEK 12. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,12'*S*)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2*H*,15'*H*-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13', 13'-DİOKSİT



Örnek 11



Örnek 12

Nihai bileşik Örnek 2'de açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanır ve bu işlemde (R)-heks-5-en-sülfonamit (Aramadde EE20) ve (S)-heks-5-en-sülfonamit (Aramadde EE202) karışımı kullanılır ve arzu edilen ürün, (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,12'*R*)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2*H*,15'*H*-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-

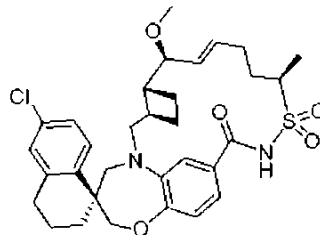
on 13',13'-dioksit (preparatif ters evre HPLC ile 1'inci epimer, Örnek 11) ve (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentako-

sa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit (preparatif ters evre HPLC ile 2'inci epimer, Örnek 12) izole edilmektedir. Örnek 11'ün Ko-kristal yapısı 12-konumundaki metil grubun R stereokimyasına sahip olduğunu teyit eder.(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'

20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=3.5, 11.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.89 - 5.81 (m, 1H), 5.73 (dd, J=7.4, 14.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=3.5, 7.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.09 (d, J=2.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=10.2, 15.1 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.48 - 2.18 (m, 4H), 2.11 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.05 - 1.65 (m, 8H), 1.52 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.47 - 1.41 (m, 1H). m/z (ESI, +ve iyon) 585.2 (M+H)⁺;

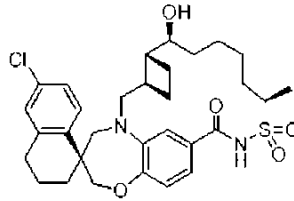
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ON 13',13'-dioksit: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8 7.73 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.5, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 7.05 (dd, J=1.8, 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.93 - 5.83 (m, 1H), 5.65 (dd, J=5.5, 15.5 Hz, 1H), 4.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.06 (dd, J=4.1, 10.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, J=6.3, 12.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.29 - 3.08 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 4H), 1.86 - 1.73 (m, 4H), 1.49 (d, J=7.4 Hz, 3H). m/z (ESI, +ve iyon) 585.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 13. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-KLORO-7'-METOKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

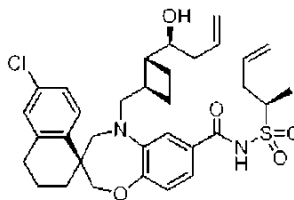


Nihai bileşik Örnek 4'te açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanır ve bu işlemde (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 11) kullanılır ve arzu edilen ürün, (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-kloro-7'-metoksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro [naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit beyaz katı olarak izole edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=2.2, 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.92 - 5.84 (m, 1H), 5.58 (dd, J=9.0, 15.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.85 (m, 1H), 4.20 (ddd, J=3.0, 6.7, 9.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J=2.2 Hz, 2H), 3.86 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=2.9, 8.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 3H), 3.08 (dd, J=10.3, 15.2 Hz, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 2.54 - 2.25 (m, 4H), 2.12 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 7H), 1.53 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 1H). m/z (ESI, +ve iyon) 599.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 14. (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



ADIM 1: (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-N-((R)-PENT-4-EN-2-İLSÜLFONİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN] -7-KARBOKSAMİT



Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA13A; 166 mg, 0.344 mmol) ve (R)-pent-4-en-2-sülfonamit (Aramadde EE17; 87 mg, 0.585 mmol) ile sentezlenir ve bu işlemde Örnek 2, adım 1 için açıklanan prosedür izlenir. Ham materyalin saflaştırılması neticesinde (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-N-((R)-pent-4-en-2-ilsülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (134 mg, 0.219 mmol, %63.5 verim) elde edilmektedir.

10

ADIM 2. (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

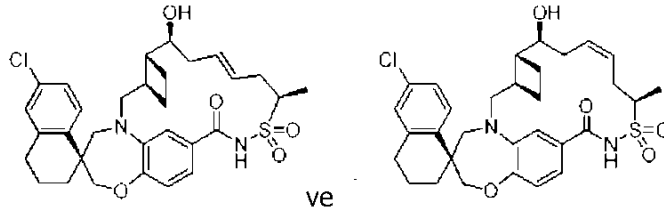
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

15

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



20

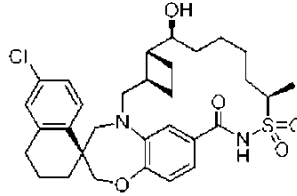
Toluen içinde yer alan (146.00 mL) 500 mL RBF (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-N-((R)-pent-4-en-2-ilsülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (134 mg, 0.219 mmol) ile doldurulur. Karışım ortam sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırılır ve böylece katı başlangıç materyali elde edilir ve bu işlemin ardından N₂ ile üç döngü boşaltma/geri doldurma işlemine tabi tutulur. Homojen çözeltiye toluen içinde yer alan (8 mL) Hoveyda-Grubbs II (27.4 mg, 0.044 mmol) çözeltisi ortam sıcaklığında ilave edilmektedir. Karışım 106°C'de nitrojen altında 80 dakika karıştırılır. Çözelti içinden 10 dakika boyunca hava üflenerek katalizör deaktive edilir ve bu işlemin ardından karışım konsantre edilmektedir. Ham koyu yağ tıpaç SiO₂ jeli üzerine yüklenir ve kromatografi vasıtasıyla 24 g ISCO sütun ile saflaştırılır, %10 ila %20 ila %40 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile heksan içinde 90 dakikada ayrıştırılır ve böylece nihai

30

bileşikler karışım elde edilmektedir.

ADIM 3: (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTA-LEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]

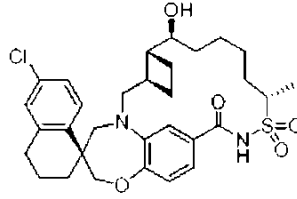
5 DIAZATETRASIKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



Nihai bileşik (94 mg, 0.160 mmol, %79 verim) (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'R)-6-kloro-7'-
10 hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-
[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-on
13',13'-dioksit ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-
spiro[naftalen-1,22'-

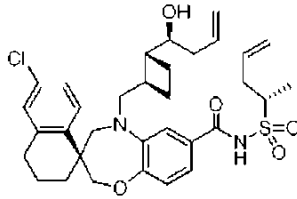
[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-
15 ON 13',13'-dioksit (ADIM 2, 119 mg, 0.203 mmol) karışımından sentezlenir ve bu işlemde
Örnek 6'da açıklanan prosedür izlenir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.03 (br. s., 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 7.09 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.86 (td, *J*=5.3, 6.8 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.70 (br. s., 1H), 3.65 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 3.25 (d, *J*=14.1 Hz, 1H),
20 3.13 (dd, *J*=8.2, 15.5 Hz, 1H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 2.44 (quin, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J*=5.5, 9.6, 17.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.89 (dt, *J*=5.0, 9.5 Hz, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 4H), 1.60 - 1.50 (m, 3H), 1.48 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 2H). MS (ESI, +ve iyon) *m/z* 587.1 (M+H)⁺.

25 ÖRNEK 15. (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASIKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS
A[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



ADIM 1: (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-N-((S)-PENT-4-EN-2-İLSÜLFONİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN] -7-KARBOKSAMİT

5

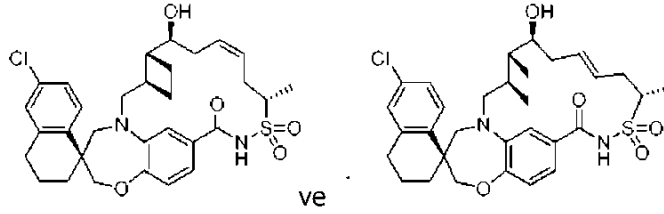


Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA13A; 15 mg, 0.031 mmol) ve (S)-pent-4-en-2-sülfonamit (Aramadde EE172; 5.6 mg, 0.037 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 2, adım 1 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyalin saflaştırılması neticesinde (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-N-((S)-pent-4-en-2-ilsülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (19 mg, 0.031 mmol) elde edilmektedir.

15

ADIM 2: (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H, 15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-kloro-7'-HİDROKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

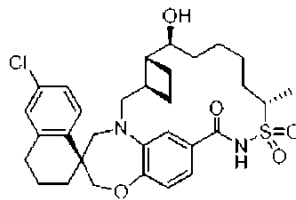
20



Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-N-((S)-pent-4-en-2-ilsülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-nafta-

- 5 lene]-7-karboksamit (ADIM 1, 42.5 mg, 0.067 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 14, adım 2 için açıklanan prosedürler izlenir. Kromatografi vasıtasıyla 24 g ISCO sütun ile saflaştırılır. %10 ila %20 ila %40 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile heksan içinde 90 dakika içinde ayrıştırılır. Bu işlemi müteakiben 12 g ISCO sütun içinden ikinci bir saflaştırma yapılır. %0 ila 30 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile heksan içinde ayrıştırılır ve böylece
- 10 (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro [naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit birinci ayrıştırma izomeri olarak (13.4 mg, 0.023 mmol %34.3 verim) ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-
- 15 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit ikinci ayrıştırma izomeri olarak (13.2 mg, 0.023 mmol %34.3 verim) elde edilmektedir.

ADIM 3: (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTA-LEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASIKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



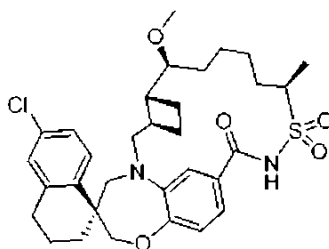
- 25 Nihai bileşik (7.5 mg, 0.013 mmol, %71 verim) (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-

spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit (ADIM 2,10.8 mg, 0.018 mmol) karışımından sentezlenir ve bu işlemde Örnek 6 için açıklanan prosedür izlenir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.72 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.70 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.60 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.33 (quin, J=8.6 Hz, 1H), 2.12 (quin, J=8.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 5H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 3H), 1.49 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 2H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 587.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 16. (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-KLORO-7'-METOKSİ-12'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTA-KOSA A[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



EtOAc (2.8 mL) içinde yer alan (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-kloro-7'-metoksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 13; 5 mg, 8.34 mmol) ve platinum (iv) oksit (0.379 mg, 1.67 mmol, Omega) karışımında H₂ (balon) altında oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından Celite® vasıtasıyla filtre edilir ve böylece katı katalizör çıkarılır ve konsantre edilir ve preparatif ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm sütun; gradyan ayrıştırma: %40 ila %95 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: %0.1 TFA, 30 dakika yöntem) ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-kloro-7'-metoksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H, 15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[16,18,24]trien]-15'-on

13',13'-dioksit (4.4 mg, 7.32 µmol). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.93 (d, J=9.1 Hz, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 3H),

3.83 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.33 - 3.29 (m, solventle 3H örtüşme), 3.23 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J=9.1, 15.4$ Hz, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.36 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.10 - 1.84 (m, 5H), 1.84 - 1.56 (m, 6H), 1.55 - 1.40 (m, 6H), 1.38 - 1.24 (m, 3H). m/z (ESI, +ve iyon) 601.2 (M+H)⁺.

5

ÖRNEK 17. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

10 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13', 13'-DİOKSİT,

ÖRNEK 18. (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-kloro-12'-ETİL-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]

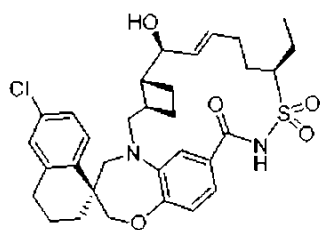
DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKO-SA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON

15 13',13'-DİOKSİT VE

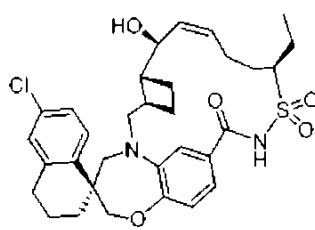
ÖRNEK 19. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

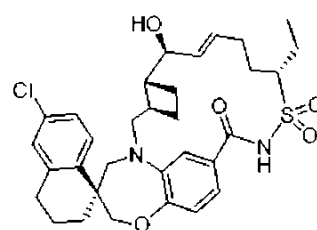
20 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13', 13'-DİOKSİT



Örnek 17



Örnek 18



Örnek 19

25 Nihai bileşik Örnek 2'de açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanır ve bu işlemde (S)-6'-kloro 5-(((1R,2R)-2-(((S)-1-hidroksiallil)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA11A) kullanılır ve razemik (R)-hept-6-en-3-sülfonamit (Aramadde EE21) ve (S)-hept-6-en-3-sülfonamit (Aramadde EE212) ve arzu edilen ürünler, (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-

30 hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-

ON 13',13'-dioksit (Örnek 17) birinci ayrıştıran majör izomer olarak preparatif ters evre HPLC uygulanır

(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-

kloro-12'-etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro [naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14] diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek

5 18) ikinci ayrıştıran minör izomer olarak preparatif ters evre HPLC uygulanarak ve (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-kloro-12'-etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-

1 ,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit(Örnek 19) üçüncü ayrıştıran majör izomer olarak preparatif ters

evre HPLC uygulanır ve böylece izole edilirler.

10 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen- 1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-

15'-ON 13', 13'-dioksit (Örnek 17): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=1.8, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.90 - 5.82 (m, 1H), 5.73 (dd, J=7.8, 15.1 Hz, 1H), 4.21

15 (dd, J=3.7, 7.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=12.1, 14.7 Hz, 2H), 4.02 (dd, J=6.5, 13.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.29 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=10.0, 15.3 Hz, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.46 - 2.22 (m, 4H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.79 (m, 8H), 1.73 (dd, J=9.0, 17.6 Hz, 1H), 1.46 (t, J=12.6 Hz, 1H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H). m/z

(ESI, +ve iyon) 599.2 (M+H)⁺; (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-hidroksi-3,4- dihidro-2H,15'H-spiro [naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya

[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 18). ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 8 7.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 5.62 - 5.55

25 (m, 2H), 4.49 (dd, J=3.5, 7.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=12.5, 21.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J=15.7 Hz, 1H), 3.71 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 8H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 1H), 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3H). m/z (ESI, +ve iyon) 599.2 (M+H)⁺; ve (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-kloro-12'-

etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro [naftalen-1 ,22'- [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-

30 on 13',13'-dioksit (Örnek 19): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8 7.74 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.92 (ddd, J=5.9, 14.7, 21.5 Hz, 1H), 5.66 (dd, J=6.1, 15.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.47 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.58

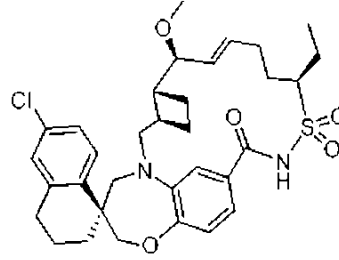
- 2.33 (m, 3H), 2.24 - 2.03 (m, 4H), 1.97 - 1.73 (m, 8H), 1.63 - 1.45 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.5

35 Hz, 3H). m/z (ESI, +ve iyon) 599.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 20. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-METOKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

5 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON13',13'-DİOKSİT



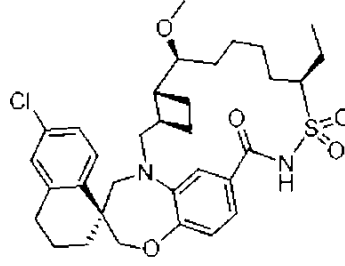
Nihai bileşik Örnek 4'te açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanır ve bu işlemde

10 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-
[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-
ON 13',13'-dioksit (Örnek 17) kullanılır ve arzu edilen ürün, (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-kloro-
12'-etil-7'-metoksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

15 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on
13',13'-dioksit izole edilmiş beyaz katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ
7.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd,
J=1.8, 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.94 - 5.85 (m, 1H), 5.58
(dd, J=8.9, 15.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 3.85 (d, J=14.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=3.9, 9.0
Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H),
20 2.54 - 2.39 (m, 2H), 2.33 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.12 (qd, J=7.3, 14.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.69 (m,
10H), 1.45 (t, J=12.0 Hz, 1H), 1.21 (t, J=7.5 Hz, 3H). m/z (ESI, +ve iyon) 613.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 21. (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-METOKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-
SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA

25 [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[16,18,24]TRİEN] -15'-ON 13',13'-
DİOKSİT



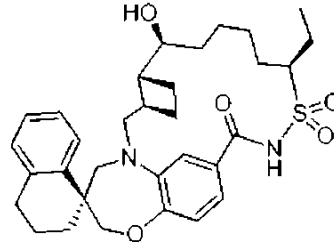
Nihai bileşik Örnek 6'da açılanan ile benzer bir şekilde hazırlanmış ve bu işlemde (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-metoksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 20) kullanılmış ve arzu edilen ürünler, (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-metoksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioksit izole edilmektedir. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.11 (ddd, J=2.9, 12.0, 14.2 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.69 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (dd, J=8.1, 14.9 Hz, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.35 (t, J=7.7 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 5H), 1.82 - 1.63 (m, 4H), 1.47 (br.s., 5H), 1.42 - 1.24 (m, 4H), 1.18 (t, J=7.6 Hz, 3H). m/z (ESI, +ve

iyon) 615.2 (M+H)⁺.

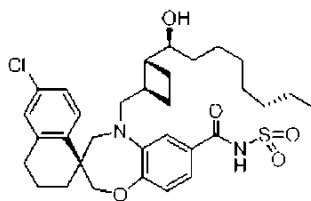
ÖRNEK 22. (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-12'-ETİL-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASIĞLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



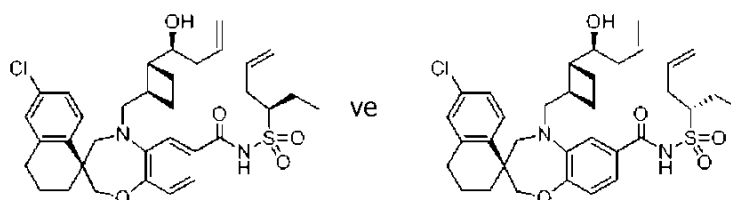
(1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 18; 5.2 mg, 8.68 µmol) ve paladyum 10 ağacından % (kuru halde) olarak ve karbon üzerinde aktifleştirilmiş, siğak (4.6 mg, 4.34 µmol) 1:1 oranda

EtOAc:EtOH (3.0 mL) karışım H_2 altında oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından Celite® vasıtasıyla filtre edilir ve böylece katı katalizör elde edilmektedir. Birleştirilmiş organik katman konsantre edilir ve preparatif ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm sütun; gradyan ayrıştırma: %40 ila %95 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: %0.1 TFA, 30 dakika yöntem) ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-12'-etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatet-rasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24} pentakosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioksit (1.9 mg, 3.35µmol) elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.02 (m, 4H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=12.1, 22.7 Hz, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.13 (dd, J=8.8, 19.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.99 - 1.37 (m, 17H), 1.18 (t, J=7.6 Hz, 3H). m/z (ESI, +ve iyon) 567.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 23. (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[16,18,24]TRİEN] -15'-ON 13',13'-DİOKSİT

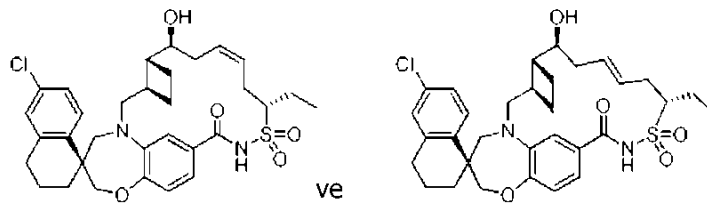


ADIM 1: (S)-6'-KLORO-N-((R)-HEKS-5-EN-3-İLSÜLFONİL)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT VE (S)-6'-KLORO-N-((S)-HEKS-5-EN-3-İLSÜLFONİL)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT



Nihai bileşikler (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA13A; 224 mg, 0.465 mmol) ve razemik karışım (R)-heks-5-en-3-sülfonamit (Aramadde EE18) ve (S)-heks-5-en-3-sülfonamit (Aramadde EE182; 167 mg, 1.023 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 2, adım 1 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal saflaştırılır ve böylece (S)-6'-kloro-N-((R)-heks-5-en-3-ilsülfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit ve (S)-6'-kloro-N-((S)-heks-5-en-3-ilsülfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit karışımında elde edilir (235 mg, 0.375 mmol, %81 verim).

ADIM 2. (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTA-LEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

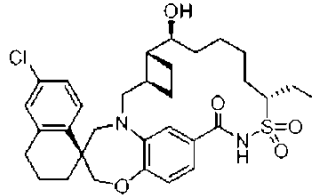


Nihai bileşik (S)-6'-kloro-N-((R)-heks-5-en-3-ilsülfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit ve (S)-6'-kloro-N-((R)-heks-5-en-3-ilsülfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (ADIM 1,235 mg, 0.375 mmol) karışımından sentezlenir ve bu işlemde Örnek 14, adım 2 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal kromatografi vasıtasıyla 24 g ISCO sütun ile birinci saflaştırma işlemine tabi tutulur, heksan içinde %10 ila %20 ila %40 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile 60 dakikada ayrıştırılır ve böylece nihai bileşikler

karşımla elde edilmektedir.

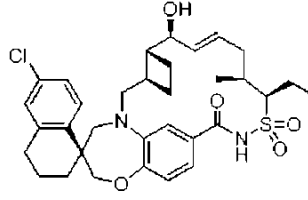
ADIM 3: (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTA-LEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]

5 DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



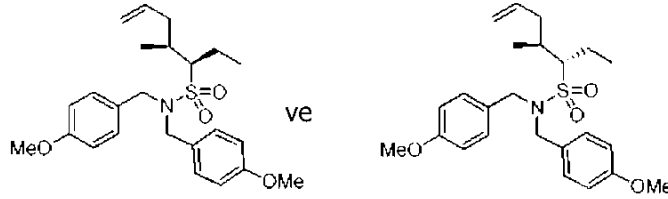
Nihai bileşik (6.3 mg, 0.010 mmol, %52.3 verim) (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-kloro-12'-etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo
10 [14.7.2.0^{1,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-on13',13'-dioksit ve
(1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-kloro-12'-etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-
[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentakosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-
ON 13',13'-dioksit (ADIM 2, 12 mg, 0.020 mmol) karşımla sentezlenir ve bu işlemde
15 Örnek 6'da açıklanan prosedür izlenir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 10.11 (br. s., 1H), 7.70
(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.3, 8.4
Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.99 (d,
J=12.1 Hz, 1H), 3.76 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.57
- 3.50 (m, 1H), 3.16 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=8.5, 15.2 Hz, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 2H),
20 2.25 (quin, J=9.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 7H),
1.72 - 1.57 (m, 3H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.19 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS
(ESI, +ve iyon) m/z 601.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 24. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-
25 DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKO-
SA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



ADIM 1: (3R,4S)-N,N-BIS(4-METOKSİBENZİL)-4-METİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT VE (3S,4S)-N,N-BIS(4-METOKSİBENZİL)-4-METİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT

5



Nihai bileşikler N,N-bis(4-metoksibenzil)propan-1-sülfonamit (Aramadde EE14; 1512 mg, 4.16 mmol) ve (R)-pent-4-en-2-il 4-metilbenzensülfonat (hazırlanış prosedürü: Sigman, M. S. ve arkadaşları J. Am. Chem. Soc., 2012,134(28), 11408-11411; 1999 mg, 8.32 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 1 için açıklanan prosedürler izlenir. (3R,4S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-4-metilhept-6-en-3-sülfonamit ve (3S,4S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-4-metilhept-6-en-3-sülfonamit ayrılmaz bir karışım olarak elde edilir (335 mg, 0.776 mmol, %18.7 verim).

15

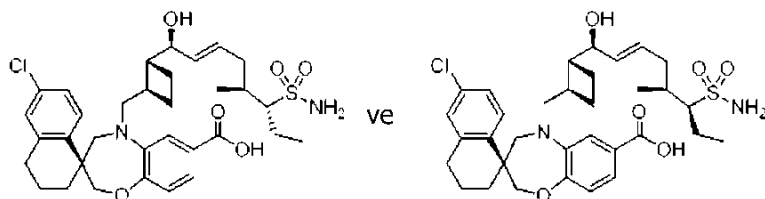
ADIM 2: (3R,4S)-4-METİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT VE (3S,4S)-4-METİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT



Nihai bileşikler (3R,4S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-4-metilhept-6-en-3-sülfon-amit ve (3S,4S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-4-metilhept-6-en-3-sülfonamit (335 mg, 0.776 mmol, adım 1) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 2 için açıklanan prosedürler izlenir. (3R,4S)-4-metilhept-6-en-3-sülfonamit ve (3S,4S)-4-metilhept-6-en-3-sülfonamit ayrılmaz bir karışım olarak elde edilir (67.6 mg, 0.35 mmol, %45.5 verim).

25

ADIM 3: (S)-6'-Kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİLOKT-2-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT ve (S)-6'-Kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİLOKT-2-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT



10 Nihai bileşikler (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12A; 40 mg, 0.078 mmol) ve (3R,4S)-4-metilhept-6-en-3-sülfonamit ve (3S,4S)-4-metilhept-6-en-3-sülfonamit (67.6 mg, 0.35 mmol) karışım olarak kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 3 için açıklanan prosedürler izlenir. (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoiloct-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ve (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoiloct-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (46 mg, 0.073 mmol, %92 verim) karışım olarak bir sonraki adımda sürdürülür.

20

ADIM 4. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-Kloro-12'-ETİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

25

Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sul-famoiloct-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ve (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoiloct-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (63 mg, 0.100 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 4 için açıklanan prosedürler izlenir.

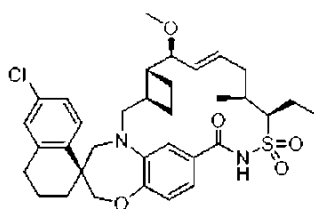
30

Ham materyal kromatografi vasıtasıyla 12 g ISCO altı sütun ile saflaştırılarak heksan içinde 24 dakikada %10-40-50 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile ayrıştırılarak ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

- 5 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit ikinci ayrıştırılarak majör izomer olarak elde edilmektedir. Bu materyal tekrar kromatografi vasıtasıyla 12 g ISCO altı sütun ile saflaştırılarak DCM içinde yer alan %0-10 aseton ile ayrıştırılarak ve böylece nihai bileşik (20 mg, 0.033 mmol, %32.7 verim) elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.33 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 3H), 5.86 (ddd, J=3.9, 9.0, 15.1 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=8.2, 15.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=3.9, 8.2 Hz, 1H), 4.09 -4.08 (m, 2H), 3.98 (ddd, J=1.2, 3.7, 8.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=9.5, 15.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 2.41 (ddd, J=3.7, 9.8, 18.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.21 -2.11 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 5H), 1.67 (quin, J=9.5 Hz, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 613.0 (M+H)⁺.

