

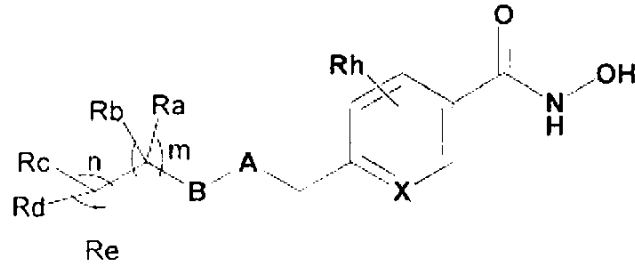
ÖZET**SELEKTİF HİSTON DEASETİLİZ (HDAC) İNHİBİTÖRLERİ OLARAK YENİ
AZAİNDOL DERİVELERİ VE BUNLARI İÇEREN FARMASÖTİK BİLEŞİMLER**

- 5 Mevcut buluş, yeni azaindol deriveleri ve daha belirgin olarak, histon deasetilaz (HDAC) inhibitör aktivitesine sahip yeni azaindol deriveleri, izomerleri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları veya solvatları, bunların farmasötik bileşimlerin hazırlanışı için kullanımları, bunları içeren farmasötik bileşimler, farmasötik bileşimlerin kullanıldığı hastalık tedavi etme yöntemleri ve yeni azaindol derivelerinin
- 10 hazırlanmasına yönelik yöntemler ile ilgilidir. Mevcut buluşa göre yeni azaindol deriveleri, selektif histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleridir ve habis tümör hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisine yönelik ajanlar olarak kullanılabilir.

İSTEMLER

1. Aşağıdaki formülün (I) bir bileşiği, stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, hidratı veya solvatıdır:

5

Formül I

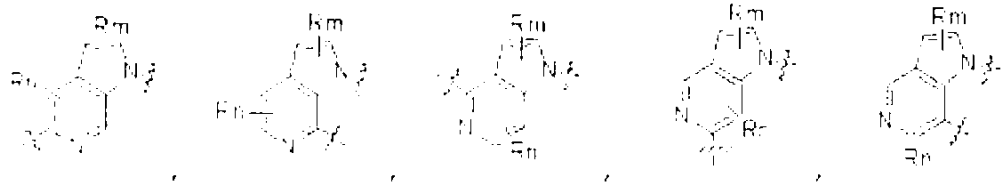
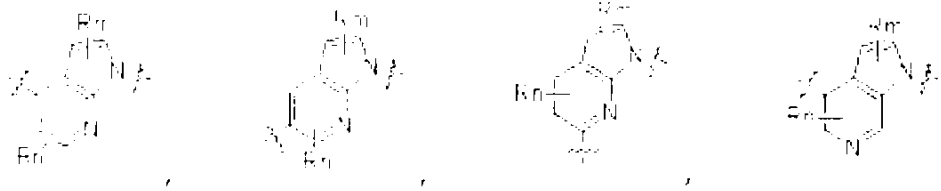
burada

X, C veya N'dir;

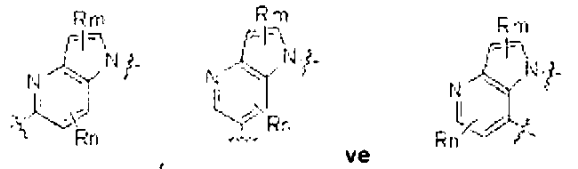
10

Rh, hidrojen, halojen, -CF₃ veya -C₁₋₅ alkildir;

A, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir



15



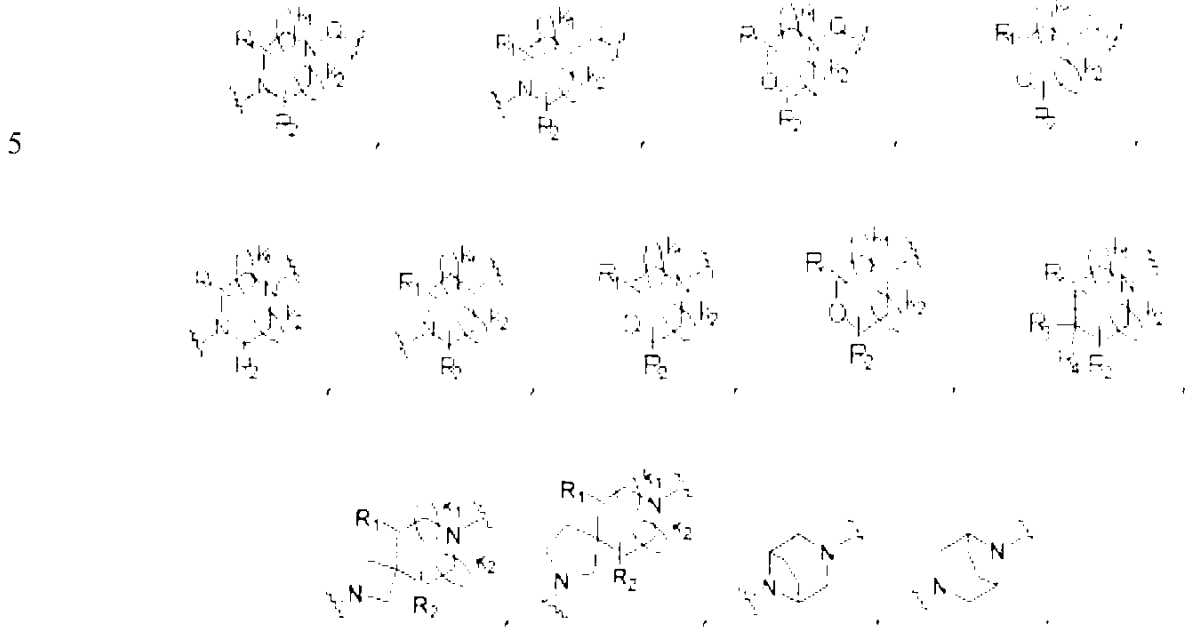
her Rm ve Rn bağımsız olarak hidrojen, halojen, C₁₋₅ alkil veya C₃₋₁₂ sikloalkildir,