ÖRNEK 25. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

- 20 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKO-
SA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



- 25 Nihai bileşik (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 24; 10 mg, 0.016 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 4 için açıklanan prosedürler izlenir. Sütun kromatografi vasıtasıyla ham materyalin saflaştırılması ve heptan içinde %10-40 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile ayrıştırılarak ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-metoksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa [8,16,18,24]tetraen]-15'-ON 13',13'-dioksit (7.3 mg, 0.012 mmol, %71.4 verim) elde edilmektedir. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.84 (ddd, *J*=3.4, 9.6, 15.1 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=9.0, 15.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.82 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J*=3.3, 9.2 Hz, 1H), 3.25 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.03 (dd, *J*=10.1, 15.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.44 (ddd, *J*=3.2, 9.8, 18.6 Hz, 1H), 2.33 (quin, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.39 (t, *J*=12.6 Hz, 1H), 1.28 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) *m/z* 627.1 (M+H)⁺.

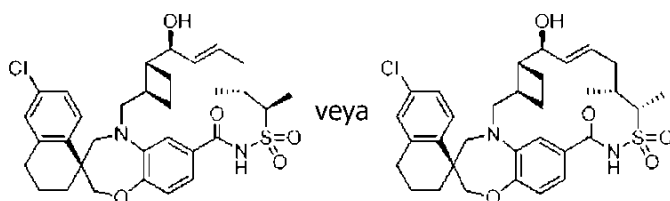
ÖRNEK 26. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22']

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

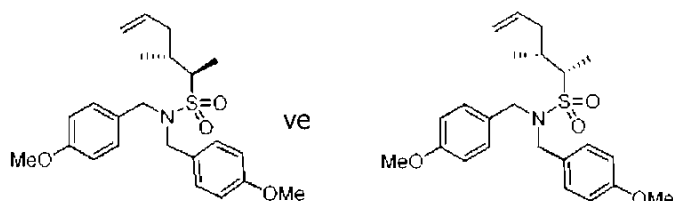
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22']

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



ADIM 1: (2R,3R)-N,N-BIS(4-METOKSİBENZİL)-3-METİLHEKS-5-en-2-SÜLFONAMİT ve (2S,3R)-N,N-BIS(4-METOKSİBENZİL)-3-METİLHEKS-5-en-2-SÜLFONAMİT



N,N-bis(4-metoksibenzil)etanesülfonamit (Aramadde EE13; 1030 mg, 2.95 mmol) toluen

içinde vakum altında 2 saat boyunca eşkaynar hale getirilir. Argon altında, THF ilave edilir ve çözelti -78° C'ye soğutulur. N-bütillityum çözeltisi (2.5 M heksan içinde, 1.533 mL, 3.83 mmol) bu işlemin ardından ilave edilir ve karışım -78° C'de 60 dakika boyunca karıştırılır (S)-pent-4-en-2-il 4-metilbenzensülfonat (hazırlanış prosedürü: Sigman, M. S. ve arkadaşları, J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1417 mg, 5.90 mmol) 3 mL THF içindeki bir çözelti olarak ilave edilir ve bu işlemin ardından ilave edilmektedir. 5 dakika sonra karışım ortam sıcaklığına getirilerek ve gece boyunca argon altında karıştırılır. Karışım doymuş NH₄Cl ile sılatılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilmektedir. Ham materyal içine enjekte edilir SiO₂ jel kartuş ve kromatografi vasıtasıyla 40 g ISCO sütun ile saflaştırılır heksan içinde %5 ila %10 ila %20 ila %40 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece 2.3:1 nihai bileşikler (420 mg, 1.00 mmol, %34.1 verim) karışım elde edilmektedir.

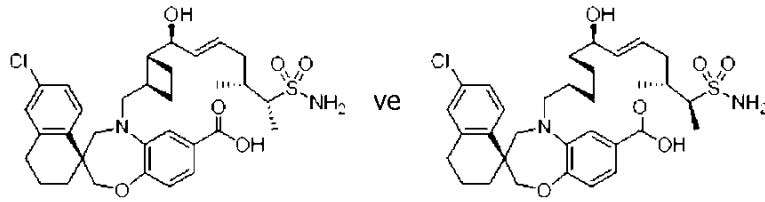
ADIM 2: (2R,3R)-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT VE (2S,3R)-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT



DCM içinde yer alan (5.029 mL) (2R,3R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit ve (2S,3R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit (2.3:1 diastereomer karışımı) 420 mg, 1.00 mmol) ve anizol (1.093 mL, 10.06 mmol) çözeltisine ortam sıcaklığında triflorasetik asit (2.99 mL, 40.2 mmol) yavaşça ilave edilmektedir. Gece boyunca karıştırıldıktan sonra, karışım konsantre edilmektedir. Tortu EtOAc ile seyreltilir, doymuş NaHCO₃ ile yıkanır EtOAc ile tekrar ekstrakte edilir, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilmektedir. Ham materyal kromatografi vasıtasıyla 24 g ISCO altın sütun üzerinde saflaştırılır ve gradyan %0-50 EtOAc /heksan içinde) ile ayrıştırılır ve böylece 2.3:1 nihai bileşik karışımı elde edilir (153 mg, 0.863 mmol, %86 verim).

ADIM 3: (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6R,E)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİLHEPT-2-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTA-LEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT VE (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6S,E)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFA-MOİLHEPT-2-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-

NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT



- 5 Şişe 1,2-DCE (2.101 mL) içinde yer alan (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12A; 75 mg, 0.147 mmol) ve 2.3:1 (2R,3R)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit ve (2S, 3R)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit (153 mg, 0.863 mmol) karışımı ile doldurulur. Çözelti argon ile serpiştirilir ve bu işlemin ardından Hoveyda-Grubbs II (9.21 mg, 0.015 mmol) 1 mL 1,2-DCE içindeki bir çözelti olarak ortam sıcaklığında ilave edilmektedir. Elde edilen nihai karışım (argon ile şişenin havalandırılması ile serpiştirilir) ortam sıcaklığında karıştırılır 2 saat sonra reaksiyon karışımına havayla 5 dakika boyunca serpiştirilir ve filtre edilir ve böylece çözünmez sülfonamit homodimer ayrıştırılır. Filtrat doğrudan 12 g ISCO altı sütun içine enjekte edilir ve saflaştırılır ve heksan içinde %0-20-50-100 EtOAc ile 16 dakikda ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik karışım elde edilir (74 mg, 0.120 mmol, %82 verim) elde edilmektedir.

ADIM 4. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

- 20 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

25

- N,N-dimetilpiridin-4-amin (24.90 mg, 0.204 mmol) çözeltisine DCM içinde yer alan (59.900 mL) (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6R,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoilhept-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ve (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6S,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoilhept-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (74 mg, 0.120 mmol) (3 saat

boyunca 2.0 mL PhMe ile eşkaynaştırılır ve 0°C'de ilave edilmektedir. N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimit hidroklorür (46.0 mg, 0.240 mmol) bu işlemin ardından yavaşça kısım kısım ilave edilir ve elde edilen nihai karışım ortam sıcaklığında 15 saat içinde 500 mL'ye ulaşarak karıştırılır. Karışım IN HCl ve tuzlu su ile yıkanır, sulu EtOAc ile tekrar 5 ekstrakte edilir ve birleştirilmiş veya organikler anhidrit magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve bu işlemin ardından konsantre edilmektedir. Ham materyal kromatografi vasıtasıyla 12 g

ISCO altı sütun ile saflaştırılır, heksan içinde %10-40-50 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile 24 saat içinde ayrıştırılır ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

10 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-di-oksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-

15 saflık olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.31 (br. s., 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.14 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, J=3.7, 15.8 Hz, 1H), 5.58 - 5.45 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.87 (br. s., 1H), 3.74 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.33 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.11 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.57 - 2.39 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 4H), 1.80 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.41 (d, J=7.4 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.7 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 599.1 (M+H)⁺.

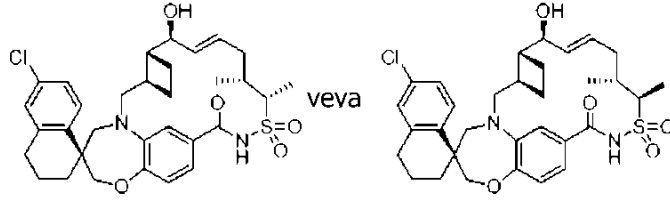
ÖRNEK 27. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

25 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

30 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

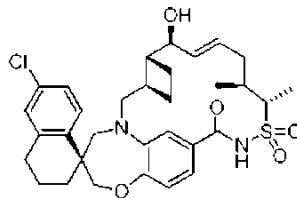


Nihai bileşik Örnek 26, adımı 4'e göre sentezlenir. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

- 5 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ON 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit ikinci ayrıntı minör izomer olarak izole edilir (11.5 mg, 0.019 mmol, %16.0 verim, %95 saflık). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.08 - 8.57 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.03 (ddd, J=5.3, 8.2, 15.7 Hz, 1H), 5.76 (dd, J=7.8, 15.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=3.2, 7.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 3H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.29 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.12 (dd, J=9.9, 15.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 2.62 (br. s., 1H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.36 (dq, J=3.2, 9.2 Hz, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 3H), 1.90 (dd, J=4.1, 9.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.46 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 599.0 (M+H)⁺.
- 10
- 15

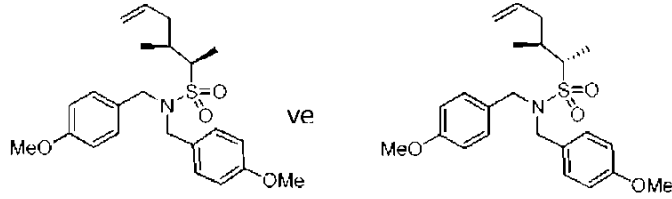
ÖRNEK 28. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

20 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



25

ADIM 1: (2R,3S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT VE (2S,3S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT



- 5 Nihai bileşikler N,N-bis(4-metoksibenzil)etanesülfonamit (Aramadde EE13; 1148 mg, 3.29 mmol) ve (R)-pent-4-en-2-il 4-metilbenzensülfonat (hazırlanış prosedürü: Sigman, M. S. ve arkadaşları J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1579 mg, 6.57 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 1 için açıklanan prosedürler izlenir. (2R,3S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit ve (2S,3S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit 2.4:1 karışım olarak elde edilir (539 mg, 1.29 mmol, %39.3 verim).

ADIM 2: (2R,3S)-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT ve (2S,3S)-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT

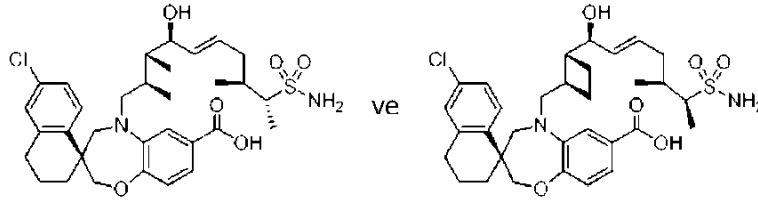
15



- Nihai bileşikler (2R,3S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-3-metilheks-5-en-2-sülfon-amit ve (2S,3S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit (539 mg; 1.29 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 2 için açıklanan prosedürler izlenir. (2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit ve (2S,3S)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit 2.3:1 karışım olarak elde edilir (203 mg, 1.15 mmol, %89 verim).

ADIM 3: (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİLHEPT-2-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTA-LEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT ve (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFA-MOİLHEPT-2-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT

25



5

Nihai bileşikler (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12A; 75 mg, 0.147 mmol) ve 2.3: 1 (2R,3S)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit karşılıklı ve (2S,3S)-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit (153 mg, 0.863 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 3 için açıklanan prosedürler izlenir. (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoilhept-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ve (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoilhept-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (73 mg, 0.118 mmol, %80 verim) karşılıklı bir sonraki adımda sürdürülür.

15

ADIM 4. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

20

Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sul-famoilhept-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ve (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoilhept-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (73 mg, 0.118 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 4 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal kromatografi vasıtasıyla 12 g ISCO altı sütun ile saflaştırılarak heksan içinde 24 dakikada %10-40-50 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile ayrıştırılır ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

25

30

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit birinci ayrıntılı minör izomer olarak elde edilmektedir. Bu materyal preparatif ters evre HPLC vasıtasıyla tekrar saflaştırıldı ve H₂O (içerik: %0.1 TFA) içinde %50-70 MeCN (içerik: %0.1 TFA) ile ayrıntılı ve böylece nihai bileşik (5.8 mg, 0.0097 mmol, %8.2 verim, %90 saflık) elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.69 (br. s., 1H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 5.67 (dd, J=6.4, 15.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.11 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.76 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.44 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.42 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 599.1 (M+H)⁺.

ÖRNEK 29. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-

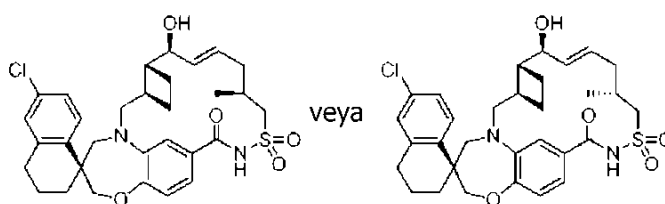
2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

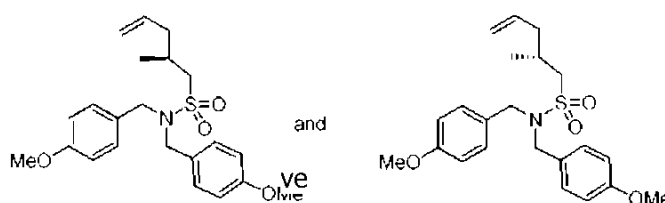
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

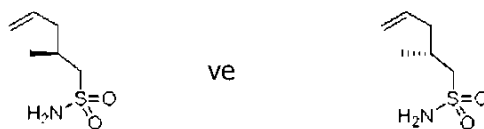


ADIM 1: (S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT ve (R)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT



N,N-bis(4-metoksibenzil)metanesülfonamit (Aramadde EE12; 1.05 g, 3.13 mmol) PhMe içinde vakum altında 12 saat boyunca eşkaynar hale getirilir. Argon altında, THF (21 mL) ilave edilir ve çözelti -78° C'ye soğutulur. Bütilityum çözeltisi (2.5 M heksan içinde; 1.63 mL, 4.07 mmol) bu işlemin ardından ilave edilir ve karışım -78° C'de 30 dakika boyunca karıştırılır. Pent-4-en-2-il 4-metilbenzensülfonat (hazırlanış prosedürü: Sigman, M. S. ve arkadaşları. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1.3 g, 5.41 mmol) 1.5 mL THF içinde bir çözelti olarak elde edilmektedir. Eksiksiz ilave etme işleminden sonra karışımın ortam sıcaklığına getirilmesi sağlanır ve gece boyunca karıştırılır. LC/MS analizi %50 oranında arzu edilen ürüne dönüşümün sağlandığını gösterir; ilave 24 saat uzatılan karıştırma işlemi dönüşümü iyileştirmez. Karışım bu işlemin ardından doymuş NH₄Cl ile sılatılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilmektedir. Ham materyal kromatografi 24 g ISCO sütun ile vasıtasıyla saflaştırılır, heksan içinde %10 ila %20 ila %60 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece razemik (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit (408 mg, 1.01 mmol, %32 verim) karışım halinde edilmektedir.

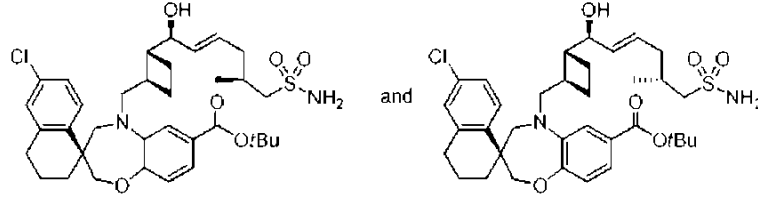
ADIM 2: (S)-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT VE (R)-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT



Nihai bileşikler (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit (506 mg, 1.25 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 2 için açıklanan prosedürler izlenir. (S)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (R)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit razemik karışım (152 mg, 0.93 mmol, %74 verim) olarak elde edilmektedir.

ADIM 3: (1'S)-TERT BÜTİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİLHEKS-2-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT ve (1'S)-TERT BÜTİL 6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİLHEKS-2-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BEN-ZO[B][1,4]OKSAZEPİN-

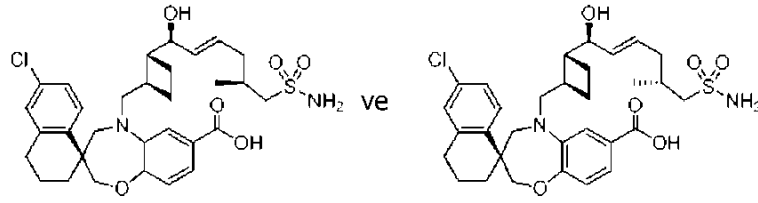
3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLAT



- 5 Bir şişe ((S)-tert-bütil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (Aramadde AA12A, adımı 1B, birinci ayrıştırma izomer; 120 mg, 0.212 mmol) ve razemik (S)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (R)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit (156 mg, 0.954 mmol) karşın 1,2-DCE (3.028 mL) içinde doldurulur. Çözelti argon ile serpiştirilir ve Hoveyda-
- 10 Grubbs II (13.28 mg, 0.021 mmol) 1.5 mL içinde 1,2-DCE çözeltisi olarak ortam sıcaklığında ilave edilmektedir. Karşın (argon ile şişenin havalandırılması) ortam sıcaklığında 1.5 saat (LC/MS analizi ile %70 dönüşüm) karşın Reaksiyon karşın Bu işlemin ardından havayla 5 dakika boyunca serpiştirilir, konsantre edilir ve doğrudan 24 g ISCO altı sütun içine enjekte edilir ve saflaştırılır ve %0-20-50-100 EtOAc/Hex ile ayrıştırılır (16 dakika) ve böylece (1'S)-
- 15 tert bütil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoilheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat ve (1'S)-tert bütil 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoilheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (63 mg, 0.096 mmol, %45.1 verim) karşın elde edilmektedir.
- 20

ADIM 4: (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİLHEKS-2-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT ve (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİLHEKS-2-EN-1-il)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT

25



Katı(1S)-tert bütıl 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat ve (1S)-tert bütıl 6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilat (63 mg, 0.096 mmol) ve LiOH monohidrat (0.013 mL, 0.478 mmol) karışımına 1: 1 dioksan/MeOH (1.911 mL) karışımı ilave edilmektedir. Reaksiyon 70°C'ye iletir. Neredeyse hiçbir reaksiyon 1.5 saat içinde gözlemlenmez; H₂O (~0.4 mL) ilave edilir ve karışım 40 saat karıştırılır. Karışım bu işlemin ardından 1 N HCl (1.0 mL) ile satır tuzlu su ile seyreltilir, EtOAc ile ekstrakte edilir, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilmektedir. Elde edilen ham materyal bir sonraki adımda ilave saflaştırmaya gerek kalmadan kullanılır.

ADIM 5. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ve (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (57 mg, 0.095 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 4 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal kromatografi vasıtasıyla 12 g ISCO altın sütun ile saflaştırılır. %10-40-50 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile heksan içinde 24 dakikada ayrıştırılır ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22']-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on

- 5 13',13'-dioksit birinci ayrıştıran minör izomer (11 mg, 0.019 mmol, %19.9 verim, %90 saflık) olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.41 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.15 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=4.3, 15.8 Hz, 1H), 5.63 - 5.54 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.04 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=2.2, 5.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.63
- 10 (m, 1H), 3.39 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.57 - 2.41 (m, 2H), 2.16 (dd, J=6.5, 11.7 Hz, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.63 (m, 3H), 1.62 - 1.41 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.1 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 585.1 (M+H)⁺.

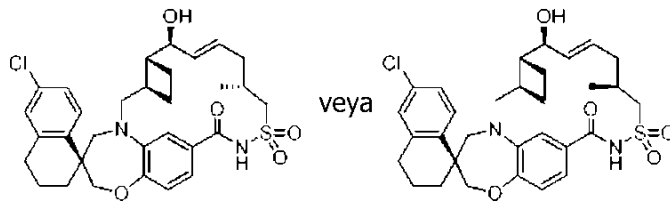
ÖRNEK 30. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSI-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22']-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSI-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22']-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

- 20 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



Nihai bileşik Örnek 29, adım 5 için açıldığında şekliyle sentezlenir. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22']-

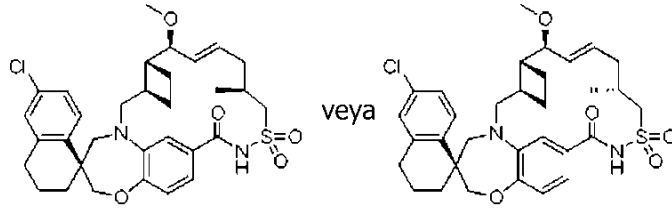
[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22']-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-

- 30 ON 13',13'-dioksit ikinci ayrıştıran majör izomer olarak izole edilir (11.6 mg, 0.020 mmol, %21.0 verim). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.44 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17

(dd, $J=2.3$, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.82 (ddd, $J=5.1$, 7.6, 15.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, $J=8.2$, 15.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, $J=3.9$, 12.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=4.7$, 8.8 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.82 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=9.6$, 15.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=8.0$, 15.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.41 (ddd, $J=4.3$, 9.8, 18.0 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.24 (ddd, $J=2.2$, 7.9, 15.2 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 4H), 1.68 (dd, $J=9.4$, 18.8 Hz, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.15 (d, $J=6.5$ Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 585.1 (M+H)⁺.

- ÖRNEK 31. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-KLORO-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-KLORO-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



- Nihai bileşik (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit (Örnek 29; 8.0 mg, 0.014 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 4 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal saflaştırılır ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-kloro-7'-metoksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-kloro-7'-metoksi-11'-metil-3,4-

dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit (8.1 mg, 0.014 mmol, %99 verim, %94 saflık) olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.22 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 3H), 5.84 (td, J=6.3, 15.6 Hz, 1H), 5.48 (dd, J=7.3, 15.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 3.64 (dd, J=6.5, 15.3 Hz, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.38 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.23 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.5 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 599.0 (M+H)⁺.

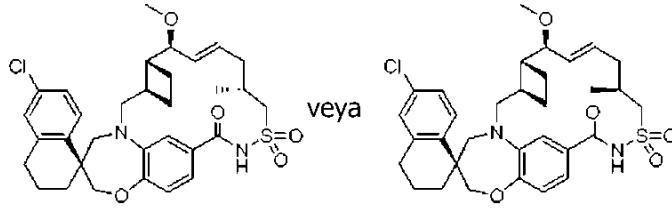
ÖRNEK 32. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-KLORO-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-KLORO-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



Nihai bileşik (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra

en]-15'-ON 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on

13',13'-dioksit (Örnek 30; 8.0 mg, 0.014 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 4 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal saflaştırılır ve böylece

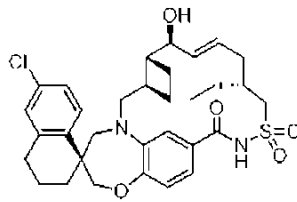
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-kloro-7'-metoksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro [naftalene-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-kloro-7'-metoksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

- 5 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit (8.1 mg, 0.014 mmol, %99 verim) elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.82 (ddd, J=5.7, 7.6, 14.9 Hz, 1H), 5.52 (dd, J=9.2, 15.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=4.9, 15.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.81 (d, J=14.9 Hz, 1H),
10 3.70 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=3.5, 9.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.02 (dd, J=6.1, 15.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=3.2, 15.2 Hz, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.44 (ddd, J=3.3, 9.6, 18.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 599.0 (M+H)⁺.

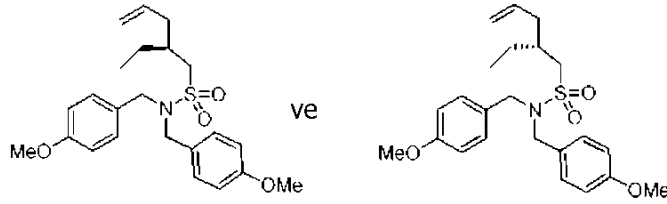
15

ÖRNEK 33. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-KLORO-11'-ETİL-7'-HİİROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TIYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

20



- 25 ADIM 1: (S)-2-ETİL-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)PENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT VE (R)- 2-ETİL-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)PENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT



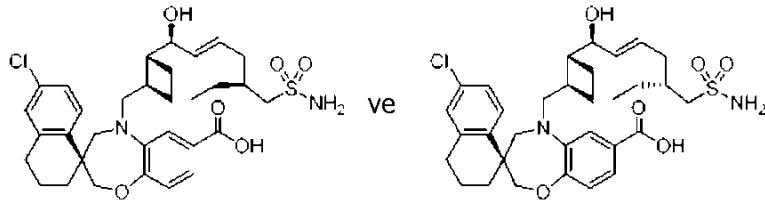
Nihai bileşik N,N-bis(4-metoksibenzil)metanesülfonamit (Aramadde EE12; 1.10 g, 3.28 mmol) ve heks-5-en-3-il 4-metilbenzensülfonat (hazırlanmış prosedürü: Sigman, M. S. ve arkadaşları J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1.50 g, 5.90 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde 26, adım 1 içinde açıklanan prosedür izlenir. (S)-2-etil-N,N-bis(4-metoksibenzil)pent-4-en-1-sülfonamit ve (R)-2-etil-N,N-bis(4-metoksibenzil)pent-4-en-1-sülfonamit burada razemik (435 mg, 1.04 mmol, %31.8 verim) karışım olarak elde edilmektedir.

ADIM 2: (S)-2-ETİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT VE (R)- 2-ETİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT



Nihai bileşik razemik karışım (S)-2-etil-N,N-bis(4-metoksibenzil)pent-4-en-1-sülfonamit ve (R)-2-etil-N,N-bis(4-metoksibenzil)pent-4-en-1-sülfonamit (435 mg, 1.04 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Aramadde 26, adım 2 için açıklanan prosedür izlenir. (S)-2-etilpent-4-en-1-sülfonamit ve (R)-2-etilpent-4-en-1-sülfonamit razemik karışım (149 mg, 0.84 mmol, %81 verim) olarak elde edilmektedir.

ADIM 3: (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-HİDROKSİ-5-(SÜLFAMOİLMETİL)HEPT-2-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT VE (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-HİDROKSİ-5-(SÜLFAMOİLMETİL)HEPT-2-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT



Nihai bileşikler (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12A; 80 mg, 0.157 mmol) ve (S)-2-etilpent-4-en-1-sülfonamit ve (R)-2-etilpent-4-en-1-sülfonamit (149 mg, 0.84 mmol) karışımı kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 3 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal saflaştırılır ve heptan içinde gradyan %0-20-50-100 EtOAc ile ayrıştırılır ve bu işlemi müteakiben heptan içinde %20-50 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) gradyanı ayrıştıramaz (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidroksi-5-(sülfamoilmetil)hept-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ve (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidroksi-5-(sülfamoilmetil)hept-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (75 mg, 0.122 mmol, %77 verim) karışımına bağlar.

ADIM 4. 1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-KLORO-11'-ETİL-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

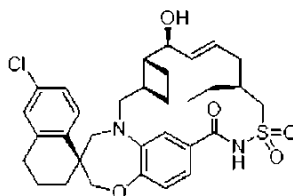
Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidroksi-5-(sülfamoilmetil)hept-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ve (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidroksi-5-(sülfamoilmetil)hept-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (75 mg, 0.122 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, adım 4 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal kromatografi vasıtasıyla 12 g ISCO altı sütun ile saflaştırılır, %10-30-50 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile heksan içinde 24 dakika ayrıştırılır ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-kloro-11'-etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit birinci ayrıştırılabilir zomer olarak (20.4 mg, 0.034 mmol, %28.0 verim) elde edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.45 (br. s., 1H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44 (br.

s., 1H), 7.15 (dd, $J=2.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=1.8, 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=4.7, 15.7$ Hz, 1H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.96 (br. s., 1H), 3.92 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.64 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.30 - 3.11 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.56 - 2.41 (m, 2H), 2.29 (dd, $J=5.5, 13.9$ Hz, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 7H), 1.75 - 1.63 (m, 4H), 1.45 (dt, $J=7.6, 14.3$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 599.0 (M+H)⁺.

ÖRNEK 34. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-KLORO-11'-ETİL-7'-HİDROKSİ-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



Nihai bileşik Örnek 33, adım 4 için açıldığında şekliyle sentezlenir. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-kloro-11'-etil-7'-hidroksi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ON 13',13'-dioksit ikinci ayrıştırmaz isomer olarak. Bu materyal tekrar saflaştırıldı ve %60 EtOAc ile heptan içinde ayrıştıldı ve böylece saf nihai bileşik (15.7 mg, 0.026 mmol, %21.6 verim) elde edilmektedir. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.59 (br. s., 1H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=2.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=2.0, 8.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.81 (td, $J=6.6, 15.2$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J=8.3, 15.2$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=3.9, 8.1$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J=5.9, 15.4$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.78 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=6.7, 15.5$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J=9.7, 15.3$ Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.39 (ddd, $J=4.2, 9.8, 18.1$ Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.56 (m, 3H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 0.90 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 599.2 (M+H)⁺.

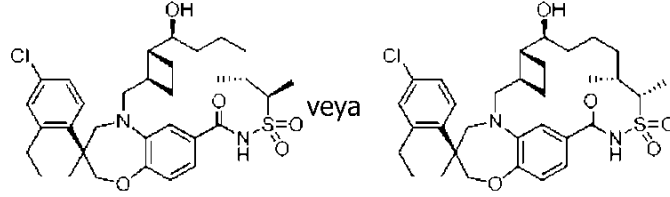
ÖRNEK 35. (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[16,18,24]TRİEN]-

5 15'-ON 13',13'-DİOKSİT



10 EtOAc (3.5 mL) içinde yer alan (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

15 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-di-oksit (Örnek 26; 17 mg, 0.028 mmol) ve platinum (IV) oksit (6.44 mg, 0.028 mmol) karışım H₂ (balon) altında ortam sıcaklığında 50 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı bu işlemin ardından şırınga filtre vasıfıyla filtre edilmektedir. Ham materyal kromatografi vasıfıyla Redi-Sep® önceden paketlenmiş SiO₂ jel sütun ile saflaştırılır (4 g),
20 %20 ila %50 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile heptan içinde ayrıştırılır ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-
25 2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[16,18,24]trien]-15'-on 13',13'-dioksit (12.1 mg, 0.020 mmol, %70.9 verim). ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.55 (br. s., 1H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.14 (dd, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=1.7, 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H),
30 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.61 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.28 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.48 -

2.41 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.91 (q, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.68 (q, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.59 (dd, $J=6.1, 10.3$ Hz, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 4H), 1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 601.0 (M+H)⁺.

5

ÖRNEK 36. (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

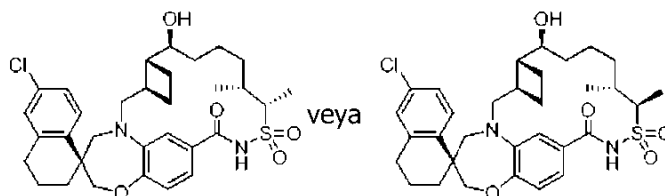
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[16,18,24]TRİEN]-

15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-

10 DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[16,18,24]TRİEN]-

15'-ON 13',13'-DİOKSİT



15

Nihai bileşik (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa [8,16,18,24]tetraen]-15'-on

13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-

20 dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa

[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 27; 9.4 mg, 0.016 mmol) kullanılarak

sentezlenir ve bu işlemde Örnek 35 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal

saflaştırılır ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-

25 dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[16,18,24]trien]-15'-on

13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-

2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[16,18,24]trien]-15'-on

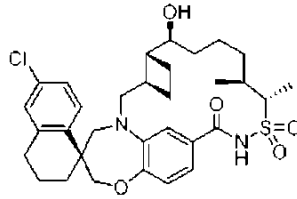
30 13',13'-dioksit (5.2 mg, 0.0087 mmol, %55.1 verim). ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 9.70 (br.

s., 1H), 7.70 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=2.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.10

(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=12.0$ Hz, 1H),

3.69 - 3.57 (m, 3H), 3.49 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 2.90 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 4H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.42 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 601.1 (M+H)⁺.

ÖRNEK 37. (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



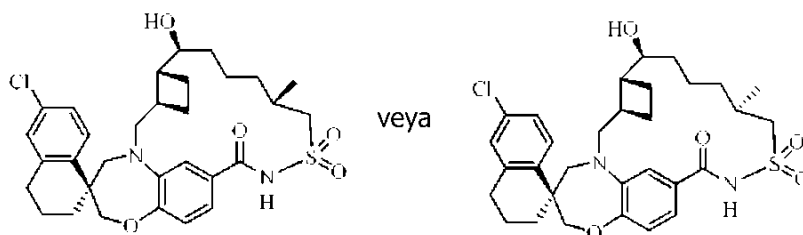
Nihai bileşik (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 28; 3.9 mg, 0.0065 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 35 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal saflaştırılır ve böylece (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[16,18,24]trien]-15'-ON 13',13'-dioksit (2.8 mg, 0.0047 mmol, %71.6 verim, %90 saflık).

¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 10.44 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=2.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=2.4, 8.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.87 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.61 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J=1.2, 7.1, 14.4$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J=8.7, 15.3$ Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.24 (quin, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 5H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.51 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.41 (m, 1H), 1.40 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 601.1 (M+H)⁺.

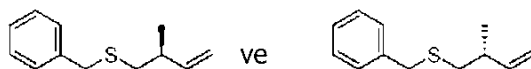
ÖRNEK 38. (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]

DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKO-SA[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

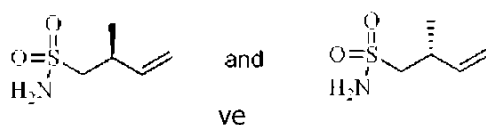


ADIM 1: (S)-BENZİL(2-METİLBÜT-3-EN-1-İL)SÜLFAN VE (R)-BENZİL(2-METİLBÜT-3-EN-1-İL)SÜLFAN



2-metilbüt-3-en-1-ol (1.198 mL, 11.61 mmol), fenilmetanetiylol (2.044 mL, 17.42 mmol) ve 2-(tribütilfosforaniliden) MeCN (4.67 mL, 17.42 mmol) karışımı 100°C 2 saat boyunca 50°C Reaksiyon karışımında sıcaklığın soğutulur, EtOAc ile seyreltilir, doymuş NH₄Cl sulu çözeltisi ve tuzlu su ile yıkanır. Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilmektedir. Ham ürün 30g SiO₂ jel içine alınır ve kurutulur ve bu işlemin ardından kromatografi vasıtasıyla SiO₂ jel ile saflaştırılır ve Hex ile ayrıştırılır ve böylece nihai ürün renksiz yağ olarak elde edilir (1.62g, %72. 4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 -7.27 (m, 5H), 5.84 (ddd, J=17.17, 10.32, 6.75 Hz, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.58 - 2.39 (m, 3H), 1.19 - 1.14 (m, 3H).

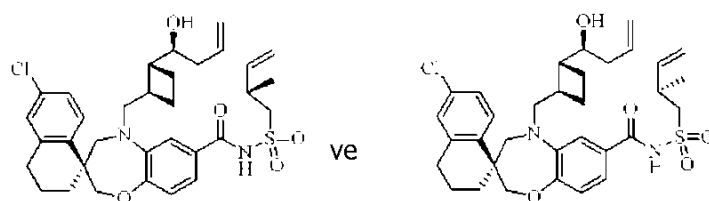
ADIM 2: (S)-2-METİLBÜT-3-EN-1-SÜLFONAMİT ve (R)-2-METİLBÜT-3-en-1-SÜLFONAMİT



133 mL eter içinde yer alan (S)-benzil(2-metilbüt-3-en-1-il)sülfane, (R)-benzil(2-metilbüt-3-

en-1-il)sülfan (0.650 g, 3.38 mmol) ve iodosobenzen (2.454 g, 11.15 mmol) karışımına konsantre edilmiş HCl (18.31 mL, 220 mmol) şiddetli karıştırma yapılarak yavaşça ilave edilmektedir. Elde edilen nihai karışım 30 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı dinlendirilir ve katmanlar ayrıştırılır. Birleştirilmiş organik katman azaltılarak basınç altında konsantre edilmektedir. Tortu yüksek vakum altında 1 saat boyunca kurutulur. 8 mL DCM içinde yer alan tortu çözeltisi 10 mL DCM içinde yer alan amonyak, 7.0 M metanol (2.414 mL, 16.90 mmol) çözeltisi, N,N- DIPEA (2.94 mL, 16.90 mmol) ve 4-(dimetilamino)piridin (8.26 mg, 0.068 mmol) karışımına ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 16 saat boyunca karıştırıldıktan sonra konsantre edilmektedir. Ham ürün SiO₂ jel üzerinde kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve heksan içinde yer alan %0 ila %60 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik (0.076g, %15.1) elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (ddd, J=17.36, 10.03, 7.63 Hz, 1 H), 5.21 - 5.05 (m, 4 H), 3.25 - 3.07 (m, 2 H), 2.92 - 2.78 (m, 1 H), 1.20 (d, J=6.85 Hz, 3 H).

ADIM 3: (S)-6'-Kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-N-(((S)-2-METİLBÜT-3-EN-1-İL)SÜLFONİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT VE (S)-6'-Kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-N-(((R)-2-METİLBÜT-3-EN-1-il)SÜLFONİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT



DCM içinde yer alan (0.5 mL) (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütıl)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA13A; 0.010 g, 0.021 mmol), (S)-2-metilbüt-3-en-1-sülfonamit ve (R)-2-metilbüt-3-en-1-sülfonamit (0.019 g, 0.124 mmol), 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilkarbodiimit hidroklorür (0.012 g, 0.062 mmol) ve 4-(dimetilamino)piridin (7.60 mg, 0.062 mmol) karışımında sıcaklığında 16 saat boyunca karıştırılır. Doğrudan sütun (5g SiO₂ jel) üzerine yüklenir ve kromatografi ile saflaştırılır. %0 ila %50 EtOAc (içerik: %0.2 AcOH) ile

heksan içinde ayrılarak ve böylece nihai bileşik (0.011g, %86) elde edilmektedir. m/z (ESI, +ve iyon) 613.2 (M+H)⁺.

ADIM 4: (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT (116762-34-3) VE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRA-SİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

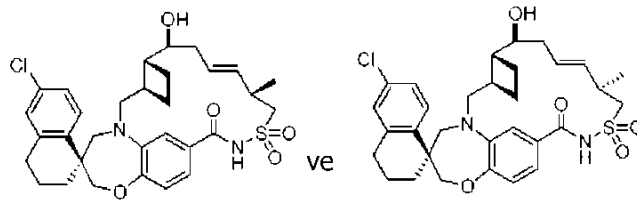
A[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

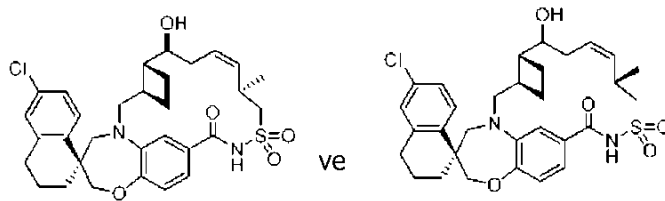
A[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



ve



Toluen içinde yer alan (80 mL) (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-N-(((S)-2-metilbüt-3-en-1-il)sülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-

spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit ve (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-N-(((R)-2-metilbüt-3-en-1-il)sülfonil)-3',4,4',5-

tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (21 mg, 0.034 mmol) çözeltisi N₂ ile 3 döngü boşlatma ve tekrar doldurma işlemine tabi tutulur. Homojen çözeltiye 1 mL toluen içinde yer alan Hoveyda-Grubbs II (4.29 mg, 6.85 mmol) çözeltisi oda

sıcaklığında ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı 106°C'de N₂ 2 altında saat boyunca karıştırılır. Karışım içine hava üflenir. Reaksiyon oda sıcaklığında soğutulur ve konsantre edilmektedir. Tortu preparatif ters evre HPLC vasfıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C18 5mm sütun; gradyan ayrıştırma: %40 ila %90 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: ed %0.1 TFA, 30 dakika yöntem) ve böylece nihai bileşik karışım elde edilmektedir.

ADIM 5: (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

EtOAc (2.0 mL) içinde yer alan (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro [naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit (116762-34-3) ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]

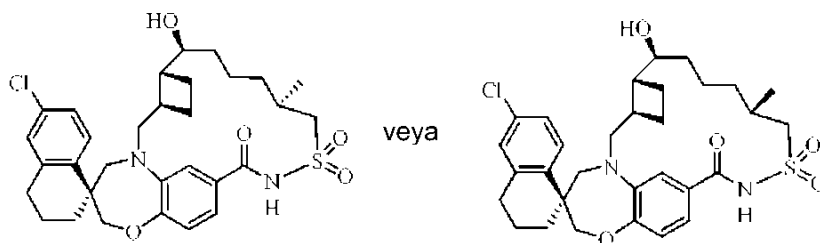
diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ON 13',13'-dioksit (ADIM 4, 1.6 mg, 2.73 µmol) ve platinum (iv) oksit (0.621 mg, 2.73 µmol) karışımı H₂ (balon) altında oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır. Katı katalizör filtre edilir ve bu işlemde şırınga filtre kullanılır ve filtrat konsantre edilir ve böylece ham ürün elde edilmektedir. Ham ürün preparatif ters evre HPLC vasfıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C18 5mm sütun; gradyan ayrıştırma: %40 ila %90 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: ed %0.1 TFA, 30 dakika yöntem) ve böylece nihai bileşik ikinci ayrıştırılabilir zomer olarak beyaz katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (br. s., 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1 H), 7.22 - 7.16 (m, 3 H), 7.09 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 4.16 - 4.09 (m, 2 H), 3.88 - 3.63 (m, 6 H), 3.28 - 3.22 (m, 1 H), 3.17 (dd, J=15.16, 5.87 Hz, 1 H), 3.13 - 3.07 (m, 1 H), 2.80 - 2.74 (m, 2 H), 2.36 - 2.29 (m, 2 H), 2.21 - 2.18 (m, 1 H), 2.03 -

1.98 (m, 2 H), 1.94 - 1.77 (m, 2 H), 1.75 - 1.27 (m, 9 H), 1.13 (d, $J=6.85$ Hz, 3 H). m/z (ESI, +ve iyon) 587.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 39. (1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-
5 SPİRO[NAFTALEN-1,22'

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[16,18,24]TRİEN]-
15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-
DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[16,18,24]TRİEN]-
10 15'-ON 13',13'-DİOKSİT



Nihai bileşik Örnek 38'de ikinci ayrı ~~stereoisomer~~ izomer olarak preparatif ters evre HPLC uygulanarak
15 izole edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (br. s., 1H), 7.69 (d, $J=8.61$ Hz, 1H),
7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (d, $J=2.35$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.22$ Hz, 1H), 4.16
(s, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.67 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 3.61 - 3.44 (m, 4H), 3.41 (d, $J=12.52$
Hz, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.72 (m, 5H), 1.64 - 1.51 (m, 5H),
1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.25 - 1.13 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.85$ Hz, 3H). m/z (ESI, +ve iyon) 587.1
20 (M+H)⁺.

ÖRNEK 40. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12',12'-DİMETİL-3,4-
DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

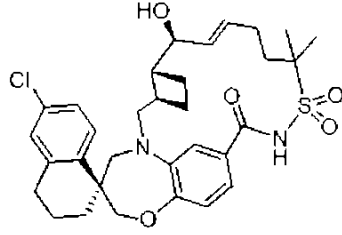
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

25 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VE

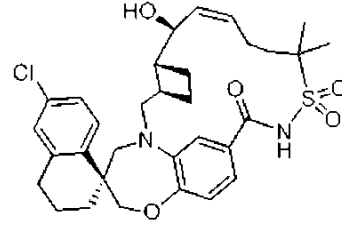
ÖRNEK 41. (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12',12'-DİMETİL-3,4-
DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

30 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13', 13'-DİOKSİT



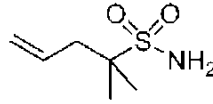
Örnek 40



Örnek 41

ADIM 1: 2-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT

5



Nihai bileşik Aramadde EE20 için açılanan ile benzer bir şekilde hazırlanır ve bu işlemde 5 eşdeğer bütillityum çözeltisi, 2.5 M heksan (Aldrich) içinde ve 5 eşdeğer MeI (Aldrich) kullanılır ve arzu edilen ürün 1-(triflorometoksi)hept-6-en-3-sülfonamit açık kahverengi yağ olarak izole edilmektedir.

ADIM 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

Nihai bileşik Örnek 2, adım 1 ve 2 için açılanan ile benzer bir şekilde hazırlanır ve bu işlemde Aramadde AA11A ve 2-metilheks-5-en-2-sülfonamit (ADIM1) kullanılır ve arzu edilen ürünler, (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-kloro-7'-hidroksi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-

1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13', 13'-dioksit (Örnek 40) birinci ayrılmada majör izomer olarak preparatif ters evre HPLC uygulanarak ve (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-kloro-7'-hidroksi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-

ON 13',13'-dioksit (Örnek 41) ikinci ayrılmada majör izomer olarak preparatif ters evre HPLC uygulanarak izole edilmektedir. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-kloro-7'-hidroksi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-

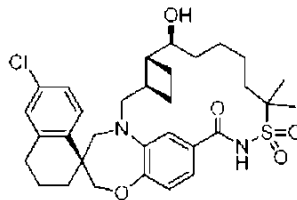
- 5 ON 13', 13'-dioksit (Örnek 40): ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 8 7.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.82 (br. s., 1H), 5.65 (dd, J=7.5, 15.5 Hz, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 4.10 (dd, J=12.0, 46.0 Hz, 2H), 3.78 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (br. s., 1H), 2.41 - 2.07 (m, 5H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.80 (dd, J=8.1, 14.2 Hz, 3H), 1.70 (dd, J=9.0, 18.3 Hz, 1H), 1.54- 1.42 (m, 2H), 1.45 (d, J=8.1 Hz, 6H). m/z (ESI, +ve iyon) 599.2 (M+H)⁺; (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-kloro-7'-hidroksi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit (Örnek 41): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.68 -5.60 (m, 1H), 5.53 (dd, J=8.4, 11.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.07 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J=14.5 Hz, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m,2H), 2.14 (d, J=13.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 4H), 1.96 - 1.78 (m, 5H), 1.53 (d, J=12.7 Hz, 6H) 1.52 - 1.46 (m, 1H). m/z (ESI, +ve iyon) 599.2 (M+H)⁺.
- 10
- 15

20

ÖRNEK 42. (1S,3'R,6'R,7'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12',12'-ETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENE-1,22'-

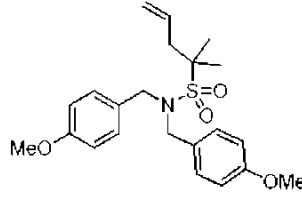
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

25



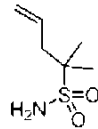
ADIM 1. N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)2-METİLPENT-4-EN-2-SÜLFONAMİT

30



N,N-bis(4-metoksibenzil)büt-3-en-1-sülfonamit (Aramadde EE16; 500 mg, 1.332 mmol) PhMe içinde vakum altında 1 saat boyunca eşkaynar yapılır. Argon altında, THF ilave edilir ve 5 çözelti -78°C'ye soğutulur. Bütilityum çözeltisi (Sigma Aldrich, 2.5 M heksan içinde; 1.065 mL, 2.66 mmol) kullanılır ve bu işlemin ardından ilave edilir ve karıştırılır. -78°C'de 60 dakika karıştırılır. MeI (Sigma Aldrich; 0.166 mL, 2.66 mmol) ilave edilir ve karıştırılır. -78°C'de ilave 30 dakika karıştırılır. (LC/MS analizi 1:1 mono ve di-metilatlı ürün karışımına tam dönüşümün gerçekleştiğini gösterir). Karışım doymuş NH₄Cl ile sıfatılır ortam sıcaklığına ulaşması 10 sağlanır. EtOAc ile ekstrakte edilir, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilmektedir. Ham materyal 24 g ISCO altın sütun ile sıfatılır ve heksan içinde gradyan %5-10 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-2-sülfonamit elde edilir (173 mg, 0.429 mmol, %32.2 verim).

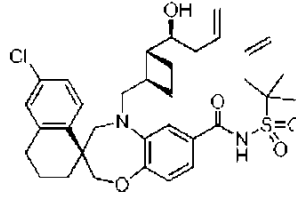
15 ADIM 2. 2-METİLPENT-4-EN-2-SÜLFONAMİT



DCM içinde yer alan N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-2-sülfonamit (173 mg, 0.429 20 mmol) çözeltisine tiyoanizol (0.503 mL, 4.29 mmol) ilave edilir ve bu işlemi müteakiben damla şeklinde triflorasetik asit (1.2 mL, 16.15 mmol) ilave edilmektedir. 6 saat karıştırıldıktan sonra (%30 EtOAc/heksan içinde TLC başlangıç materyalinin tamamen kaybolduğunu gösterir) karışım EtOAc ile seyreltilir, doymuş NaHCO₃ ile yıkanır, back EtOAc ile ekstrakte edilir, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilmektedir. Ham materyal 25 kromatografi vasıtasıyla 12 g ISCO altın sütun ile saflaştırılır ve gradyan %10-50 EtOAc heksan ile ayrıştırılır ve böylece 2-metilpent-4-en-2-sülfonamit (45 mg, 0.276 mmol, %64.3 verim) elde edilmektedir.

ADIM 3: (S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HİDROKSİBÜT-3-EN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-

N-((2-METİL-PENT-4-EN-2-İL)SÜLFONİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2H,2'H-
SPİRO[BENZO[B][1,4]OKSAZEPİN-3,1'-NAFTA-LEN]-7-KARBOKSAMİT



5

Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA13A; 41 mg, 0.085 mmol) ve 2-metilpent-4-en-2-sülfonamit (45 mg, 0.276 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde Örnek 2, adım 1 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal saflaştırılır ve böylece (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-N-((2-metilpent-4-en-2-il)sülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (45.8 mg, 0.073 mmol, %86 verim) elde edilmektedir.

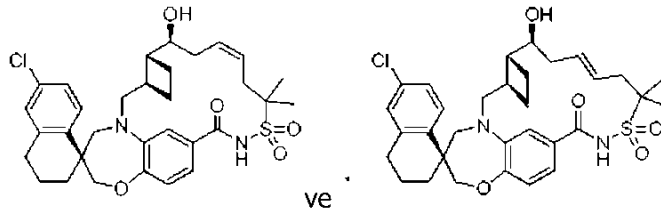
15 ADIM 4: (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

20 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



25

Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroksibüt-3-en-1-il)siklobütil)metil)-N-((2-metilpent-4-en-2-il)sülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (45.8 mg, 0.073 mmol) kullanılarak sentezlenir ve bu işlemde

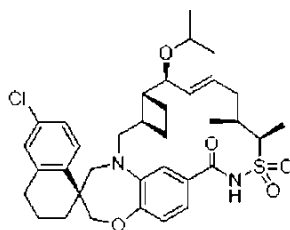
Örnek 14, adım 2 için açıklanan prosedürler izlenir. Ham materyal kromatografi vasıtasıyla 12 g ISCO sütun ile saflaştırılır, %10 ila %20 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH) ile heksan içinde 90 dakikada ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik karışımı elde edilmektedir.

5 ADIM 5: (1S,3'R,6'R,7'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-12',12'-ETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A[16,18,24]TRİEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

10 Nihai bileşik (6.4 mg, 0.011 mmol, %71 verim) (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z)-6-kloro-7'-hidroksi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit ve (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-kloro-7'-hidroksi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

15 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[9,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit (ADIM 4, 9 mg, 0.015 mmol) karışımından sentezlenir ve bu işlemde Örnek 14, adım 3'de açıklanan prosedür izlenir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 10.50 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.13 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=9.1, 15.6 Hz, 1H), 2.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.33 (quin, J=8.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.59 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.44 - 1.34 (m, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 601.2 (M+H)⁺.

25 ÖRNEK 43. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-11',12'-DİMETİL-7'-(1-METİLETOKSİ)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO [NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZA TETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTA-KOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON-13', 13'-DİOKSİT



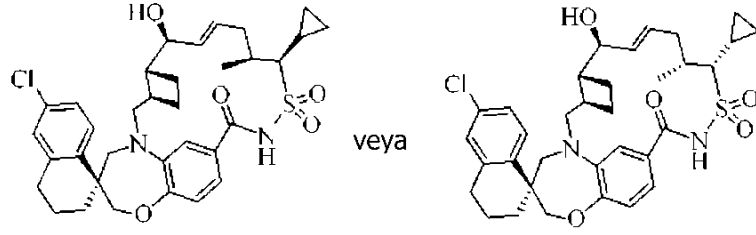
30

THF içinde yer alan (0.681 mL) (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-

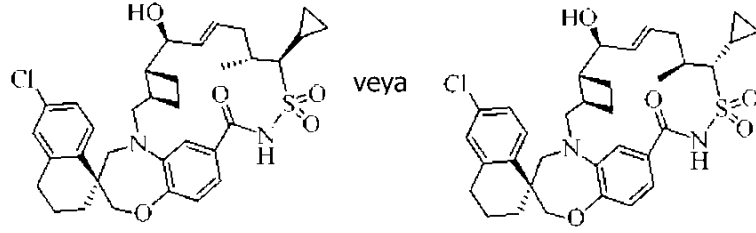
dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit (Örnek 2; 20.4 mg, 0.034 mmol) çözeltisi 0°C'ye soğutulur ve buna sodyum hidrit (%60 dispersiyon mineral yağ içinde; 13.62 mg, 0.340 mmol) ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 15 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından 2-iodopropan (3.40 ml, 0.034 mmol) ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı ortam sıcaklığında 4 gün boyunca karıştırılır, reaksiyonu hareketlendirmek için daha fazla reaktif eklenir. Karışım bu işlemin ardından sulu NH₄Cl ile ekstrah edilir ve EtOAc ile seyreltilir. Birleştirilmiş organik katman MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilmektedir. Ham materyal kromatografi vasıtasıyla Redi-Sep® önceden paketlenmiş SiO₂ jel sütun ile saflaştırılır (4 g), %10-40 EtOAc ile ayrıştırılır (içerik: %0.3 AcOH)/heptans ve böylece nihai bileşik (0.6 mg) elde edilmektedir. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.03 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.89 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.72 (ddd, J=3.4, 9.3, 15.2 Hz, 1H), 5.53 (dd, J=8.8, 15.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.69 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.59 (td, J=6.1, 12.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.02 (dd, J=9.7, 15.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 3H), 1.83 (dd, J=5.6, 12.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.44 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.09 (d, J=5.9 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 641.0 (M+H)⁺.

ÖRNEK 44. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-Dİ-HİDRO-2H,15'H-SPİRO [NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PEN-TAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-Dİ-HİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{1,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-Dİ-HİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{1,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETPAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-Dİ-HİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

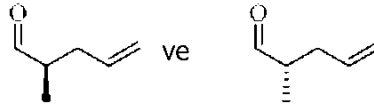


veya



5

ADIM 1: (2S)-METİLPENT-4-ENAL VE (2R)-METİLPENT-4-ENAL

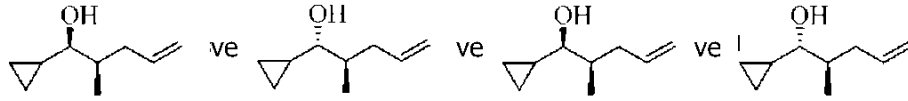


10

DCM içinde yer alan (30 mL) oksalil klorür (6.65 mL, 74.9 mmol) çözeltisine - DCM içinde yer alan (20 mL) DMSO anhidrit (10.62 mL, 150 mmol) çözeltisi nitrojen altında 60°C'de ilave edilir ve 2 dakika boyunca karıştırılır. DCM içinde yer alan (20 mL) 2-metilpent-4-en-1-ol (5.00 g, 49.9 mmol) çözeltisi ilave edilir ve elde edilen nihai karışım 15 dakika boyunca - 60°C'de karıştırılır. Et₃N (34.7 mL, 250 mmol) bu işlemin ardından ilave edilir ve reaksiyon karışımının ortam sıcaklığında 20 dakika boyunca karıştırılır. Karışım DCM ve H₂O ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organik katman tuzlu su ile yıkanır, kurutulur (MgSO₄) ve filtre edilmektedir. Filtrat konsantre edilir ve böylece nihai bileşik (4.90 g, %100) ilave saflaştırılmaya gerek kalmadan elde edilmektedir.

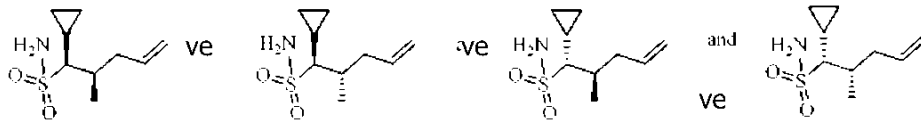
20

ADIM 2: (1S,2R)-1-SİKLOPROPİL-2-METİL-4-PENTEN-1-OL VE (1R,2R)-1-SİKLOPROPİL-2-METİL-4-PENTEN-1-OL VE (1S,2S)-1-SİKLOPROPİL-2-METİL-4-PENTEN-1-OL VE (1R,2S)-1-SİKLOPROPİL-2-METİL-4-PENTEN-1-OL



THF içinde yer alan (30 mL) (2S)-metilpent-4-enal ve (2R)-metilpent-4-enal (9.80 g, 100 mmol) çözeltisine siklopropilmagnezyum bromür, 2-MeTHF (300 mL, 150 mmol) 1.0 M içinde -78°C'de ilave edilmektedir. Reaksiyon karışım ortam sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır. Karışım doymuş sulu NH₄Cl ile statik ve eter ile ekstrakte edilmektedir. Birleştirilmiş veya organik katman tuzlu su ile yıkanır, kurutulur (Na₂SO₄) ve konsantre edilmektedir. Elde edilen nihai tortu kromatografi vasıtasıyla (SiO₂ jel, %0 ila 40, EtOAc/heksan) saflaştırılır ve böylece nihai bileşik (4.20 g, %30.0) elde edilmektedir.

ADIM 3: (1R,2R)-1-SİKLOPROPİL-2-METİL-4-PENTEN-1-SÜLFONAMİT VE (1R,2R)-1-SİKLOPROPİL-2-METİL-4-PENTEN-1-SÜLFONAMİT VE (1R,2R)-1-SİKLOPROPİL-2-METİL-4-PENTEN-1-SÜLFONAMİT VE (1R,2R)-1-SİKLOPROPİL-2-METİL-4-PENTEN-1-SÜLFONAMİT



(1S,2R)-1-siklopropil-2-metil-4-penten-1-ol, (1R,2R)-1-siklopropil-2-metil-4-penten-1-ol, (1S,2S)-1-siklopropil-2-metil-4-penten-1-ol ve (1R,2S)-1-siklopropil-2-metil-4-penten-1-ol (ADIM 2) karışımından hazırlanmış başlangıç alkolü olarak nihai bileşik için adım 3 ila 6, E22'de açıklanan benzer bir prosedür izlenir.

ADIM 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO [NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKOSA[8,16,18,24] TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

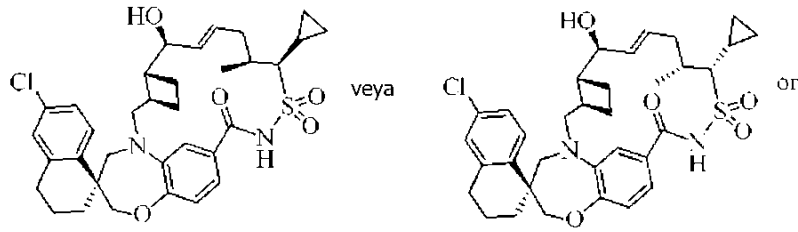
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKO-
SA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-
KLORO-12'-SİKLOPRO-PİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-
1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİA-ZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

5 PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

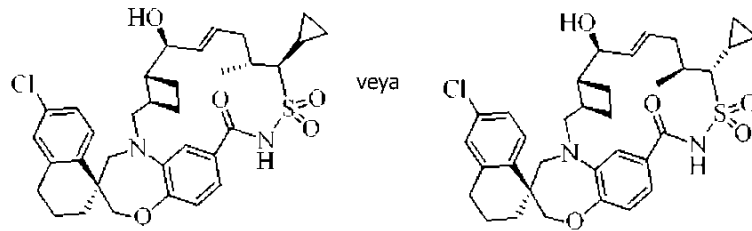
Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-
3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit
(Aramadde AA12A) ve karışım (1R,2R)-1-siklopropil-2-metil-4-PENTEN-1-sülfonamit,
10 (1R,2R)-1-siklopropil-2-metil-4-PENTEN-1 -sülfonamit, (1R,2R)-1-siklopropil-2-metil-4-
PENTEN-1-sülfonamit ve (1R,2R)-1-siklopro-pil-2-metil-4-PENTEN-1-sülfonamit (ADIM 3)
kullanılarak, Örnek 2, adım 1 ve 2'dekiye benzer bir prosedür kullanılarak hazırlanır. Bu ham
yağ preparatif ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm sütun; gradyan
ayırıştırma: %50 ila %90 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: %0.1 TFA,
15 30 dakika yöntem) ve böylece nihai bileşik birinci ayrıştırılabilir izomer olarak (12 mg, %6.7) elde
edilmektedir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.15 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J
= 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 3H), 5.91 - 5.63 (m, 2H), 4.22
(dd, J = 3.9, 7.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.40 (d, J =
11.0 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 9.8, 15.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.67 (m,
20 2H), 2.49 - 2.23 (m, 3H), 2.14 - 1.84 (m, 11H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H),
1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 - 1.07 (m, 1H), 0.93 - 0.76 (m, 3H), 0.50 - 0.37 (m, 1H). m/z
(ESI, +ve iyon) 625.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 45. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-
25 METİL-3,4-Dİ-HİDRO-2H,15'H-SPIRO [NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]
DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-
DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-
METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]
DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-
30 DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-
METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]
DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-
DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-
METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]
35 DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKO-SA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-

DİOKSİT



5



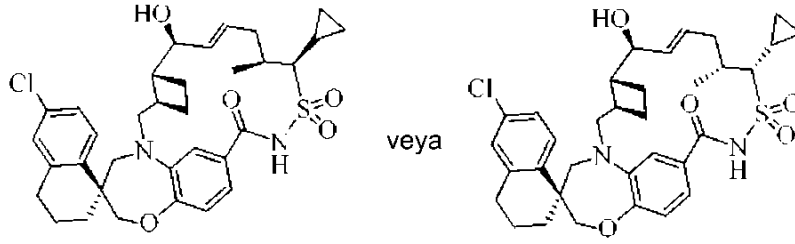
Nihai bileşik (5 mg, %2.8) ikinci ayrıştırma izomer olarak preparatif ters evre HPLC ayrıştırılması ile Örnek 49'daki gibi elde edilir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.04 (br. s., 1H), 7.83 - 7.61 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.15 (br. s., 1H), 5.92 - 5.69 (m, 1H), 4.26 - 4.04 (m, 2H), 3.68 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.36 - 2.94 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 - 1.87 (m, 6H), 1.69 (dd, J = 9.8, 19.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.30 - 1.06 (m, 10H), 0.83 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 0.44 (br. s., 1H) m/z (ESI, +ve iyon) 625.2 (M+H)⁺.

15

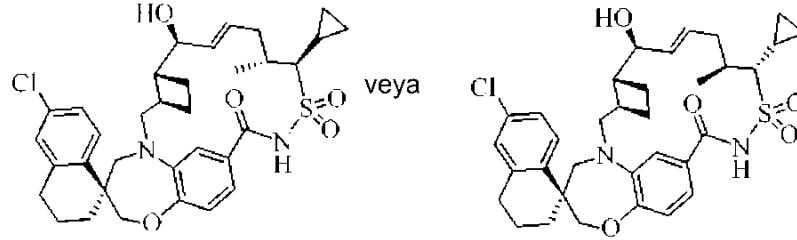
ÖRNEK 46. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO [NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

25

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



5 veya



Nihai bileşik (9 mg, %5.0) üçüncü ayrıştırma izomer olarak preparatif ters evre HPLC
 10 ayrıştırılması ile Örnek 49'daki gibi elde edilir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.21 (br. s., 1H),
 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.14 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.3
 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 5.62 (br. s., 2H), 4.20 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.85
 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 11.0
 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.40
 15 (td, J = 8.7, 17.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.03 - 1.62 (m, 10H), 1.60 - 1.45 (m, 1H),
 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.17 - 1.04 (m, 1H), 0.91 - 0.78 (m, 3H), 0.52 - 0.41 (m, 1H). m/z
 (ESI, +ve iyon) 625.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 47. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-
 20 METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO [NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]
 DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-
 DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-
 METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-
 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]
 25 PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-

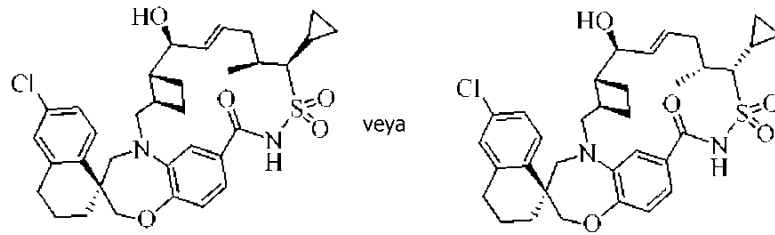
DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]

DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-

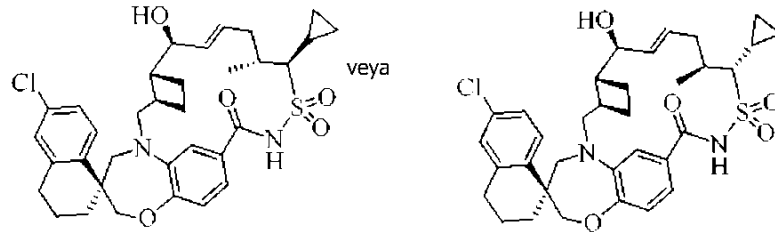
5 DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]

DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



10

veya



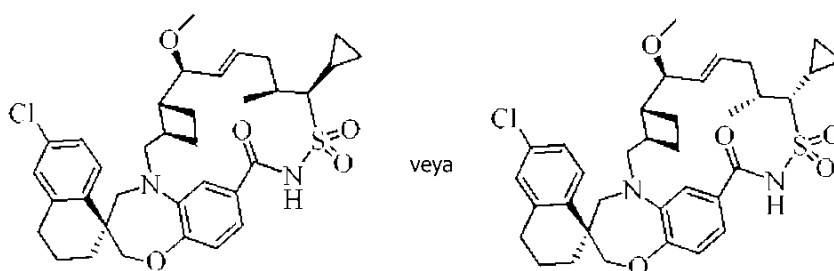
15 Nihai bileşik (3 mg, %1.9) en yavaş ayrılmayan izomer olarak preparatif ters evre HPLC ayrılmaması ile Örnek 49'daki gibi elde edilir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.14 (br. s., 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 3H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 6.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 5.8, 15.2 Hz, 1H), 4.19 (br. s., 1H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.79 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.99 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 3H), 2.51 (br. s., 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.09 - 1.87 (m, 5H), 1.75 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (br. s., 1H), 0.93 - 0.73 (m, 3H), 0.54 - 0.40 (m, 1H). m/z (ESI, +ve iyon) 625.2 (M+H)⁺.

25 ÖRNEK 48. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO [NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZA TETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

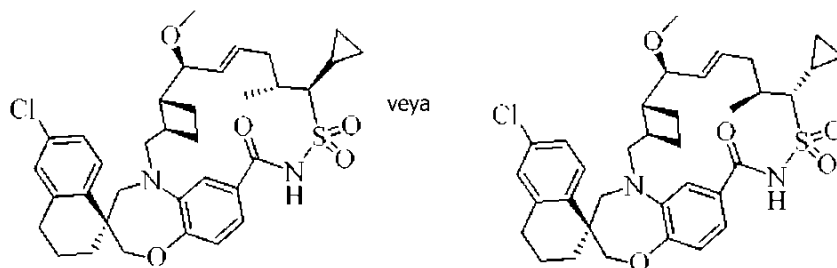
VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-

5 DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOPROPİL-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

10



veya



15

Nihai bileşik (9.5 mg, %62) burada (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-kloro-12'-siklopropil-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro [naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-12'-siklopropil-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-kloro-12'-siklopropil-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-

20 1,22'[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-

25

15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-kloro-12'-siklopropil-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 49) kullanılarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 46'da açıklanan ile benzer bir prosedür kullanılır. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.15 - 7.94 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.35, 8.41 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.98 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.81 - 5.70 (m, J = 3.13, 9.39 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 1.17, 8.41, 14.67 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.80 (d, J = 15.06 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 14.28 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 3.33, 9.00 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 10.17 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 14.28 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 10.17, 15.26 Hz, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.59 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 1.73 (m, 8H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.85 Hz, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 1H), 0.92 - 0.78 (m, 4H), 0.47 - 0.37 (m, 1H). m/z (ESI, +ve iyon) 639.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 49. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

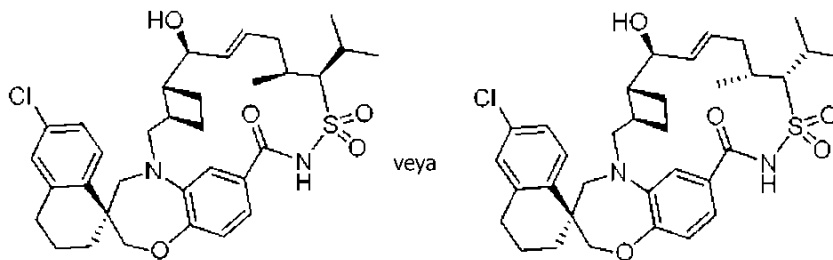
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

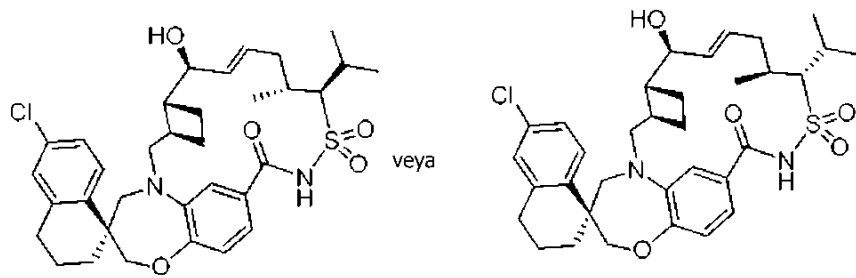
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

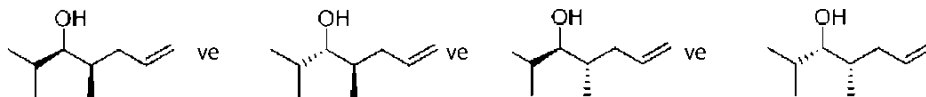
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



veya

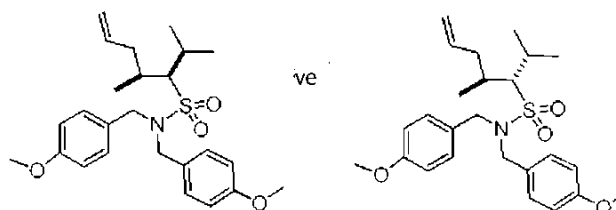


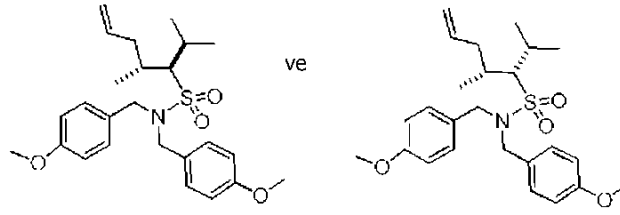
- 5 ADIM 1: (3R,4R)-2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-OL VE (3R,4S)-2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-OL VE (3S,4R)-2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-OL VE (3S,4S)-2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-OL



- 10 THF içinde yer alan (10 mL) 2-metilpent-4-enal (2.40 g, 24.4 mmol) çözeltisine 2.0 M THF içinde yer alan (24.4 mL, 48.9 mmol) izopropilmagnezyum klorür 0°C'de ilave edilir. Reaksiyon karışım ortam sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırılır. Karışım soğutulduktan sonra, reaksiyon karışımı doymuş NH₄Cl ile ekstre edilir (2 x Et₂O) ve yıkanır (tuzlu su). Birleştirilmiş veya organik katmanlar kurutulur (Na₂SO₄) ve azaltılır.
- 15 basıncı altında konsantre edilir. Tortu 40g ISCO altı sütun içine enjekte edilir ve Combi-Flash® vasıtasıyla saflaştırılır, %0 ila %20 EtOAc/heksan ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşikler (550 mg, 3.85 mmol) elde edilir.

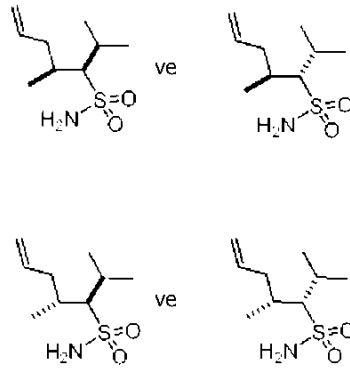
- ADIM 2: (3S,4R)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT VE (3S,4S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT VE (3R,4R)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT VE (3R,4S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT





(3R,4R)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol,(3R,4S)-2,4-dimetil-hept-6-en-3-ol,(3S,4R)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol ve (3S,4S)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol (Adım 1) karışımından hazırlanmış nihai bileşik için Aramadde EE22, Adım 3 ila 6'da açıklanan benzer bir prosedür izlenir.

ADIM 3: (3S,4R)- 2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT VE (3S,4S) -2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT VE (3R,4R)- 2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT VE (3R,4S) -2,4-DİMETİLHEPT-6-EN-3-SÜLFONAMİT



(3S,4R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2,4-dimetilhept-6-en-3-sülfonamit, (3S,4S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2,4-dimetilhept-6-en-3-sülfonamit, (3R,4R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2,4-dimetilhept-6-en-3-sülfonamit ve (3R,4S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2,4-dimetilhept-6-en-3-sülfonamit (Adım 2) karışımından nihai bileşikler sentezlenir ve bu işlemde Örnek 26, Adım 2 için açıklanan benzer bir prosedür izlenir.

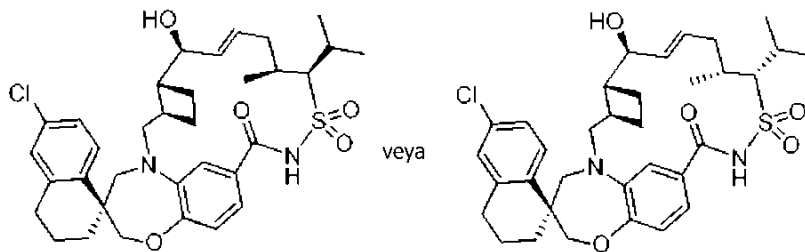
ADIM 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-

KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT (İZOMER1)

Nihai bileşikler (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12A) ve (3S,4R)- 2,4-dimetilhept-6-en-3-sülfonamit, (3S,4S)-2,4-dimetilhept-6-en-3-sülfonamit, (3R,4R)- 2,4-dimetilhept-6-en-3-sülfonamit ve (3R,4S) -2,4-dimetilhept-6-en-3-sülfonamit karışım olarak kullanılarak hazırlan ve burada Örnek 2, Adım 1 ve 2'de açıklanan benzer bir prosedür izlenir. Tortu 40g ISCO altı sütun içine enjekte edilir ve Combi-Flash® vasıtasıyla saflaştırılır (%10 ila %100 EtOAc (içerik: %0.5 AcOH)/heksan ile ayrıştırılır ve böylece ham ürün daha hızlı ayrılan bir izomer olarak elde edilir. Bu ham ürün preparatif ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm sütun; gradyan ayrıştırma: %50 ila %90 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: %0.1 TFA, 30 dakika yöntem) ve böylece nihai bileşiklerden biri beyaz bir köpük olarak elde edilir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.79 -7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 5.67 (dd, J=4.1, 15.8 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.29 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=3.5, 16.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.70 (m, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.37 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.35 - 1.26 (m, 4H), 1.17 (d, J=6.7 Hz, 3H); m/z (ESI, +ve iyon) 627 (M+H)⁺.

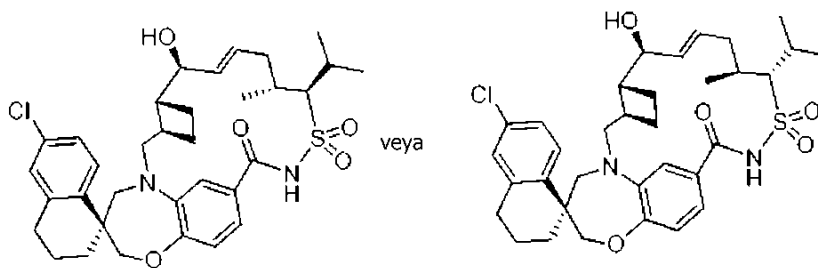
ÖRNEK 50. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-

KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



5

veya



10

Nihai bileşiklerden biri ikinci (yavaş) ayrıştırma izomer olarak elde edilir ve Örnek 54'te açıklandığı gibi bu işlemde Combi-Flash® ayrıştırma kullanılır. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.91 (m, 3H), 5.79 - 5.67 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.69 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.24 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.03 (dd, J=9.3, 15.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 1.91 (m, 6H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 7H), 1.14 (d, J=6.7 Hz, 3H); m/z (ESI, +ve iyon) 627 (M+H)⁺.

15

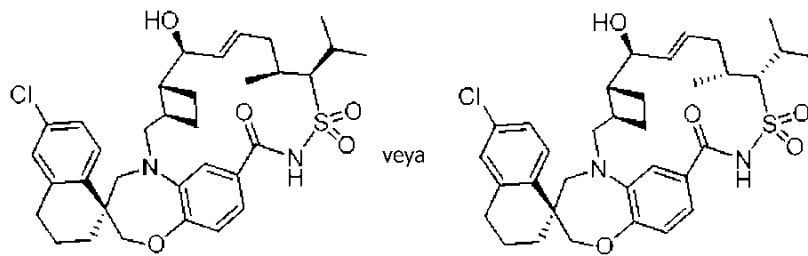
ÖRNEK 51. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

25

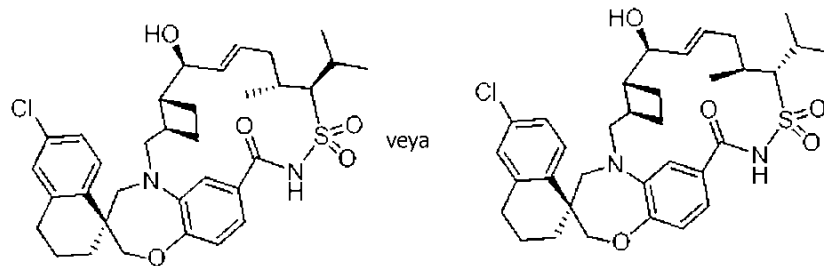
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



veya



Nihai bileşiklerden biri üçüncü (yavaş) ayrıştırma zomer olarak elde edilir ve Örnek 54'te açıklandığı gibi bu işlemde Combi-Flash® ayrıştırma kullanılır. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 5.85 - 5.60 (m, 2H), 4.24 - 4.06 (m, 4H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.69 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.34 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.24 (m, 3H), 2.18 - 1.90 (m, 6H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.35 (dd, J=7.0, 14.3 Hz, 7H), 1.22 - 1.07 (m, 3H); m/z (ESI, +ve iyon) 627 (M+H)⁺.

ÖRNEK 52. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-

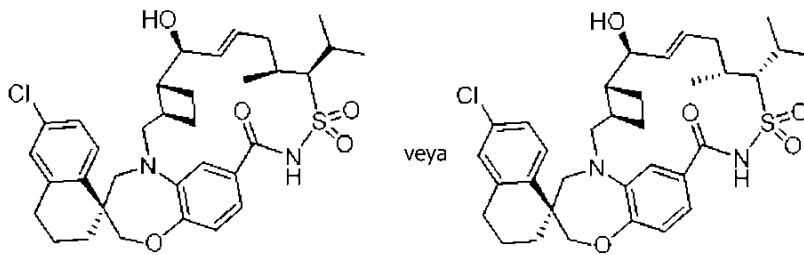
KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

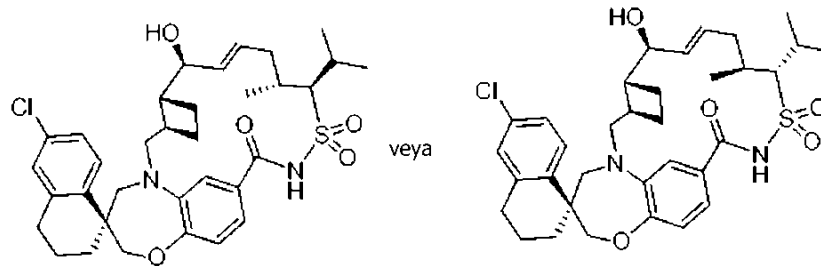
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

10



veya



15

Nihai bileşiklerden biri dördüncü (yavaş) ayrıştırıcı zomer olarak elde edilir ve Örnek 54'te açıklandığı gibi bu işlemde Combi-Flash® ayrıştırma kullanılır. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.11 (br. s., 1H), 7.71 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.25 - 6.87 (m, 5H), 5.88 - 5.43 (m, 2H), 4.20 - 4.02 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.12 (m, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 3H), 2.53 (d, J=5.3 Hz, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.08 - 1.62 (m, 8H), 1.37 - 1.12 (m, 10H); m/z (ESI, +ve iyon) 627 (M+H)⁺.

20

ÖRNEK 53. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-METOKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

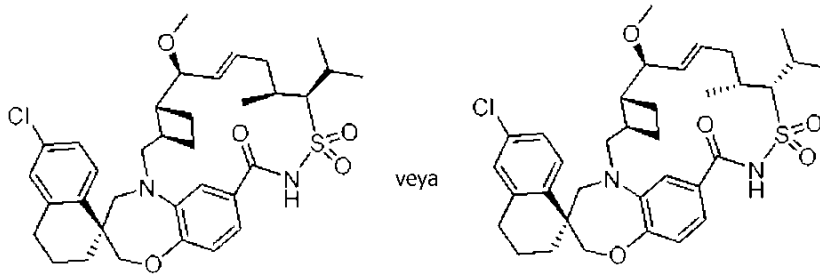
25

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-METOKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-METOKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

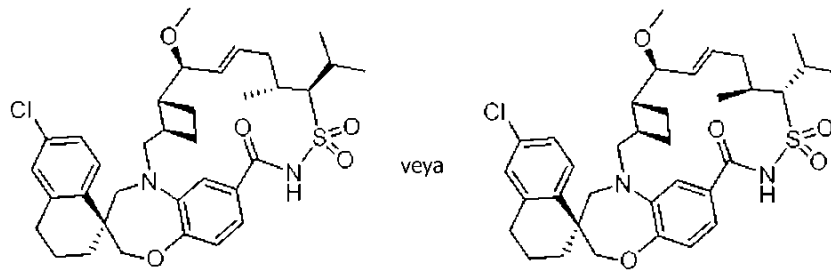
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-METOKSİ-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

10 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



veya

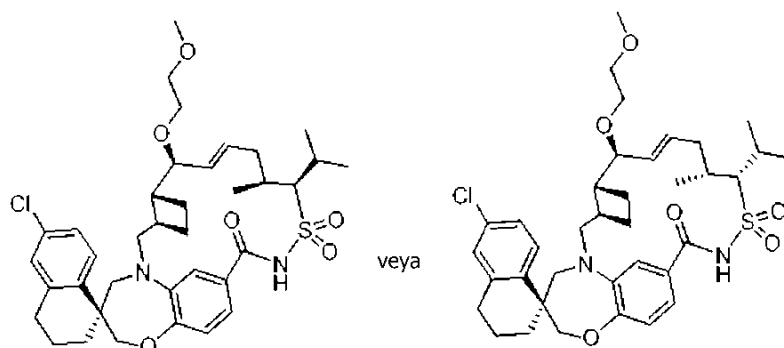
15

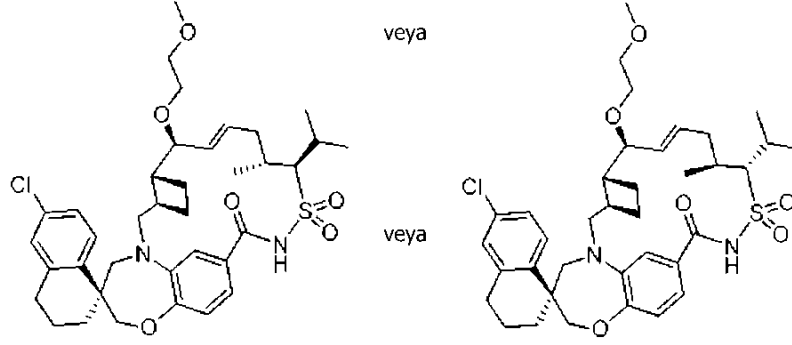


THF içinde yer alan (1 mL) ürün (Örnek 54; 9 mg, 0.014 mmol) çözeltisine sodyum hidrit, mineral yağ içinde (1.43 mg, 0.036 mmol) %60 dispersiyon ilave edilir ve bu işlemi müteakiben MeI (3.1 mg, 0.022 mmol) ilave edilir. Çözelti oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon bu işlemin ardından doymuş NH₄Cl ve tuzlu su ile ekstrakte edilir (2 x Et₂O) ve yıkanır (1 x tuzlu su). Birleştirilmiş veya organik katmanlar kurutulur (Na₂SO₄) ve azaltılır. Başlangıç altında konsantre edilir. Tortu 4g ISCO altı sütun içine enjekte edilir ve Combi-Flash® vasıtasıyla saflaştırılır. %0 ila %100 EtOAc (içerik: %0.5 AcOH)/heksan ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşiklerden biri (7 mg, 10.9 µmol) renksiz yağ olarak elde edilir.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.15 (br. s., 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.73 (ddd, *J*=3.9, 8.7, 15.2 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=8.8, 15.5 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.82 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 4H), 3.02 (dd, *J*=10.0, 15.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 3H), 2.21 - 2.02 (m, 3H), 1.97 - 1.72 (m, 5H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 7H), 1.13 (d, *J*=6.7 Hz, 3H); m/z (ESI, +ve iyon) 641 (M+H)⁺.

ÖRNEK 54. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-12'-(1-METİLETİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT





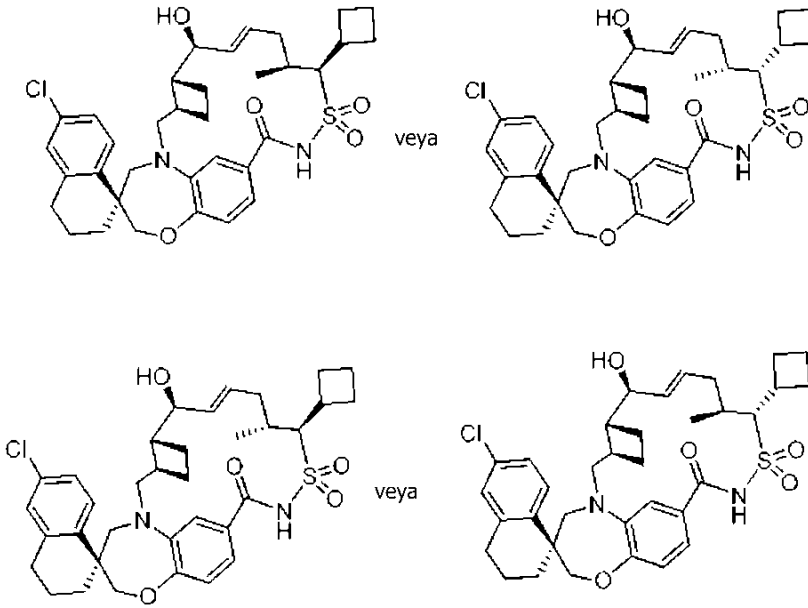
THF içinde yer alan (1 mL) Örnek 54 ürün (10 mg, 0.016 mmol) çözeltisine sodyum hidrit, %60 dispersiyon mineral yağ içinde (1.6 mg, 0.040 mmol) ilave edilir, bu işlemi müteakiben 2-bromoetil metil eter (2.2 mg, 0.016 mmol) ilave edilir. Çözelti oda sıcaklığında ~48 saat karıştırılır. Reaksiyon bu işlemin ardından doymuş NH₄Cl ve tuzlu su ile ekstrakte edilir (2 x Et₂O) ve yıkanır (1 x tuzlu su). Birleştirilmiş veya organik katmanlar kurutulur (Na₂SO₄) ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilir. Bu ham ürün preparatif ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm sütun; gradyan ayrıştırma: %50 ila %90 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: %0.1 TFA, 30 dakika yöntem) ve böylece nihai bileşiklerden biri (4 mg, 5.8 µmol) beyaz amorf katı olarak elde edilir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.71 (ddd, *J*=4.0, 8.5, 15.3 Hz, 1H), 5.60 - 5.48 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.68 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.23 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J*=10.1, 15.2 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.48 -2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.12 (m, 4H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.75 (m, 5H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 7H), 1.13 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); *m/z* (ESI, +ve iyon) 685 (M+H)⁺.

ÖRNEK 55. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*,12'*S*)-6-KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H, 15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*R*,12'*R*)-6-KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*R*,12'*S*)-6-KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

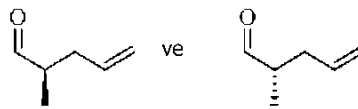
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

5 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



10

ADIM 1: (R)-2-METİLPENT-4-ENAL VE (S)-2-METİLPENT-4-ENAL



15 DCM içinde yer alan (30 mL) oksalil klorür (6.65 mL, 74.9 mmol) çözeltisine -60°C'de DCM içinde yer alan (20 mL) DMSO anhidrit (10.6 mL, 150 mmol) çözeltisi N₂ altında ilave edilir. 2 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra, DCM içinde yer alan (20 mL) 2-metilpent-4-en-1-ol (5.00 g, 49.9 mmol) çözeltisi ilave edilir ve elde edilen nihai karışım 15 dakika boyunca -60°C'de karıştırıldıktan sonra Et₃N (34.7 mL, 250 mmol) bu işlemin ardından ilave edilir. Ortam sıcaklığında 20 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra, karışım DCM ve H₂O ile ekstrakte edilir (2 x Et₂O) ve yıkanır (1 x tuzlu su). Birleştirilmiş veya organik katmanlar kurutulur (Na₂SO₄) ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir ve böylece nihai bileşik elde edilir. Nihai bileşik ilave saflaştırılmaya gerek kalmadan bir sonraki adımda kullanılır.

ADIM 2: (1R,2R)-1-SİKLOBÜTİL-2-METİLPENT-4-EN-1-OL VE (1R,2S)-1-SİKLOBÜTİL-2-METİLPENT-4-EN-1-OL VE (1S,2R)-1-SİKLOBÜTİL-2-METİLPENT-4-EN-1-OL VE (1S,2S)-1-SİKLOBÜTİL-2-METİLPENT-4-EN-1-OL

5



ve



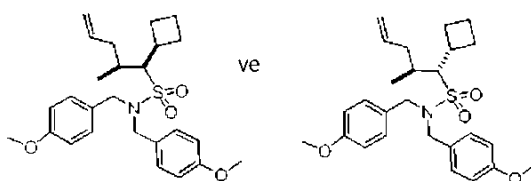
10

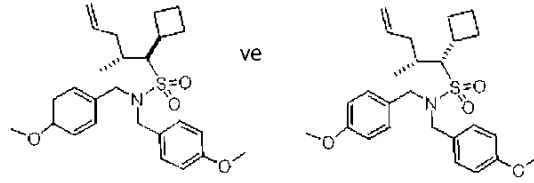
THF içinde yer alan (30 mL) (R)-2-metilpent-4-enal ve (S)-2-metilpent-4-enal (5g, 50.9 mmol) (Örnek 183, adım 1) çözeltisine siklobütilmagnezyum bromür (17.8 g, 112 mmol) - 78°C'de ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında 50 dakika sağlanır. Oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırıldıktan sonra, reaksiyon sırtı (doymuş NH₄Cl), ekstrakte edilir (2 x Et₂O) ve yıkanır (1 x tuzlu su). Birleştirilmiş veya organik katmanlar kurutulur (Na₂SO₄) ve azaltılır. Basınç altında konsantre edilir. Tortu 40g ISCO altı sütun içine enjekte edilir ve Combi-Flash® vasıtasıyla saflaştırılır. %0 ila %30 EtOAc /heksan ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik (4.2 g, 27.2 mmol) elde edilir.

20

ADIM 2: (1S,2R)-1-SİKLOBÜTİL-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT VE (1R,2R)-1-SİKLOBÜTİL-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT VE (1S,2S)-1-SİKLOBÜTİL-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT VE (1R,2S)-1-SİKLOBÜTİL-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT

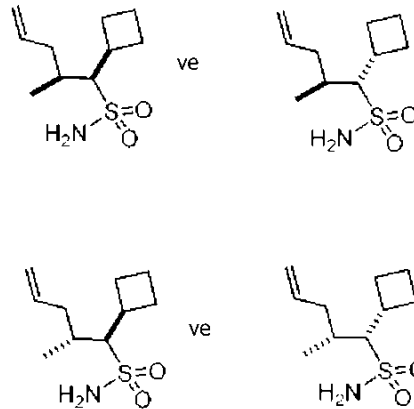
25





(1R,2R)-1-siklobütül-2-metilpent-4-en-1-ol, (1R,2S)-1-siklobütül-2-metilpent-4-en-1-ol,
 (1S,2R)-1-siklobütül-2-metilpent-4-en-1-ol ve (1S,2S)-1-siklobütül-2-metil-pent-4-en-1-ol
 5 (Adım 2) karışımından hazırlanmış nihai bileşik için Aramadde EE22, Adım 3 ila 6'da açıklanan
 benzer bir prosedür kullanılır

ADIM 3: (1S,2R)-1-SİKLOBÜTİL-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT VE (1R,2R)-1-
 SİKLOBÜTİL-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT VE (1S,2S)-1-SİKLOBÜTİL-2-METİLPENT-4-
 10 EN-1-SÜLFONAMİT VE (1R,2S)-1-SİKLOBÜTİL-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT



(1S,2R)-1-siklobütül-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit, (1R,2R)-1-
 siklobütül-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit, (1S,2S)-1-siklobütül-N,N-
 bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (1R,2S)-1-siklobütül-N,N-bis(4-
 metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit (Adım 2) karışımından nihai bileşikler
 20 sentezlenir ve burada Örnek 26, Adım 2'deki benzer bir prosedür izlenir.

ADIM 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-
 3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
 25 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-
 KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-

1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{1,6}.0^{19,24}]PENTACOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-
KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-
1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{1,6}.0^{19,24}]PENTACOS
5 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-
KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-
1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

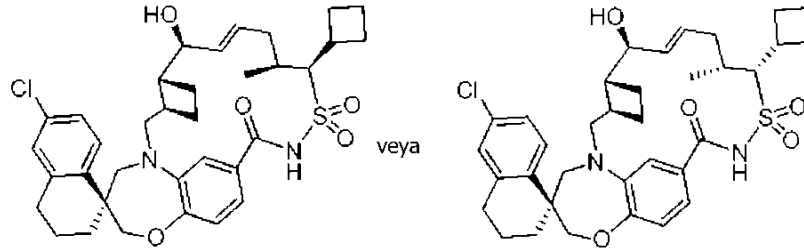
- 10 Nihai bileşikler (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-
3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit
(Aramadde AA12) ve (1S,2R)-1-siklobütil-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit, (1R,2R)-1-
siklobütil-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit, (1S,2S)-1-siklobütil-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit
ve (1R,2S)-1-siklobütil-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit (Adım 3) karıştırılarak kullanılarak hazırlanır
15 ve burada, Örnek 2, adım 1 ve 2'deki benzer prosedür izlenir. Tortu 40g ISCO altı sütun
içine enjekte edilir ve Combi-Flash® vasıtasıyla saflaştırılır, %10 ila %100 EtOAc (içerik:
%0.5 AcOH)/heksan ile ayrıştırılır ve böylece ham ürün daha hızlı ayrılan bir izomer olarak
elde edilir. Bu ham ürün preparatif ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C₁₈ 5
µm sütun; gradyan ayrıştırma: %50 ila %90 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunlar
20 içerir: %0.1 TFA, 30 dakika yöntem) ve böylece nihai bileşiklerden biri beyaz bir köpük olarak
elde edilir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.26 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16
(dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 3H), 5.91 (ddd, J=3.8, 8.9,
15.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=8.1, 15.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=3.8, 8.1 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m,
3H), 3.84 (m, 1H), 3.68 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H),
25 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.12 (m, 5H), 2.06 -
1.94 (m, 6H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 1.08 (d, J=6.8
Hz, 3H); m/z (ESI, +ve iyon) 639 (M+H)⁺.

- ÖRNEK 56. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-
30 3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-
KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-
1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
35 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-

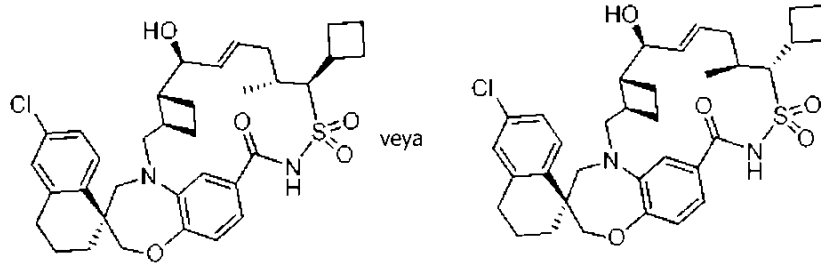
KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-

5 1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



10 veya



Nihai bileşiklerden biri ikinci (yavaş) ayrıştırma izomer olarak elde edilir ve Örnek 55'te

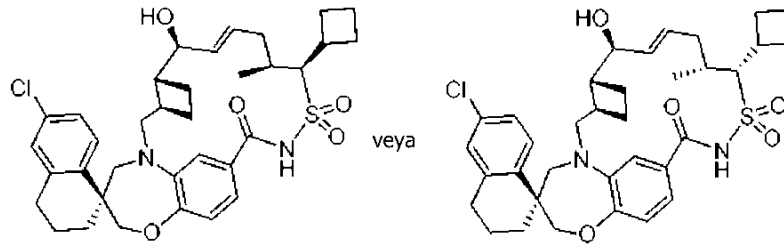
15 açıldığında gibi bu işlemde Combi-Flash® ayrıştırma kullanılır. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.10 (br. s., 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 5.65 (dd, *J*=6.1, 15.5 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.35 - 1.56 (m, 16H), 1.44 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 3H); m/z (ESI, +ve iyon) 20 639 (M+H)⁺.

ÖRNEK 57. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

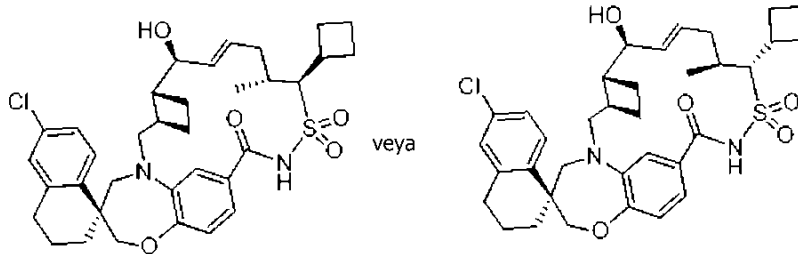
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

25 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-

KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-SİKLOBÜTİL-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



veya



Nihai bileşiklerden biri üçüncü (yavaş) ayrıştırma zomer olarak elde edilir ve Örnek 55'te açıklanan gibi bu işlemde Combi-Flash® ayrıştırma kullanılır. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.22 (br. s., 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.15 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 5.78 - 5.61 (m, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 4.07 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.00 - 1.60 (m, 21H), 1.55 - 1.40 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.7 Hz, 3H); m/z (ESI, +ve iyon) 639 (M+H)⁺.

ÖRNEK 58. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-

11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-

5 3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLO-PROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-

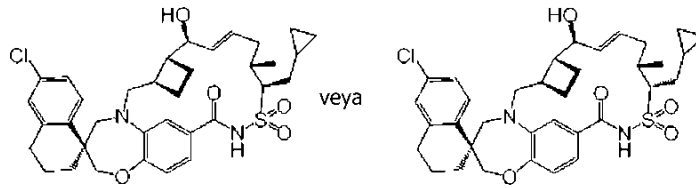
3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA

[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON

10 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-
HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

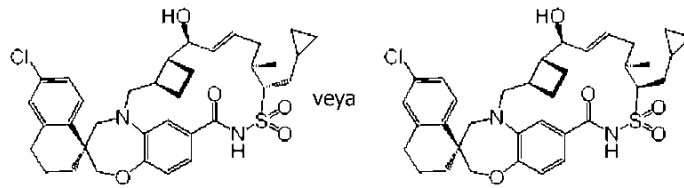
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



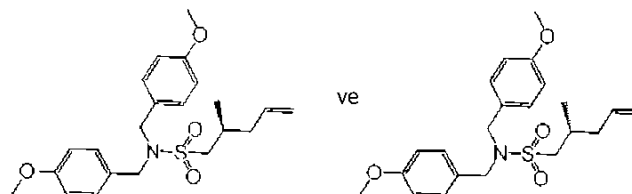
15

veya



20

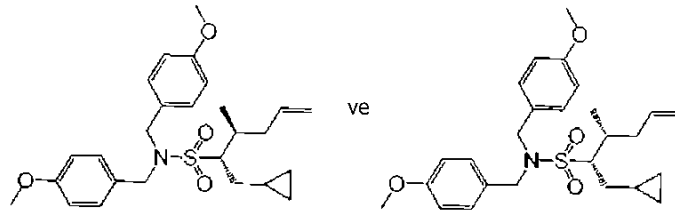
ADIM 1: (2S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2-METİLPENT-4-EN-1-SÜLFONAMİT VE (2R)-
N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-2-METİL-4-PENTEN-1-SÜLFONAMİT



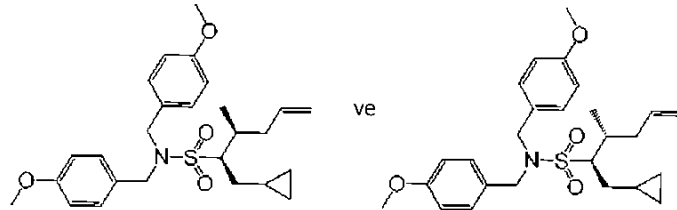
Nihai bileşik Aramadde EE12 ve pent-4-en-2-il 4-metilbenzensülfonat kullanılarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 26, Adım 1’de açıklanan benzer bir prosedür kullanılır.

- 5 ADIM 2: (2S,3R)-1-SİKLOPROPİL-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-3-METİL-5-HEKSEN-2-SÜLFONAMİT VE (2R,3S)-1-SİKLOPROPİL-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-3-METİL-5-HEKSEN-2-SÜLFONAMİT VE (2R,3R)-1-SİKLOPROPİL-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-3-METİL-5-HEKSEN-2-SÜLFONAMİT VE (2S,3S)-1-SİKLOPROPİL-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-3-METİL-5-HEKSEN-2-SÜLFONAMİT

10



ve



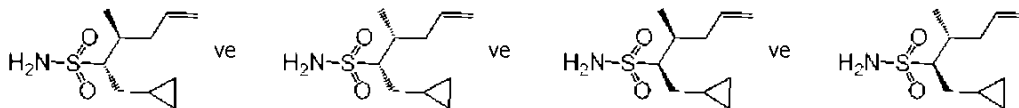
15

THF içinde yer alan (2S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (2R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit (600 mg, 1.49 mmol) çözeltisine bütillityum çözeltisi, 2.5 N /heksan (0.624 mL, 1.561 mmol) içinde ve -78°C’de N₂ altında ilave edilir. Reaksiyon -78°C’de 15 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra, THF içinde yer alan (1 mL) (bromometil)-siklopropan (0.288 mL, 2.97 mmol) çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon karıştırılarak -78°C’de 1 saat boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından ortam sıcaklığına getirilir ve sağlanır. Karışım H₂O ile karıştırılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organik katman H₂O ile yıkanır ve kurutulur (Na₂SO₄). Solvent buharlaştırılır ve elde edilen nihai tortu kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (SiO₂ jel, %10 ila 50, EtOAc/Heksans) ve böylece nihai bileşikler renksiz bir sıvı olarak elde edilir.

25

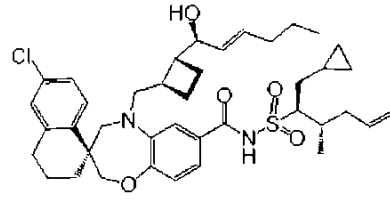
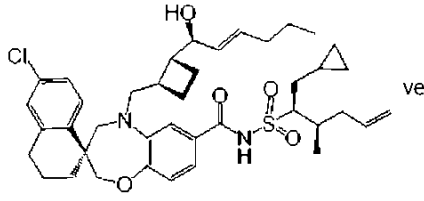
ADIM 3: (120637-9): (2S, 3S)-1-SİKLOPROPİL-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT VE (2S, 3R)-1-SİKLO-PROPİL-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT VE (2R, 3S)-1-SİKLOPROPİL-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT VE (2R, 3R)-1-SİKLOPROPİL-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT

5

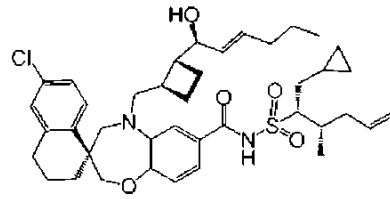
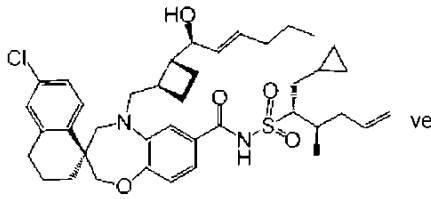


(2S,3R)-1-Siklopropil-N,N-bis(4-metoksibenzil)-3-metil-5-heksen-2-sülfonamit, (2R,3S)-1-siklopropil-N,N-bis(4-metoksibenzil)-3-metil-5-heksen-2-sülfonamit, (2R,3R)-1-siklopropil-N,N-bis(4-metoksi-benzil)-3-metil-5-heksen-2-sülfonamit ve (2S,3S)-1-siklopropil-N,N-bis(4-metoksibenzil)-3-metil-5-heksen-2-sülfonamit (510 mg, 1.11 mmol) karışım TFA (3.81 g, 33.4 mmol) içinde yer alan anizol (1.81 g, 16.7 mmol) ile uygulamaya alınır. Karışım karıştırılır, 40°C'de 18 saat boyunca iletir ve bu işlemin ardından konsantre edilir. Elde edilen nihai tortu kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (SiO₂ jel, heksan/EtOAc, 9:1 ila 1:1) ve böylece nihai bileşikler açık kahverengi yağ olarak elde edilir.

ADIM 4: (3S)-6'-KORO-N-(((2R,3S)-1-SİKLOPROPİL-3-METİL-5-HEKSEN-2-İL)SÜLFONİL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HİDROKSİ-2-HEKSEN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT VE (3S)-6'-KORO-N-(((2R,3R)-1-SİKLOPROPİL-3-METİL-5-HEKSEN-2-İL)SÜLFONİL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HİDROKSİ-2-HEKSEN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT VE (3S)-6'-KORO-N-(((2S,3S)-1-SİKLOPROPİL-3-METİL-5-HEKSEN-2-İL)SÜLFONİL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HİDROKSİ-2-HEKSEN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT VE (3S)-6'-KORO-N-(((2S,3R)-1-SİKLOPROPİL-3-METİL-5-HEKS-EN-2-İL)SÜLFONİL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HİDROKSİ-2-HEKSEN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT



ve



5

DCM içinde yer alan (1 mL) (2S, 3S)-1-siklopropil-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit, (2S, 3R)-1-siklopropil-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit, (2R, 3S)-1-siklopropil-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit ve (2R, 3R)-1-siklopropil-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit (160 mg, 0.74 mmol) karışım (S)-6'-kloro-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12A; 250 mg, 0.49 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit hidroklorür (141 mg, 0.74 mmol), DMAP (90 mg, 0.74 mmol) ve Et₃N (0.20 mL, 1.47 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışım ortam sıcaklığında 3 gün karıştırılır. Karışım bu işlemin ardından DCM ile seyreltilir ve H₂O ilave edilir. Birleştirilmiş veya organik katman kurutulur (MgSO₄) ve konsantre edilir. Elde edilen nihai tortu kromatografi işlemine tabi tutulur (SiO₂ jel, 1:0 ila 1:1, heksan/EtOAc+%0.5HOAc) ve böylece nihai bileşik elde edilir.

ADIM 5: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİL METİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRA-SİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}

25

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİL METİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-
 3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA
 [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON
 5 13',13'-DİOKSİT

RBF yukarıda bahsi geçen ve DCE (100 mL) içinde yer alan (3S)-6'-kloro-n-(((2R,3S)-1-siklopropil-3-metil-5-heksen-2-il)sülfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroksi-2-heksen-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit,
 10 (3S)-6'-kloro-n-(((2R,3R)-1-siklopropil-3-metil-5-heksen-2-il)sülfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroksi-2-heksen-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit,
 (3S)-6'-kloro-n-(((2S,3S)-1-siklopropil-3-metil-5-heksen-2-il)sülfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroksi-2-heksen-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit ve
 15 (3S)-6'-kloro-n-(((2S,3R)-1-siklopropil-3-metil-5-heksen-2-il)sülfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroksi-2-heksen-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit (210 mg, 0.30 mmol) karışımı ile doldurulur. Argon ile 15 dakika boyunca şişe içine fokurdatıldıktan sonra, homojen çözeltiye Hoveyda-Grubbs II (65 mg, 0.35 mmol) ilave edilir ve şişenin içeriği 50 °C'de 18 saat
 20 boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı soğutulur ve şişe içine 2 dakika boyunca fokurdatma yapılarak hava verilir. Solvent buharlaştırılır ve ham tortu preparatif ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C₁₈ 5 mm sütun; gradyan ayrıştırma: %25 ila %75 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: %0.1 TFA, 30 dakika yöntem) ve böylece nihai bileşik birinci ayrıştırıcı izomer olarak. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.99 (br s, 1 H), 6.97 - 6.89 (m, 2 H), 5.97 - 5.88 (m, 1 H), 5.72 (dd, J=8.1, 15.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 3.82 (d, J=14.9 Hz, 1 H), 3.69 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.26 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.06 (br s, 1 H), 2.85 - 2.71 (m, 2 H), 2.53 - 2.39 (m, 1 H), 2.33 (quin, J=8.7 Hz, 1 H), 2.27 - 2.12 (m, 2 H), 2.09 - 1.86 (m, 5 H), 1.86 - 1.77 (m, 3 H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.50 - 1.31 (m, 2 H), 1.23 - 1.12 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.63 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 0.35 - 0.25 (m, 1 H), 0.13 - 0.06 (m, 1H). m/z (ESI, +ve iyon) 639.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 59. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİL METİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]
 35 DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24] TETRAEN]-15'-ON 13',13'-

DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

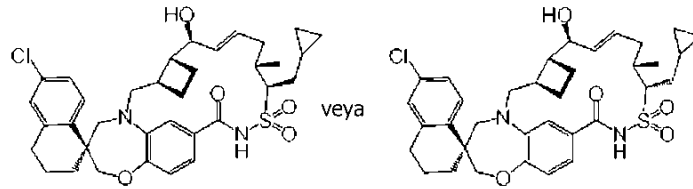
5 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

10 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

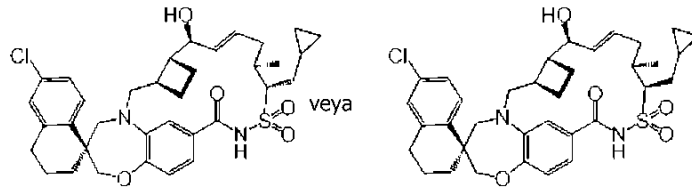
PENTA-

COSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



15

veya



20 Nihai bileşik tekli izomer olarak Örnek 58'deki preparatif ters evre HPLC ayrıştırma kullanılarak elde edilir (ikinci ayrıştırma). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (br s, 1 H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.24 - 7.15 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.67 (br s, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.66 (dd, J=6.4, 15.2 Hz, 1 H), 4.32 - 4.02 (m, 3 H), 3.91 - 3.82 (m, 1 H), 3.80 - 3.72 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 3.42 - 3.38 (m, 1 H), 3.30 - 3.20 (m, 1 H), 2.85 - 2.73 (m, 2 H), 2.55 - 2.50 (m, 2 H), 2.29 (br s, 1 H), 2.20 - 2.15 (m, 1 H), 2.10 - 1.60 (m, 9 H), 1.55 - 1.43 (m, 2 H), 1.42 - 1.35 (m, 1 H), 1.13 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 0.61 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 0.30 - 0.25 (m, 1 H), 0.15 - 0.11 (m, 1 H). m/z (ESI, +ve iyon) 639.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 60. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİL METİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO

[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

5 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİL METİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]

DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-

DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİL METİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

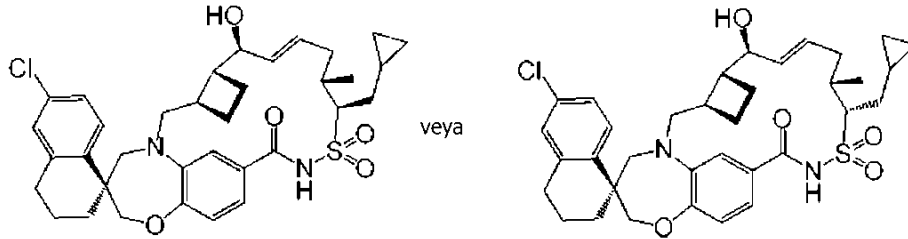
10 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİL METİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

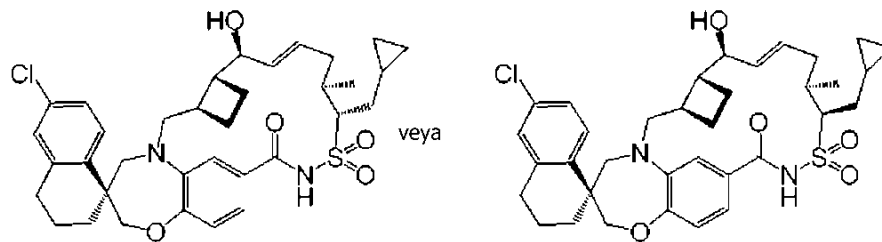
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA [8,16,18,24]

15 TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



veya

20



Nihai bileşik tekli izomer olarak Örnek 58'deki preparatif ters evre HPLC ayrıştırma kullanılarak elde edilir (üçüncü ayrıştırma). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (br s, 1

25 H), 7.72 (br s, 1 H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H),

6.92 (s, 2 H), 5.72 (dd, J=3.7, 15.7 Hz, 1 H), 5.55 (br s, 1 H), 4.27 -4.20 (m, 2 H), 4.20 -

4.14 (m, 1 H), 4.14 - 4.10 (m, 1 H), 4.00 - 3.88 (m, 1 H), 3.79 (d, J=12.7 Hz, 1 H), 3.30 (d,

J=13.9 Hz, 1 H), 3.10 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 2.80 - 2.70 (m, 2 H), 2.58 - 2.39 (m, 2 H), 2.35 - 2.06 (m, 3 H), 2.05 - 1.93 (m, 3 H), 1.90 - 1.62 (m, 4 H), 1.70 - 1.64 (m, 1 H), 1.51 - 1.30 (m, 2 H), 1.24 - 1.15 (m, 1 H), 1.11 (d, J=5.1 Hz, 3 H), 0.71 - 0.50 (m, 2 H), 0.31 (qd, J=4.8, 9.4 Hz, 1 H), 0.15 (qd, J=4.6, 9.3 Hz, 1 H). m/z (ESI, +ve iyon) 639.2 (M+H)⁺.

5

ÖRNEK 61. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİL METİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

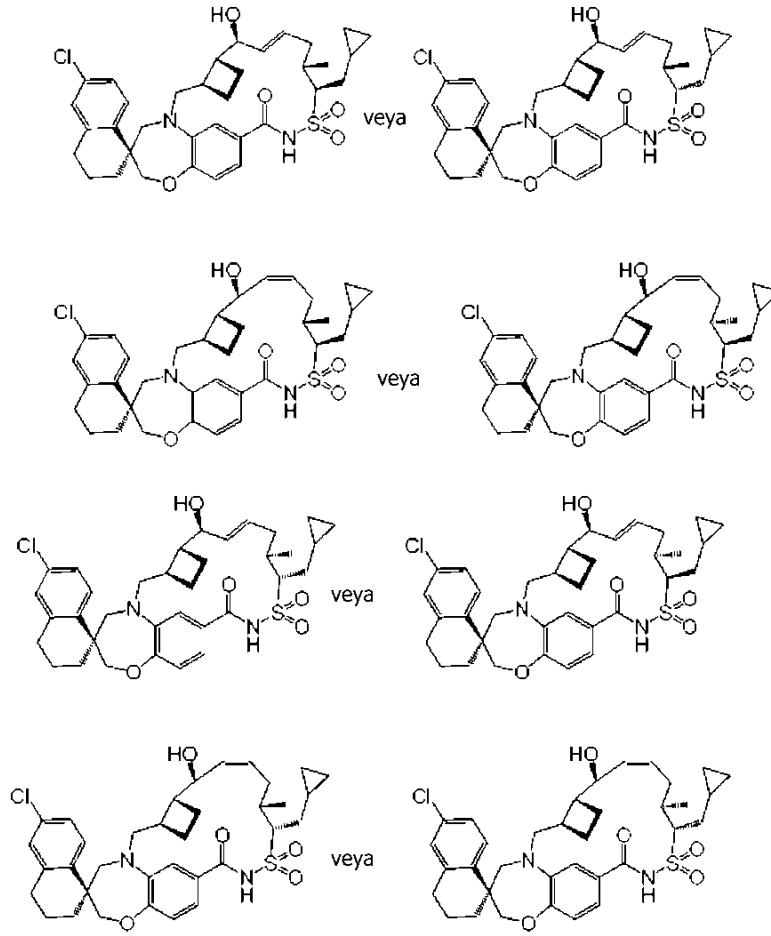
10 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLO-PROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA

15 [1,14] DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA

20 [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLO-PROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA

25 [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

30 [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

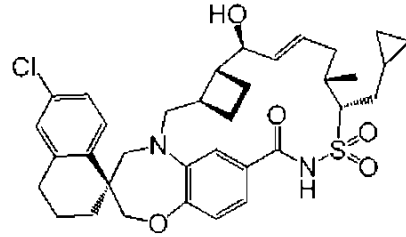
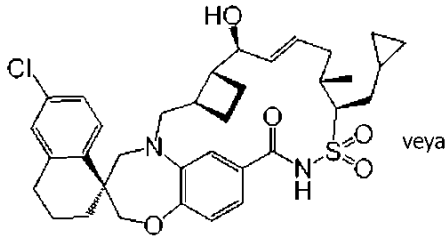


- 5 Nihai bileşik tekli izomer olarak Örnek 58'deki preparatif ters evre HPLC ayrıştırma kullanılarak elde edilir (dördüncü ayrıştırılabilir). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (d, J=11 Hz, 1 H), 7.50 - 7.44 (m, 1 H), 7.21 - 7.16 (m, 1 H), 7.15 - 7.05 (m, 2 H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.75 (m, 1 H), 5.54 (m, 1 H), 4.42 (br s, 1 H), 4.16 - 4.01 (m, 2 H), 3.90 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 3.80 - 3.60 (m, 2 H), 3.25 - 3.04 (m, 2 H), 2.87 - 2.70 (m, 2 H), 2.27 - 2.10 (m, 3 H), 2.09 - 1.52 (m, 9 H), 1.53 - 1.39 (m, 3 H), 1.21-1.14 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.71 - 0.50 (m, 2 H), 0.31 - 0.20 (m, 1 H), 0.16 - 0.10 (m, 1 H). m/z (ESI, +ve iyon) 639.2 (M+H)⁺.

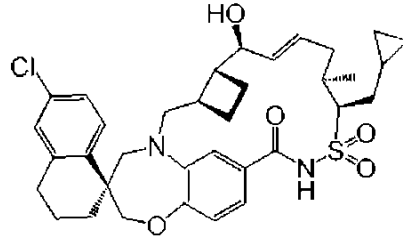
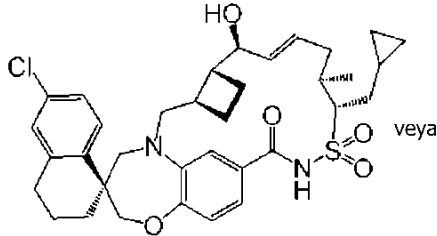
- ÖRNEK 62. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-METOKSİ-
15 11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-METOKSİ-11'-METİL-
3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA
20 [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON

13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

5 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-METOKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA [1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



veya



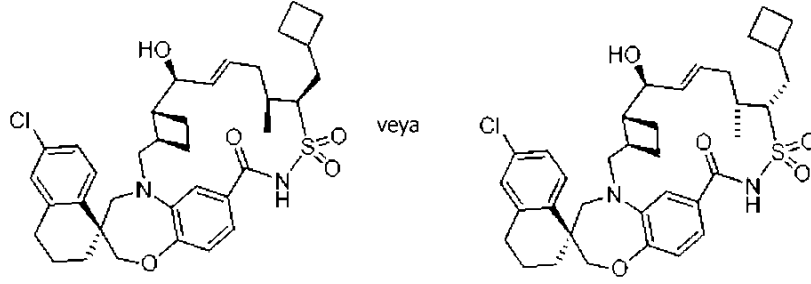
15-mL RBF içine THF içinde yer alan (1mL) sodyum hidrit, mineral yağ içinde (8.3 mg, 0.203 mmol) %60 dispersiyon ve (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-12'-(siklopropilmetil)-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on

13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-kloro-12'-(siklopropilmetil)-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-kloro-12'-(siklopropilmetil)-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on

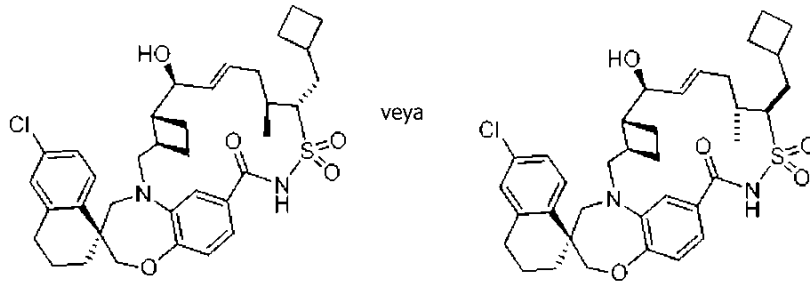
13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-kloro-

12'-(siklopropilmetil)-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-
 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on
 13',13'-dioksit (13 mg, 0.020 mmol) 0°C'de ilave edilir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 30 dakika
 boyunca karıştırılır ve MeI (6.32 µl, 0.102 mmol) ilave edilir. Karışım karıştırılır ve 0°C'den
 5 ortam sıcaklığına 18 saat boyunca soğuması sağlanır ve sulu 1.0 N HCl ile ekstrakte edilir.
 Birleştirilmiş veya organik katman kurutulur (MgSO₄) ve konsantre edilir.
 Tortu kromatografiye tabi tutulur (SiO₂ jel, %10-40, EtOAc+%10 metanol/heksan) ve
 böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
 δ ppm 8.08 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.2
 10 Hz, 1 H), 6.96 - 6.90 (m, 3 H), 5.90 - 5.70 (m, 1 H), 5.53 (dd, J=9.8, 14.5 Hz, 1 H), 4.32 (dd,
 J=4.7, 7.0 Hz, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.83 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 2 H), 3.28 - 3.20
 (m, 4 H), 3.02 (dd, J=10.2, 15.3 Hz, 1 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H),
 2.39 - 2.18 (m, 3 H), 2.14 - 1.92 (m, 4 H), 1.90 - 1.75 (m, 3 H), 1.65 - 1.50 (m, 2 H), 1.47 -
 1.35 (m, 2 H), 1.25 - 1.18 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.67 - 0.58 (m, 2 H), 0.34 - 0.26
 15 (m, 1 H), 0.12 - 0.04 (m, 1 H). m/z (ESI, +ve iyon) 653.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 63. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-
 11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-
 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
 20 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-
 3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-
 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]
 PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
 25 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-
 3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-
 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]
 PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-
 30 DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-
 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]
 PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



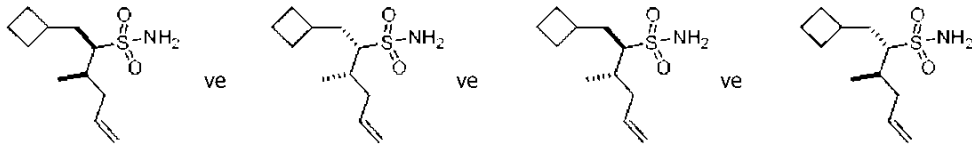
veya



5

ADIM 1: (2R,3R)-1-SİKLOBÜTİL-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT VE (2S,3S)-1-SİKLOBÜTİL-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT VE (2R,3S)-1-SİKLOBÜTİL-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT VE (2S,3R)-1-SİKLOBÜTİL-3-METİLHEKS-5-EN-2-SÜLFONAMİT

10



Nihai bileşik (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (bromometil)siklobütan kullanılarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 58, Adım 2 ila 3'te açıklanan benzer bir prosedür kullanılır

15

ADIM 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

20

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-

SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

5 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

10 PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit

(Aramadde AA12) ve (2R,3R)-1-siklobütil-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit, (2S,3S)-1-

15 siklobütil-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit, (2R,3S)-1-siklobütil-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit

ve (2S,3R)-1-siklobütil-3-metilheks-5-en-2-sülfonamit (Adm 1) karışım olarak hazırlanır

ve burada Örnek 58, Adm 4 ile 5'te açıklanan ile benzer bir prosedür izlenir. Tortu preparatif

ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm sütun; gradyan ayrıştırma:

%50 ila %95 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: %0.1 TFA, 30 dakika

20 yöntem) ve böylece nihai bileşiklerden biri daha hızlı ayrışan izomer olarak beyaz bir köpük

şeklinde elde edilir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H),

7.16 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 3H), 5.82 - 5.68 (m,

2H), 4.19 (dd, J=4.1, 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H),

3.68 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=9.4, 15.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.68

25 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 4H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.52

(m, 12H), 1.48 - 1.33 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H); m/z (ESI, +ve iyon) 653 (M+H)⁺.

ÖRNEK 64. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

30 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-

3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

35 PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON

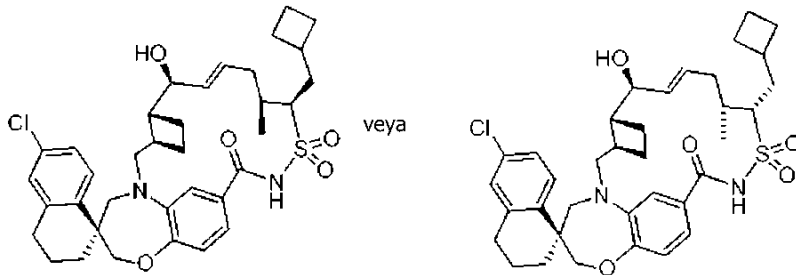
13',13'-DİOKSİT

VEYA

5 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOBÜTİLMETİL)-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

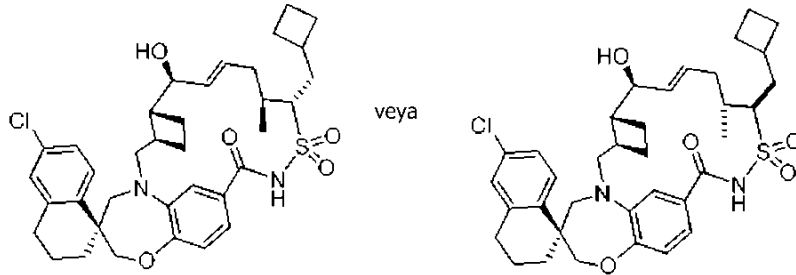
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



10

veya



15

Nihai bileşiklerden biri ikinci (daha yavaş) ayrıştırılarak izomer olarak elde edilir ve bu işlemde

Örnek 63'te açıklanan preparatif ters evre HPLC kullanılarak ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm

8.05 (s, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.08

(m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.65 (dd, J=6.1, 15.1 Hz, 1H),

20 4.19 - 4.02 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.43 (d, J=14.5 Hz, 1H),

3.24 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.35 - 2.10 (m,

5H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 6H), 1.79 - 1.65 (m, 5H), 1.47 (d, J=15.3 Hz, 1H),

1.16 - 1.07 (m, 3H); m/z (ESI, +ve iyon) 653 (M+H)⁺.

25 ÖRNEK 65. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-

METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-

5 DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

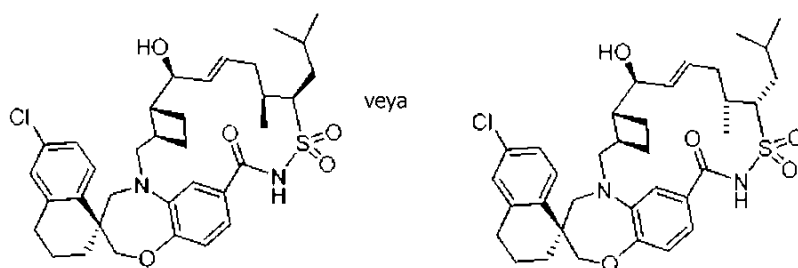
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

10 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

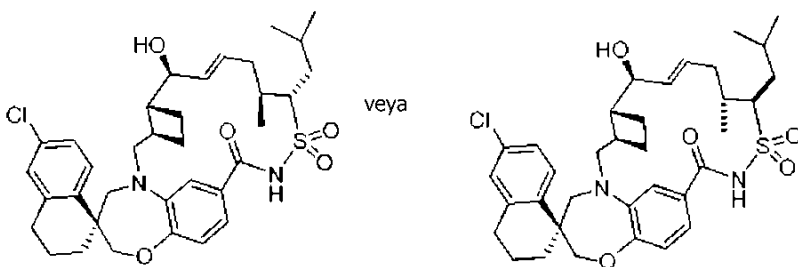
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

15 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



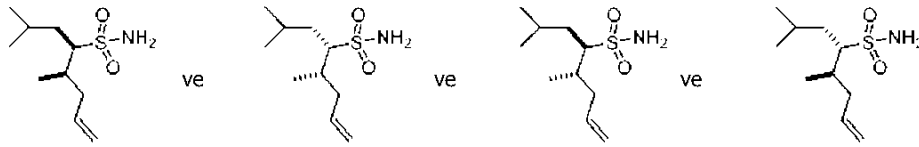
veya

20



ADIM 1: (4R,5R)-2,5-DİMETİLOKT-7-EN-4-SÜLFONAMİT VE (4S,5S)-2,5-DİMETİLOKT-7-EN-4-SÜLFONAMİT VE (4R,5S)-2,5-DİMETİLOKT-7-EN-4-SÜLFONAMİT VE (4S,5R)-2,5-DİMETİLOKT-7-EN-4-SÜLFONAMİT

25



Nihai bileşik (R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit (Örnek 58, Adım 1) ve izobütil bromür kullanılarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 58, Adım 2 ile 3'te açıklanan benzer bir prosedür izlenir.

ADIM 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

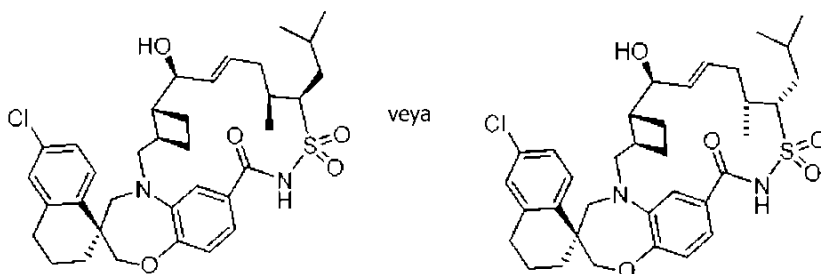
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS

A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

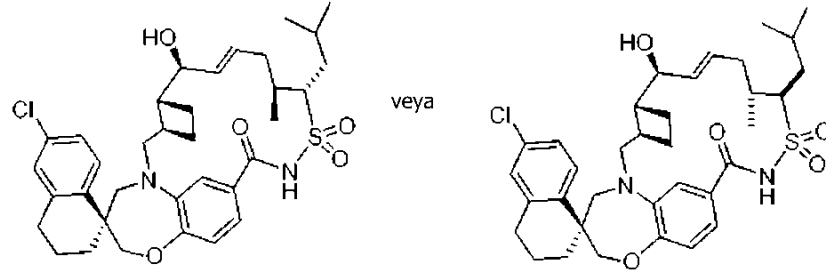
Nihai bileşik (S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12) ve (4R,5R)-2,5-dimetiloct-7-en-4-sülfonamit, (4S,5S)-2,5-dimetiloct-7-en-4-sülfon-amit, (4R,5S)-2,5-dimetiloct-7-en-4-sülfonamit ve (4S,5R)-2,5-dimetiloct-7-en-4-sülfonamit (Adım 1) karıştırılarak kullanılarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 58, Adım 4 ile 5'te açıklanan benzer bir prosedür izlenir. Tortu preparatif ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (Gemini™ Prep C₁₈5 µm sütun; gradyan ayrıştırma: %50 ila %95 MeCN /H₂O içinde, burada

her iki solvent şunları içerir: %0.1 TFA, 30 dakika yöntem) ve böylece nihai bileşiklerden biri daha hızlı ayrılan izomer olarak beyaz bir köpük elde edilir. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 3H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.69 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.26 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=9.4, 15.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 1.91 (m, 8H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 9H); m/z (ESI, +ve iyon) 641 (M+H)⁺.

- 10 ÖRNEK 66. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-
15 DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-
KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-
SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
20 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-
KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-
SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS
25 A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

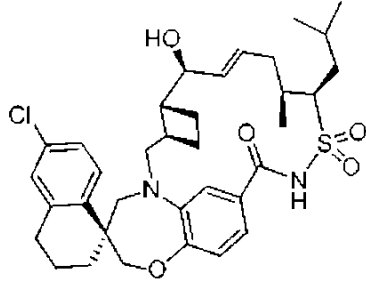


veya

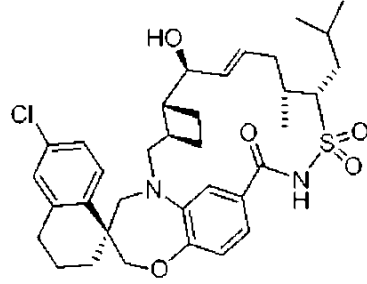


Nihai bileşiklerden biri tekli izomer olarak elde edilir (ikinci, daha yavaş ayrışır) ve bu işlemde Örnek 65'te açıklandığı gibi preparatif ters evre HPLC kullanılır. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.65 (dd, *J*=6.4, 15.4 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.07 (q, *J*=12.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.43 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 9H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 3H), 1.09 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 6H); m/z (ESI, +ve iyon) 641 (M+H)⁺.

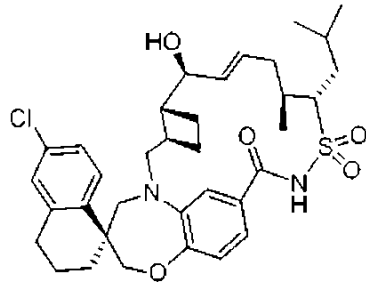
ÖRNEK 67. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-(2-METİLPROPİL)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOS A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



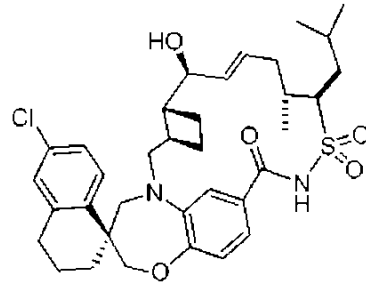
veya



veya



veya



5

Nihai bileşiklerden biri tekli izomer olarak elde edilir (üçüncü ayrıştırma) ve bu işlemde Örnek 65'te açıklandığı gibi preparatif ters evre HPLC kullanılarak ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.17 (br. s., 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 2H), 4.43 (br. s., 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 4H), 3.90 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 2.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 10H), 1.06 - 1.00 (m, 9H) m/z (ESI, +ve iyon) 641 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

ÖRNEK 68. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA

[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO

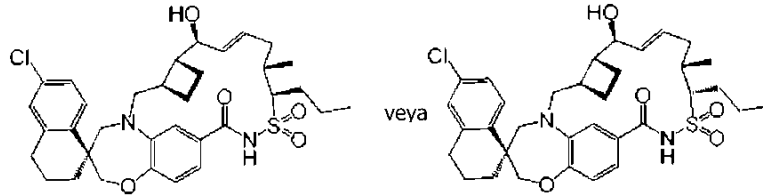
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-

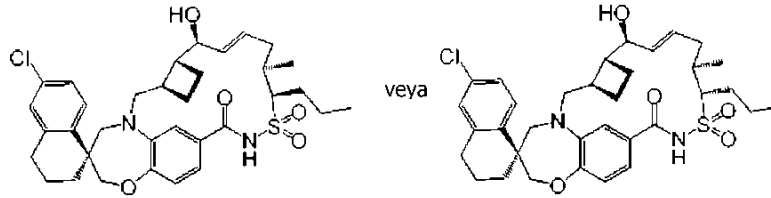
2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO

[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-H'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-
2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

5

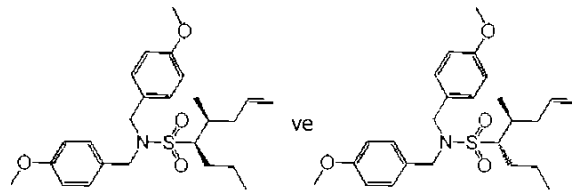


veya



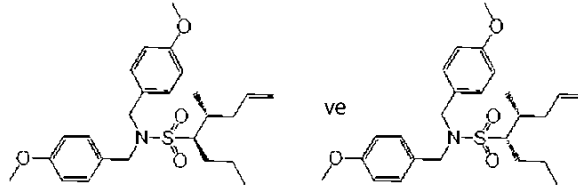
10

ADIM 1: (4R,5S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-5-METİL-7-OKTEN-4-SÜLFONAMİT VE
(4S,5S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-5-METİL-7-OKTEN-4-SÜLFONAMİT VE (4S,5R)-N,N-
BİS(4-METOKSİBENZİL)-5-METİL-7-OKTEN-4-SÜLFONAMİT VE (4R,5R)-N,N-BİS(4-
15 METOKSİBENZİL)-5-METİL-7-OKTEN-4-SÜLFONAMİT



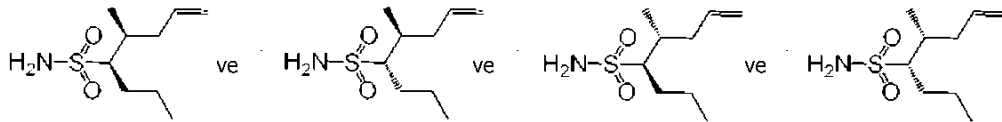
ve

20



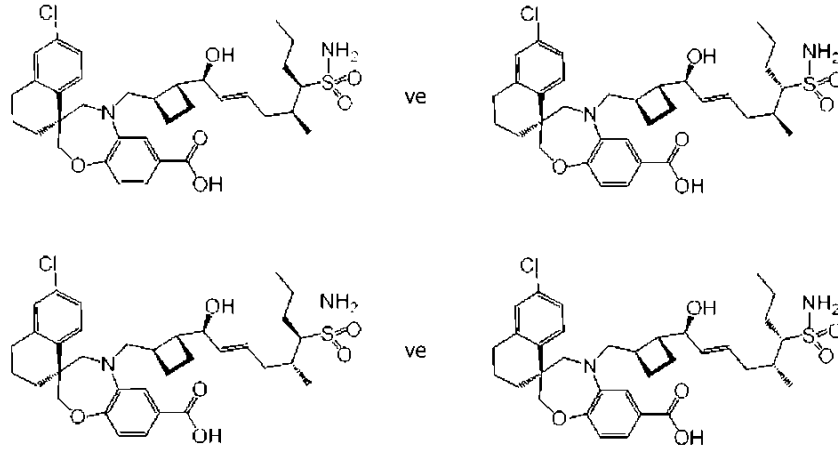
Nihai bileşikler (2S)-N, N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (2R)-N, N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit (Örnek 58, Adım 1) ve 1-bromopropan kullanılarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 58, Adım 2'de açıklanan prosedüre benzer bir prosedür izlenir.

ADIM 2: (4R,5S)-5-METİL-7-OKTEN-4-SÜLFONAMİT VE (4R,5R)-5-METİL-7-OKTEN-4-SÜLFONAMİT VE (4S,5S)-5-METİL-7-OKTEN-4-SÜLFONAMİT VE (4S,5R)-5-METİL-7-OKTEN-4-SÜLFONAMİT



Nihai bileşikler (4R,5S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-5-metil-7-okten-4-sülfonamit, (4S,5S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-5-metil-7-okten-4-sülfonamit, (4S,5R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-5-metil-7-okten-4-sülfonamit ve (4R,5R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-5-metil-7-okten-4-sülfonamit karışımı kullanılarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 58, Adım 3'te açıklanan benzer bir prosedür izlenir.

ADIM 3: (3S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6S)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİL-2-NONEN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPİRO[1,5-BENZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT VE (3S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6R)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİL-2-NONEN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPİRO[1,5-BENZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT VE (3S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6S)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİL-2-NONEN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPİRO[1,5-BENZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT VE (3S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6R)-1-HİDROKSİ-5-METİL-6-SÜLFAMOİL-2-NONEN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPİRO[1,5-BENZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSİLİK ASİT



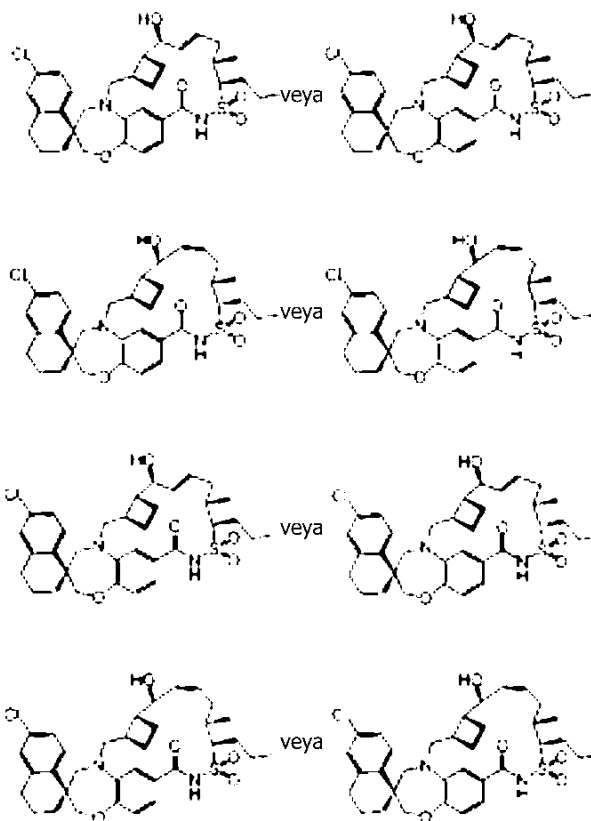
(S)-6'-kloro-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-
5 2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12A, 120 mg, 0.24 mmol) karışımına 1,2 dikloroetan (2 mL) içinde yer alan (4R,5S)-5-metil-7-okten-4-sülfonamit, (4R,5R)-5-metil-7-okten-4-sülfonamit, (4S,5S)-5-metil-7-okten-4-sülfonamit ve (4S,5R)-5-metil-7-okten-4-sülfonamit (Adım 2,121 mg; 0.59 mmol) karışımına içine argonun reaksiyon şişesine fokurdattılarak 20 dakika içinde aktarılır. Hoveyda-Grubbs II bu işlemin
10 ardından ilave edilir. Karışım ortam sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır, konsantre edilir ve tortu kromatografi işlemine tabi tutulur (SiO₂ jel, 9:1 ila 0:1, heksan/%0.3AcOH+EtOAc) ve böylece nihai bileşikler gri yağ olarak elde edilir.

ADIM 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-
15 DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA
[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETR AEN]-15'-ON
13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-
PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]
DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-
20 DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-
3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-
2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO
25 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

DCM içinde yer alan (80 mL) (3S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6S)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoil-2-nonen-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit, (3S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6R)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoil-2-nonen-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit, (3S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6S)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoil-2-nonen-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit ve (3S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6R)-1-hidroksi-5-metil-6-sülfamoil-2-nonen-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (110 mg, 0.170 mmol) karışım (3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit, HCl (98 mg, 0.51 mmol) ve DMAP (41.7 mg, 0.341 mmol) içine 0 °C'de ilave edilir. Reaksiyon karışım bu işlemin ardından ortam sıcaklığına getirilerek ve 18 saat boyunca karıştırılır. Solvent buharlaştırılır ve ham tortu kromatografi işlemine tabi tutulur (SiO₂ jel, 9:1 ila 0:1, heksan/EtOAc+%0.3AcOH) ve böylece gri bir yağ elde edilir (65 mg). Preparatif ters evre HPLC ile yağ tekrar saflaştırılır (Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm sütun; gradyan ayrıştırma: % 25 ila %75 MeCN /H₂O içinde, burada her iki solvent şunları içerir: %0.1 TFA, 30 dakika yöntem) böylece birinci ayrıştırılacak izomer nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.98 - 6.88 (m, 3 H), 5.93 - 5.85 (m, 1 H), 5.72 (dd, J=7.9, 15.3 Hz, 1 H), 4.26 (dd, J=4.0, 8.2 Hz, 1 H), 4.16 - 4.06 (m, 3 H), 3.83 (d, J=14.9 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.24 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J=9.8, 15.2 Hz, 1 H), 2.83 - 2.72 (m, 2 H), 2.45 (dd, J=3.7, 8.6 Hz, 1 H), 2.32 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.16 - 1.94 (m, 7 H), 1.91 - 1.74 (m, 5 H), 1.74 - 1.62 (m, 2 H), 1.40 (t, J=12.8 Hz, 1 H), 1.10 - 0.98 (m, 6 H). m/z (ESI, +ve iyon) 627.2 (M+H)⁺.

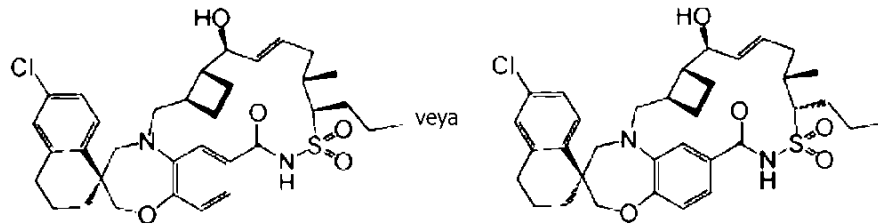
ÖRNEK 69. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H, 15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO

14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-
 2H, 15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO
 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKO-SA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
 5 (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-
 2H, 15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATET-RASİKLO
 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-
 2H, 15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO
 10 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKO-SA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-
 2H, 15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATET-RASİKLO
 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

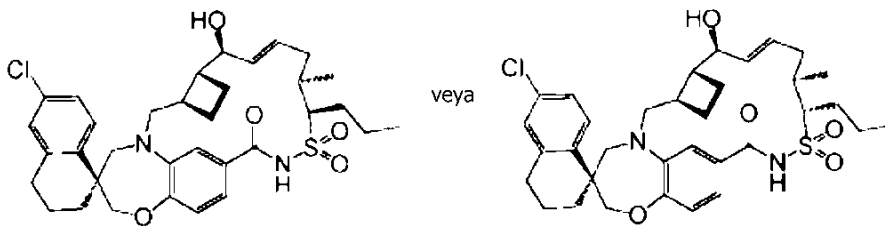


Nihai bileşikler ikinci ayrıntılı izomer olarak Örnek 68'de preparatif ters evre HPLC ayrıntılı olarak elde edilir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.08 (m, 1 H), 7.00 - 6.87 (m, 2 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.14 (br s, 1 H), 5.81 (br s, 1 H), 4.23 (br s, 1 H), 4.19 - 4.04 (m, 3 H), 3.69 (d, J=14.4 Hz, 2 H), 3.58 (br s, 1 H), 3.40 - 3.18 (br, 2 H), 3.15 - 3.00 (br s, 1 H), 2.85 - 2.70 (m, 2 H), 2.44 (br s, 1 H), 2.35 (br s, 2 H), 2.18 (br s, 1 H), 2.10 - 1.90 (m, 3 H), 1.80 - 1.63 (m, 6 H), 1.63 - 1.54 (m, 1 H), 1.48 (br s, 1H), 1.11 (br s, 3 H), 1.05 - 0.99 (m, 3 H). m/z (ESI, +ve iyon) 627.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 70. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R, 7'S,8'E,11'R,12'R)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRA-SİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H, 15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-12'-PROPİL-3,4-DİHİDRO-2H, 15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

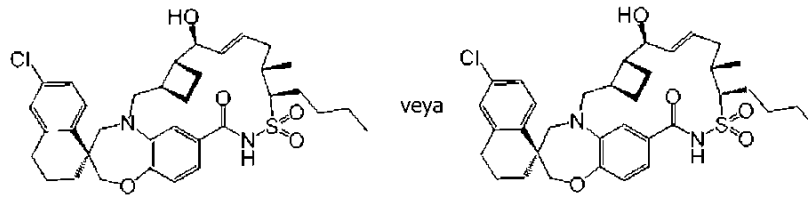


veya

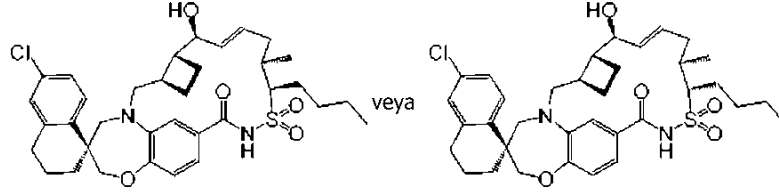


Nihai bileşikler üçüncü ayrıştırma izomer olarak Örnek 68'de preparatif ters evre HPLC ayrıştırma yapılarak elde edilir. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (br s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.23 - 7.16 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.66 (br s, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 5.66 (dd, J=6.2, 15.3 Hz, 1 H), 4.21 (br s, 1 H), 4.15 - 4.00 (m, 2 H), 3.83 - 3.60 (m, 3 H), 3.42 (d, J=14.7 Hz, 1 H), 3.25 (br s, 1 H), 2.85 - 2.74 (m, 2 H), 2.60 - 2.47 (m, 2 H), 2.38 - 2.18 (m, 2 H), 2.15 - 2.00 (m, 3 H), 2.00 - 1.58 (m, 9 H), 1.46 (br s, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 3 H), 1.07 - 0.96 (m, 3 H). m/z (ESI, +ve iyon) 627.2 (M+H)⁺.

- ÖRNEK 71. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRA-SİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



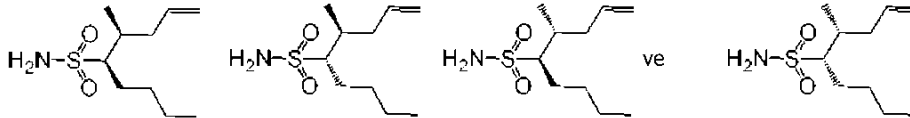
veya



ADIM 1: (4S,5R)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-4-METİL-1-NONEN-5-SÜLFONAMİT VE (4R,5R)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-4-METİL-1-NONEN-5-SÜLFONAMİT VE (4S,5S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-4-METİL-1-NONEN-5-SÜLFONAMİT VE (4R,5S)-N,N-BİS(4-METOKSİBENZİL)-4-METİL-1-NONEN-5-SÜLFONAMİT

Nihai bileşikler (2S)-N, N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit ve (2R)-N, N-bis(4-metoksibenzil)-2-metilpent-4-en-1-sülfonamit (Örnek 58, Adım 1) ve 1-bromobütan kullanılarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 58, Adım 2'de açıklanan benzer bir prosedür izlenir.

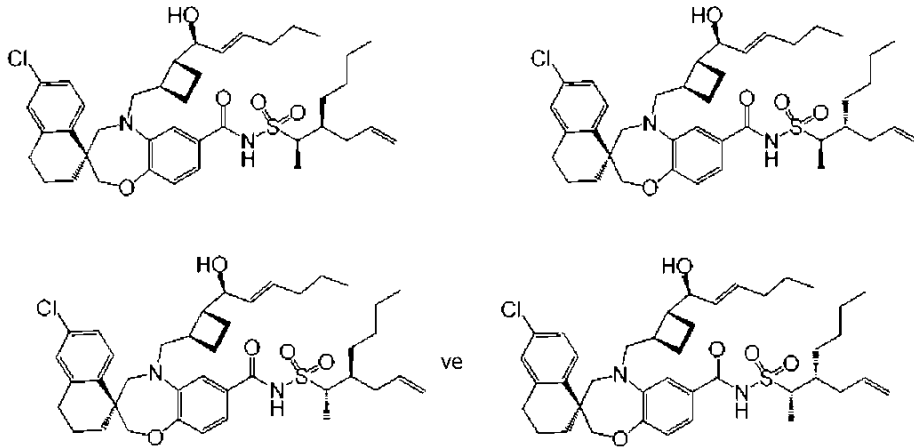
ADIM 2: (4S,5R)-4-METİL-1-NONEN-5-SÜLFONAMİT VE (4S,5R)-4-METİL-1-NONEN-5-SÜLFONAMİT VE (4S,5R)-4-METİL-1-NONEN-5-SÜLFONAMİT VE (4S,5R)-4-METİL-1-NONEN-5-SÜLFONAMİT



Nihai bileşikler (4S,5R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-4-metil-1-nonen-5-sülfonamit, (4R,5R)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-4-metil-1-nonen-5-sülfonamit, (4S,5S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-4-metil-1-nonen-5-sülfonamit, (4R,5S)-N,N-bis(4-metoksibenzil)-4-metil-1-nonen-5-sülfonamit karşılaştırmalı olarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 58, Adım 3'te açıklanan benzer bir prosedür izlenir.

ADIM3:(3S)-6'-KLOORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HİDROKSİ-2-HEKSEN-1-İL)SİKLOBÜTİL)METİL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROPEN-1-İL)-2-HEPTANİL) SÜLFONİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPİRO[1,5-BEN-ZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT VE (3S)-6'-KLOORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HİDROKSİ-2-HEKSEN-1-İL)SİKLOBÜTİL) METİL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROPEN-1-İL)-2-HEPTANİL)SÜLFONİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPİRO[1,5-

BENZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT VE (3S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-
 ((1S,2E)-1-HİDROKSİ-2-HEKSEN-1-İL)SİKLOBÜTİL) METİL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROPEN-1-İL)-
 2-HEPTANİL)SÜLFONİL)-3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOKSAZEPİN-3,1'-
 NAFTALEN]-7-KAR-BOKSAMİT VE (3S)-6'-KLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HİDROKSİ-2-
 5 HEKSEN-1-İL)SİKLOBÜTİL) METİL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROPEN-1-İL)-2-HEPTANİL)SÜLFONİL)-
 3',4,4',5-TETRAHİDRO-2'H-SPIRO[1,5-BEN-ZOKSAZEPİN-3,1'-NAFTALEN]-7-KARBOKSAMİT



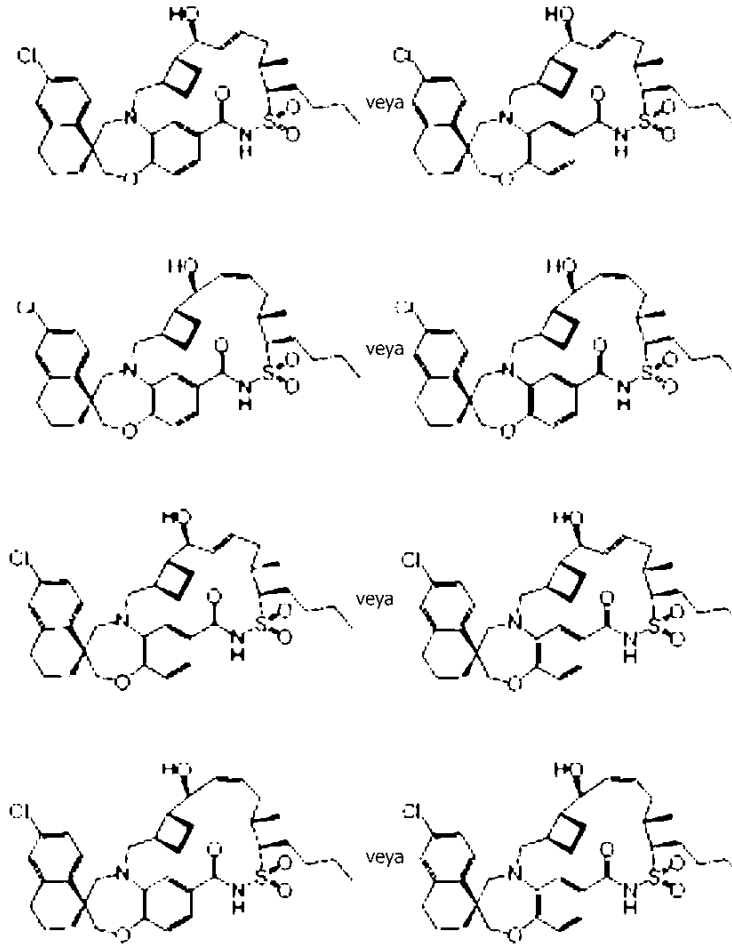
- 10 Nihai bileşikler (4S,5R)-4-metil-1-nonen-5-sülfonamit, (4R,5R)-4-metil-1-nonen-5-sülfonamit, (4S,5S)-4-metil-1-nonen-5-sülfonamit ve (4R,5R)-4-metil-1-nonen-5-sülfon-amit (Adım 2) ve (S)-6'-kloro-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hidroksiheks-2-en-1-il)siklobütil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksilik asit (Aramadde AA12A) karışım olarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 58, Adım 4 için açıklanan benzer bir
 15 prosedür izlenir.

ADIM 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO [NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTAKO-SA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON
 20 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO
 25 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKO-SA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ -11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETR-RASİKLO

[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

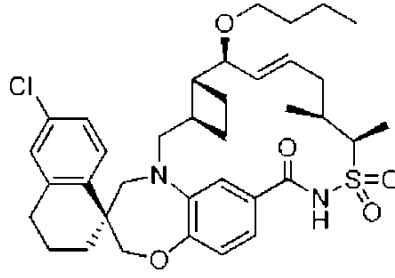
Nihai bileşikler yukarıda bahsi geçen (3S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroksi-2-heksen-1-il)siklobütil)metil)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit ve (3S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroksi-2-heksen-1-il)siklobütil)metil)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit ve (3S)-6'-kloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroksi-2-heksen-1-il)siklobütil)metil)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sülfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoksazepin-3,1'-naftalen]-7-karboksamit kullanılarak hazırlanır ve bu işlemde Örnek 58, adım 5 için açıklanan benzer bir prosedür izlenir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (br s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.09 (m, 1 H), 6.99 - 6.87 (m, 3 H), 5.93 - 5.86 (m, 1H), 5.72 (dd, J=8.2, 15.3 Hz, 1 H), 4.26 (dd, J=3.9, 8.3 Hz, 1 H), 4.13 - 4.07 (m, 3 H), 3.83 (d, J=15.4 Hz, 1H), 3.70 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.24 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J=9.5, 15.2 Hz, 1 H), 2.83 - 2.72 (m, 2 H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.32 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 2.20 - 1.64 (m, 6 H), 1.63 - 1.63 (m, 7 H), 1.63 - 1.53 (m, 1 H), 1.50 - 1.33 (m, 3 H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3 H). m/z (ESI, +ve iyon) 641.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 72. (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRA-SİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKO-SA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-12'-BÜTİL-6-KLORO-7'-HİDROKSİ-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATET-RASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



Nihai bileşikler tekli izomer olarak elde edilir (ikinci ayrıştırma) ve bu işlemde Örnek 71'deki preparatif ters evre HPLC ayırma kullanılır. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ = 9.92 (br s, 1 H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.20 - 7.12 (m, 1 H), 7.12 - 7.06 (m, 2 H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.75 (br s, 1H), 5.53 (td, J= 2.4, 2.4, 11.8 Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2 H), 3.88 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 3.64 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.57 (br s, 1 H), 3.19 -2.99 (m, 2 H), 2.83 - 2.71 (m, 2 H), 2.29 - 2.15 (m, 2 H), 2.13 - 2.02 (m, 2 H), 2.02 - 1.87 (m, 4 H), 1.77 - 1.63 (m, 7 H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.31 (m, 3 H), 1.12 - 1.03 (m, 3 H), 1.02 - 0.88 (m, 3 H). m/z (ESI, +ve iyon) 641.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 73. (15,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*,12'*R*)-7'-BÜTOKSİK-6-KLORO-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22']
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.03,6.019,24]PENTAKOS
A[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



THF içinde yer alan (2 mL) (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*,12'*R*)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2*h*,15'*h*-spiro[naftalen-1,22']-

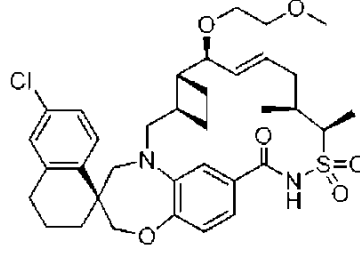
- 5 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 2; 60 mg, 0.1 mmol) çözeltisine mineral yağ içinde (20 mg, 0.5 mmol) %60 sodyum hidrit 0°C'de ilave edilir. Karışım 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır. 1-İyodobütan (92 mg, 54 µL, 0.5 mmol) ilave edilir ve bu şekilde elde edilen karışım 0°C'de 4 saat boyunca karıştırılır ve HPLC-MS analizi reaksiyonun tamamlandığını gösterir. Reaksiyon doymuş NH₄Cl ile satırılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organik katmanlar 10 tuzlu su ile yıkanır ve MgSO₄ üzerinde kurutulur. Solvent azaltılarak basınç altında buharlaştırılır ve tortu SiO₂ jel üzerinde flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (24 g, HP SiO₂, Teledyne ISCO) ve heksan içinde %15 ila %65 EtOAc ile ayrıştırılır ve böylece (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*,12'*R*)-7'-bütoksi-6-kloro-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2*h*, 15'*h*-spiro[naftalen-1,22']

- 15 [20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ON 13',13'-dioksit beyaz katı olarak elde edilir (15 mg, %23 verim). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.92 - 6.95 (m, 2 H), 6.89 (s, 1H), 5.80 (ddd, *J* = 15.1, 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 5.54 (dd, *J* = 15.1, 9.6 Hz, 1 H), 4.31-4.36 (m, 1 H), 4.07-4.11 (m, 2 H), 3.84 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 3.68-3.74 (m, 2 H), 3.39 (dt, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1 H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.00 (dd, *J* = 15.2, 10.3 Hz, 1 H), 2.75-2.83 (m, 2 H), 2.41-2.47 (m, 1 H), 2.30-2.36 (m, 1 H), 2.14-2.21 (m, 1 H), 1.94-2.12 (m, 2 H), 1.73-1.88 (m, 4 H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.48-1.55(m, 4 H), 1.20-1.42 (m, 4 H), 1.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 10.0 Hz, 3H); MS *m/z* (ESI, +ve iyon) 656.0 (M+H)⁺.

25

ÖRNEK 74. (1*S*,3'*R*,6'*R*,7'*S*,8'*E*,11'*S*,12'*R*)-6-KLORO-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2*h*,15'*h*-SPİRO [NAFTALEN-1,22']-[20]OKSA[13] TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTA-KOSA[8,16,18,24] TETRAEN]-15'-ON-13', 13'-DİOKSİT

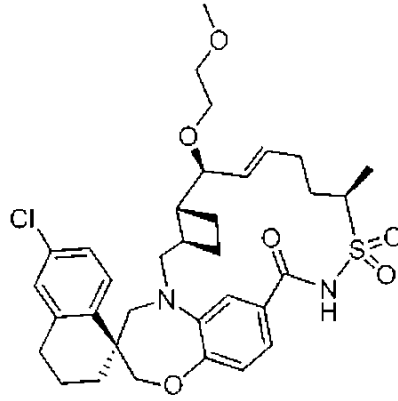
30



DMF içinde yer alan (3.34 mL) (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo

- 5 [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ON 13',13'-dioksit (Örnek 2, 100 mg, 0.167 mmol) çözeltisi 0°C'ye soğutulur ve buna sodyum hidrit ilave edilir (%60 mineral yağ içinde (66.8 mg, 1.67 mmol) dispersiyon). Reaksiyon karışımı 0 °C'de 15 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından 2-bromoetil metil eter (Alfa Aesar, 0.078 mL, 0.834 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışım ortam sıcaklığında karıştırılır 48 saat sonra, karışım sulu NH₄Cl
- 10 ile ekstrakte ve su ile seyreltilir ve bu işlemin ardından EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş veya organik katman MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilir. Ham materyal Redi-Sep önceden paketlenmiş silika jel sütun kullanılarak (12 g) kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır, %10-40 EtOAc (içerik: %0.3 AcOH)/heptan ile ayrıştırılır ve böylece nihai bileşik (61 mg, 0.093 mmol, %55.6 verim) elde edilir. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.02 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.79 (ddd, J=3.3, 9.6, 15.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, J=9.8, 14.4 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J=1.0, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.82 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=3.3, 9.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.02 (dd, J=10.3, 15.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H),
- 20 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 2.05 (d, J=13.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.44 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.39 (t, J=13.1 Hz, 1H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) m/z 657.1 (M+H)⁺.

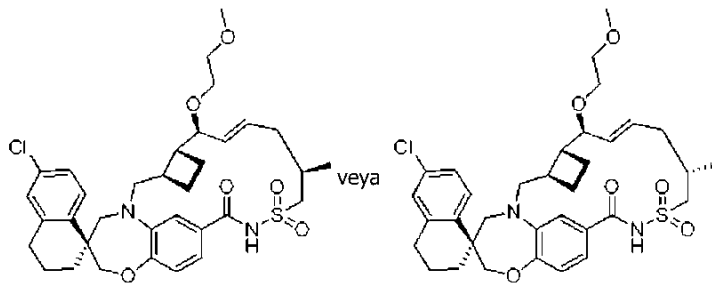
- 25 ÖRNEK 75. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



Nihai bileşik Örnek 74'te açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanır ve bu işlemde (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-

5 1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 11) ve 1-bromo-2-metoksietan (Aldrich) kullanılır. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 5.80 - 5.87 (m, 1 H), 5.58 (dd, J=15.5, 8.8 Hz, 1 H), 4.03 - 4.18 (m, 3 H), 3.80 - 3.86 (m, 2 H), 3.41 - 3.68 (m, 5 H), 3.35 (s, 3H), 3.06 (dd, J=15.3, 10.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.81 (m, 2 H), 2.24 - 2.53 (m, 4 H), 2.09 (d, J=13.7 Hz, 1H), 1.68 - 1.96 (m, 7 H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.39 - 1.47 (m, 2 H). m/z (ESI, +ve iyon) 643.2 (M+H)⁺.

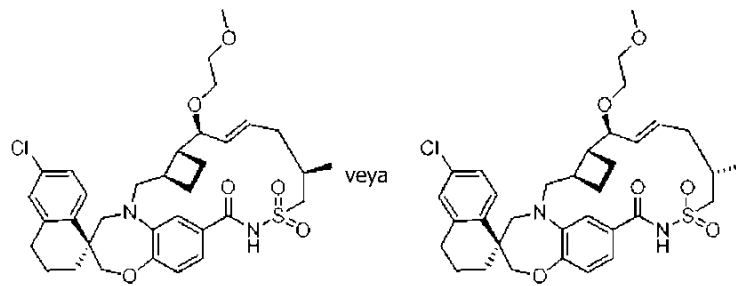
ÖRNEK 77. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-KLORO-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
15 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA A [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-KLORO-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATET-RASİKLO
20 [14.7.2.0^{3,9}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



Nihai bileşik Örnek 74'te açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanır ve bu işlemde (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-kloro-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 30) ve 1-bromo-2-metoksietan kullanılır (Aldrich). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 5.94 - 5.85 (m, 1 H), 5.51 (dd, J=7.0, 15.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2 H), 3.75 - 3.68 (m, 2 H), 3.66 - 3.46 (m, 7 H), 3.44 - 3.34 (m, 4 H), 2.80-2.72 (m 2 H), 2.45 - 2.40 (m, 2 H), 2.22 - 2.10 (m, 3 H), 2.00 - 1.75 (m, 6 H), 1.75-1.55 (m, 2 H), 1.53-1.48 (m, 1 H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3 H). m/z (ESI, +ve iyon) 643.2 (M+H)⁺.

ÖRNEK 78. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-KLORO-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-KLORO-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT

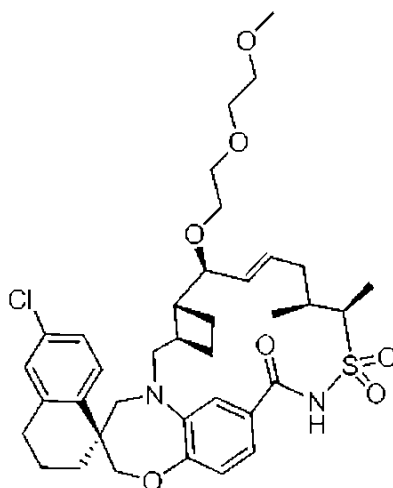


Nihai bileşik Örnek 74'te açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanır ve bu işlemde (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-kloro-7'-metoksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{9,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-kloro-7'-metoksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-on

13',13'-dioksit (Örnek 31) ve 1-bromo-2-metoksietan (Aldrich) kullanılarak ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.88 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 5.88 - 5.80 (m, 1 H), 5.56 (dd, J=9.0, 15.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=4.8, 15.3 Hz, 1 H), 4.14 - 4.04 (m, 2 H), 3.85 - 3.78 (m, 2 H), 3.71 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 3 H), 3.45 - 3.34 (m, 4 H), 3.23 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 2 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.53 - 2.44 (m, 1 H), 2.36 - 2.23 (m, 2 H), 2.13-1.92 (m, 5 H), 1.89 - 1.74 (m, 3 H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.39 (t, J=12.6 Hz, 1 H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 3 H). m/z (ESI, +ve iyon) 643.2 (M+H)⁺.

10 ÖRNEK 79. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-(2-(2-METOKSİETOKSİ)ETOKSİ)-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



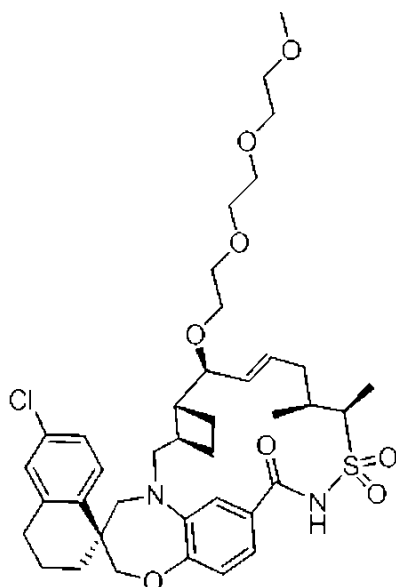
15

DMF içinde yer alan kuru (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (15 mg, 0.025 mmol) (Örnek 2) ve sodyum hidrit, %60 dispersiyon; mineral yağ içinde (9.9 mg, 0.43 mmol) karşılıklı argon altında 10 dakika boyunca karşılıklı 1-(2-bromoetoksi)-2-metoksietan (22.6 mg, 0.124 mmol) ortam sıcaklığında ilave edilir. Reaksiyon karşılıklı 18 saat boyunca karşılıklı doymuş sulu NH₄Cl ile karıştırılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir (X3). Birleştirilmiş veya organik katmanlar kurutulur (MgSO₄) ve konsantre edilir. Tortu kromatografiye tabi tutulur (silika jel, %0-50, EtOAc+%0.3HOAc/heksan) ve böylece nihai bileşik beyaz katmanlar olarak elde edilir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1 H),

25

7.09 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.95 -6.87 (m, 3 H), 5.82 (ddd, J=3.2, 9.4, 15.1 Hz, 1 H), 5.54 (dd, J=9.1, 15.2 Hz, 1 H), 4.35 - 4.24 (m, 1 H), 4.16 - 4.05 (m, 2 H), 3.87 - 3.74 (m, 2 H), 3.70-3.54 (m, 8 H), 3.45 - 3.44 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=10.2, 15.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.53 - 2.42 (m, 1 H), 2.38 - 2.24 (m, 1 H), 2.15 - 1.93 (m, 4 H), 1.90 - 1.72 (m, 3 H), 1.72 - 1.57 (m, 3 H), 1.49 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.42-1.35 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H). m/z (ESI, +ve iyon) 701.2 (M+H)⁺.

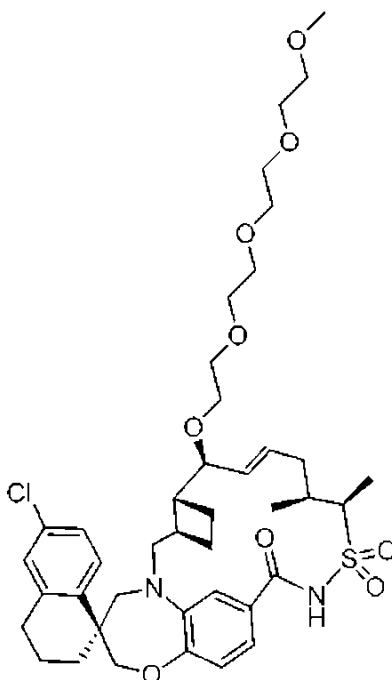
ÖRNEK 80. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-7'-(2-(2-(2-METOKSİETOKSİ)ETOKSİ)ETOKSİ)-11',12'-DİMETİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



Nihai bileşik (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'[20]oksa[13]tiya[1,14] diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentakosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 2) kullanılarak hazırlanmış ve bu işlemde 1-(2-bromoetoksi)-2-metoksietan ve 1-bromo-2-[2-(2-metoksietoksi)etoksi]etan yerine Örnek 79'de açıklanan benzer bir prosedür kullanılmış. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.87 (m, 3 H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 5.54 (dd, J=9.0, 15.1 Hz, 1 H), 4.35 - 4.22 (m, 1 H), 4.13 - 4.05 (m, 2 H), 3.86 - 3.76 (m, 2 H), 3.72 - 3.63 (m, 7 H), 3.63 - 3.54 (m, 5 H), 3.44 - 3.42 (m, 1H), 3.40 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=10.1, 15.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.71

(m, 2 H), 2.48 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 2.38 - 2.26 (m, 1 H), 2.21 - 1.90 (m, 4 H), 1.89 - 1.72 (m, 3 H), 1.70 - 1.58 (m, 3 H), 1.50 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.45-1.32 (m, 1 H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H). m/z (ESI, +ve iyon) 745.2 (M+H)⁺.

- 5 ÖRNEK 81. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-11',12'-DİMETİL-7'-(3,6,9,12-TETRAOKSATRİDEC-1-İLOKSİ)-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO [NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14] DİAZATETRASILO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



10

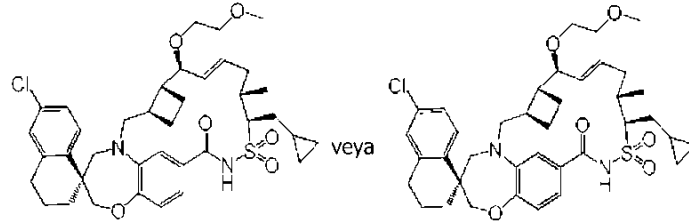
Nihai bileşik (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-7'-hidroksi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftalen-1,22'[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 2) kullanılarak

- 15 hazırlanmış ve bu işlemde 1-(2-bromoetoksi)-2-metoksietan ile trietilen glikol 2-bromoetil metil eter yerine Örnek 79'da açıklanan benzer bir prosedür kullanılarak ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.94 - 6.88 (m, 3 H), 5.85 - 5.77 (m, 1H), 5.54 (dd, J=8.5, 15.4 Hz, 1 H), 4.31 (q, J=7.4 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.85 - 3.75 (m, 2 H), 3.74-3.62 (m, 11 H), 3.62-3.50 (m, 5 H),
20 3.45 - 3.42 (m, 1H), 3.39 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 3.03 - 2.95 (m, 1 H), 2.83 - 2.72 (m, 2 H), 2.52 - 2.43 (m, 1 H), 2.32 (t, J=9.5 Hz, 1 H), 2.21 - 1.92 (m, 4 H), 1.90 - 1.74 (m, 3 H), 1.68 - 1.56 (m, 3H), 1.50 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.40 (t, J=13.2 Hz, 1 H), 1.06

(d, J=6.8 Hz, 3 H). m/z (ESI, +ve iyon) 789.2 (M+H)⁺.

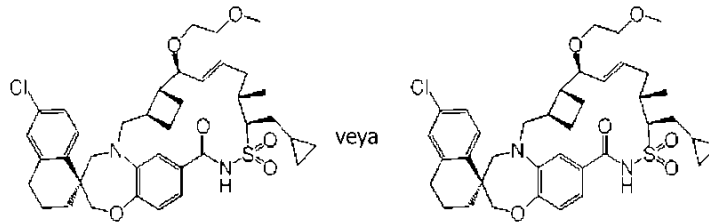
ÖRNEK 82. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-

- 5 [20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]
PENTAKOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-
11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A
10 [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-
KLORO-12'-(SİKLOPRO-PİLMETİL)-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-
SPİRO[NAFTALEN-1,22'-
[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A
15 [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT VEYA (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-
KLORO-12'-(SİKLOPROPİLMETİL)-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-
SPİRO[NAFTALEN-1,22'-[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DİAZATET-
RASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS A [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON 13',13'-DİOKSİT



20

veya



- 25 Nihai bileşik Örnek 74'te açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanır ve bu işlemde
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,1 1'S,12'R)-6-kloro-12'-(siklopropilmetil)-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-
dihidro-2h,15'hspiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on

13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-kloro-12'-(siklopropilmetil)-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]

diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-

5 15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-kloro-12'-(siklopropilmetil)-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-

[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-

15'-on 13',13'-dioksit veya (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-kloro-12'-(siklopropilmetil)-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13] tiya[1,14]

10 diazatetrasiklo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-on 13',13'-dioksit (Örnek 59) ve 1-bromo-2-metoksietan (Aldrich) kullanılarak ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.96 - 6.90 (m, 3 H), 5.91 - 5.83 (m, 1H), 5.56 (dd, J=9.0, 15.1 Hz, 1 H), 4.30 (dd, J=4.5, 7.2 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.87 - 3.79 (m, 2 H), 3.74 - 3.67 (m, 1 H),
15 3.59 - 3.50 (m, 3 H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=10.2, 15.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.50 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 3 H), 2.13 - 1.92 (m, 4 H), 1.91 - 1.73 (m, 3 H), 1.71 - 1.52 (m, 2 H), 1.51 - 1.34 (m, 2 H), 1.23 - 1.14 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.67 - 0.58 (m, 2 H), 0.29 (dd, J=4.4, 9.1 Hz, 1H), 0.08 (dd, J=4.1, 9.0 Hz, 1H). m/z (ESI, +ve iyon) 697.3 (M+H)⁺.

20

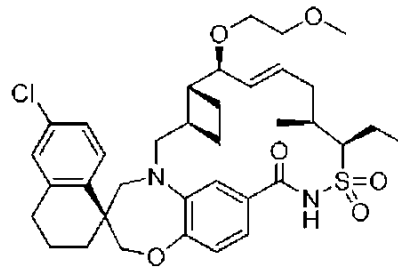
ÖRNEK 83. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-KLORO-12'-ETİL-7'-(2-METOKSİETOKSİ)-11'-METİL-3,4-DİHİDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALEN-1,22'-

[20]OKSA[13]TİYA[1,14]DIAZATETRASİKLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTAKOS

A

[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ON-13', 13'-DİOKSİT

25



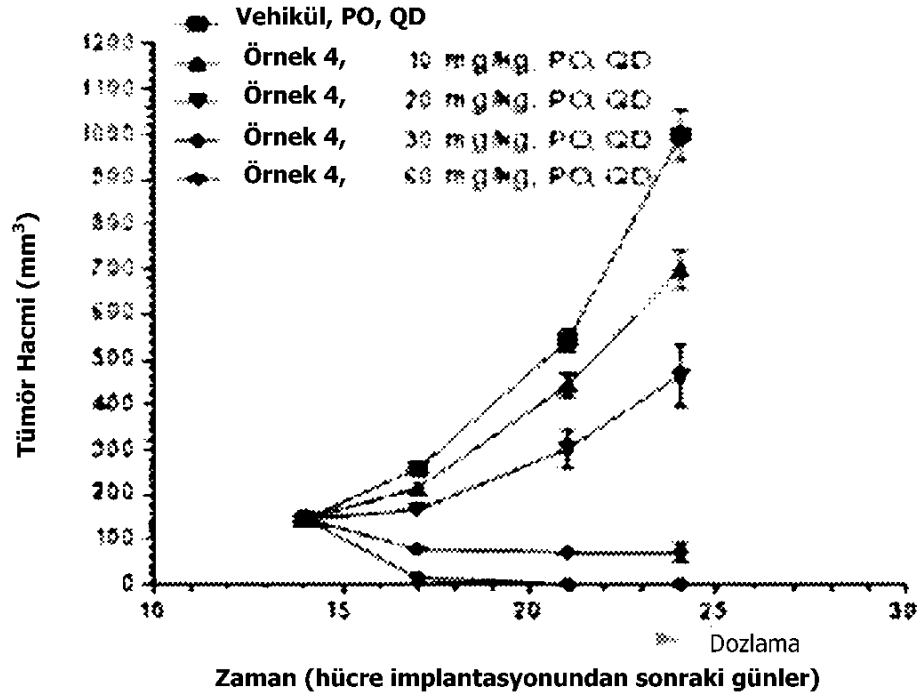
Nihai bileşik Örnek 74'te açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanmış ve bu işlemde (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-kloro-12'-etil-7'-hidroksi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-

30 spiro[naftalen-1,22'-[20]oksa[13]tiya[1,14]diazatetrasiklo

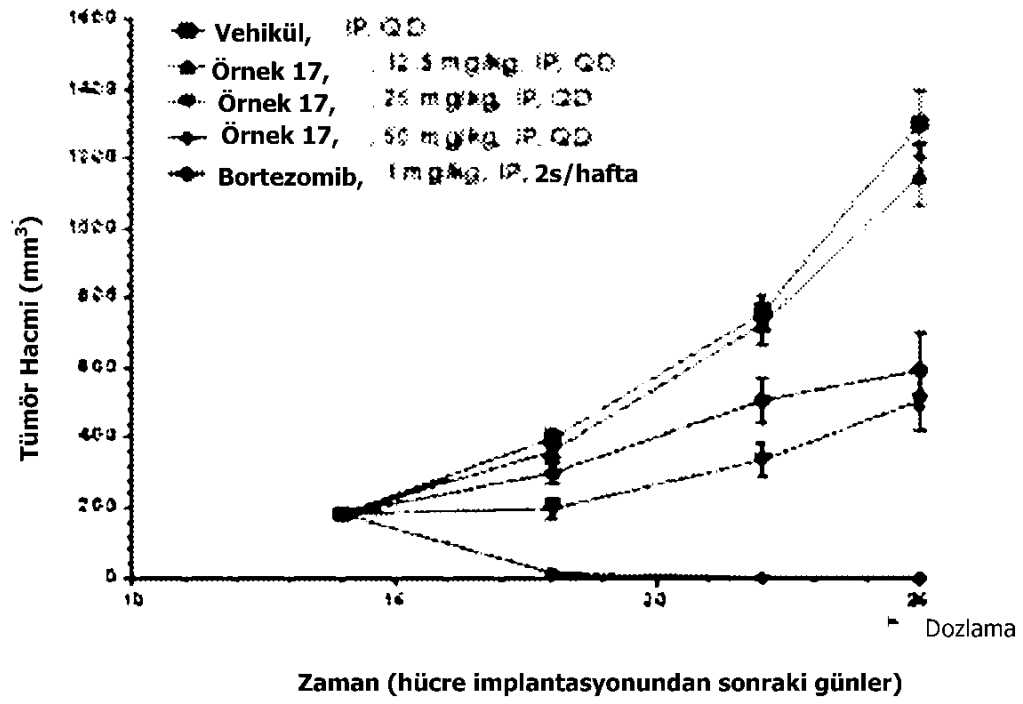
[14.7.2

.0^{1,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ON 13',13'-dioksit (Örnek 24), ve 1-bromo-2-metoksietane (Aldrich) kullanılarak ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.08 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=0.7 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.82 (ddd, *J*=3.4, 9.4, 15.3 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J*=9.4, 15.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 4.00 (dd, *J*=2.8, 9.4 Hz, 1H), 3.82 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J*=3.2, 9.0 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J*=3.4, 5.4, 9.3 Hz, 1H), 3.45 (dt, *J*=3.7, 5.0 Hz, 2H), 3.38 (ddd, *J*=3.4, 5.9, 9.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J*=10.3, 15.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.45 (ddd, *J*=3.7, 10.0, 19.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 4H), 1.66 (quin, *J*=8.6 Hz, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.28 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, +ve iyon) *m/z* 671.1 (M+H)⁺; 693.1 (M+Na)⁺.

Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3