20

burada her C₁₋₅ alkil ve C₃₋₁₂ sikloalkil bağımsız olarak süstitüe edilmeyebilir

veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, -CN, -OC₁₋₅ alkil veya -C₁₋₅ alkil ile sübstitüe edilebilir;

B, aşağıdakiler yapılar,



aril, heteroaril, C₃₋₁₂ sikloalkil ve C₃₋₁₂ sikloalkenilden oluşan gruptan seçilir, burada her aril, heteroaril, C₃₋₁₂ sikloalkil ve C₃₋₁₂ sikloalkenil bağımsız olarak sübstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, -C₁₋₅ alkil, -NH₂, -OH, -OC₁₋₅ alkil veya -CF₃ ile sübstitüe edilebilir ve kesikli çizgiler, tekli veya çift bağı gösterir;

Q, aril, heteroaril, -C₁₋₅ alkil-aril, -O-aril, -NR₅-aril, -C₁₋₅ alkil-heteroaril, -O-heteroaril veya -NR₅-heteroarildir, burada her aril ve heteroaril bağımsız olarak sübstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç karbon atomunda halojen, -C₁₋₅ alkil, -NH₂, -OH, -OC₁₋₅ alkil, -CF₃, -NHC₁₋₅ alkil, -N(C₁₋₅ alkil)₂ veya -NHSO₂C₁₋₅ alkil ile sübstitüe edilebilir;

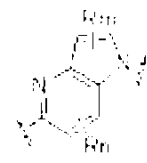
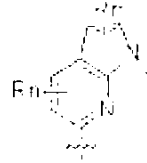
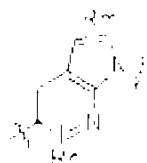
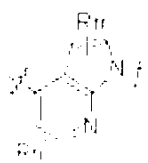
her R₁ ve R₂ bağımsız olarak hidrojen, halojen, -C₁₋₅ alkil, -NH₂, -OH, -OC₁₋₅ alkil veya -CF₃'tür;

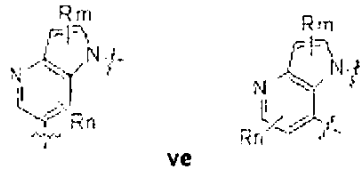
her R₃ ve R₄ bağımsız olarak hidrojen, halojen, -CF₃, -C₁₋₅ alkil veya -NHCO(O)C₁₋₅ alkildir;

R₅, hidrojen veya -C₁₋₅ alkildir;

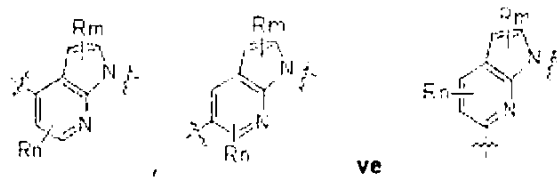
her k₁ ve k₂ bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir;

- her Ra ve Rb bağımsız olarak hidrojen, halojen, -C₁₋₅ alkil, -OC₁₋₅ alkil, -C₃₋₁₂ sikloalkil, =O veya -SO₂'dir, bunun koşulu Ra ve Rb'den herhangi birinin =O veya -SO₂ olması halinde diğerinin olmamasıdır, burada her -C₁₋₅ alkil ve -C₃₋₁₂ sikloalkil bağımsız olarak süstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, -CN, -OC₁₋₅ alkil veya -C₁₋₅ alkil ile süstitüe edilebilir;
- m, 0, 1 veya 2'dir;
- her Rc ve Rd bağımsız olarak hidrojen, halojen, =O, -C₁₋₅ alkil, -C₃₋₁₂ sikloalkil, -CO(O)C₁₋₅ alkil, -C₁₋₅ alkil-OH, aril veya heteroarildir veya -C₃₋₁₂ sikloalkili oluşturmak üzere birlikte bağlanır, bunun koşulu Rc ve Rd'den herhangi birinin =O olması halinde diğerinin olmamasıdır, burada her aril, heteroaril ve C₃₋₁₂ sikloalkil bağımsız olarak süstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, -CF₃, -C₁₋₅ alkil veya -OC₁₋₅ alkil ile süstitüe edilebilir;
- n, 0, 1 veya 2'dir; ve
- Re, hidrojen, halojen, -CF₃, -C₁₋₃ perfloroalkil, -C₁₋₅ alkil, -OC₁₋₅ alkil, -C₂₋₁₂ heterosikloalkil, -C₃₋₁₂ sikloalkil, aril, heteroaril, -OH, -COOH, -NH₂, -NHC₁₋₅ alkil, -N(C₁₋₅ alkil)₂'dir veya bulunmaz, burada her -C₁₋₅ alkil, -C₂₋₁₂ heterosikloalkil, -C₃₋₁₂ sikloalkil, aril ve heteroaril bağımsız olarak süstitüe edilememiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, -CN, -CF₃, -OC₁₋₅ alkil, -C₁₋₅ alkil, -CO(O)C₁₋₅ alkil, -C₂₋₁₂ heterosikloalkil, -C₁₋₅ alkil-C₂₋₁₂ heterosikloalkil veya heteroaril ile süstitüe edilebilir.
2. İstem 1'e göre formülün (I) bileşiği, stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, hidratı veya solvatıdır, burada A, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir

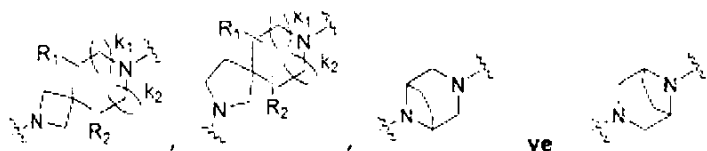
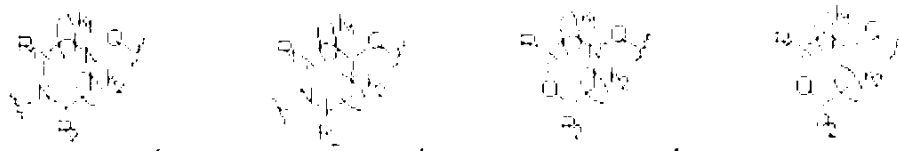




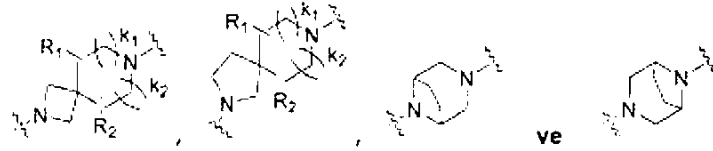
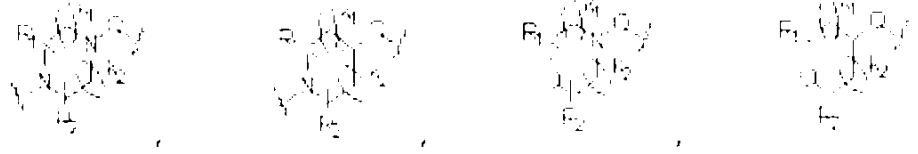
3. İstem 2'ye göre formülün (I) bileşiği, stereoisomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, hidratı veya solvatıdır, burada A, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir



4. İstem 1'e göre formülün (I) bileşiği, stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, hidratı veya solvatıdır, burada B, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir



5. İstem 4'e göre formülün (I) bileşiği, stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, hidratı veya solvatıdır, burada B, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir



5

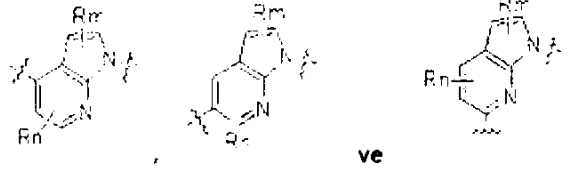
6. İstem 4'e göre formülün (I) bileşiği, stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, hidratı veya solvatıdır, burada

X, C'dir;

10

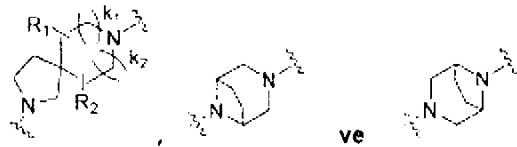
Rh, hidrojenidir;

A, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir



15

ve B, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir



20

7. İstem 6'ya göre formülün (I) bileşiği, stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, hidratı veya solvatıdır, burada

her Ra ve Rb bağımsız olarak hidrojen veya -C₁₋₅ alkildir;

m, 0 veya 1'dir;

her Rc ve Rd bağımsız olarak hidrojen, -C₁₋₅ alkildir veya -C₃₋₁₂ sikloalkili oluşturmak üzere birlikte bağlanır;

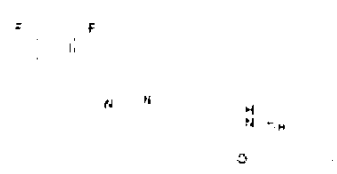
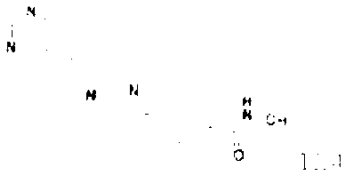
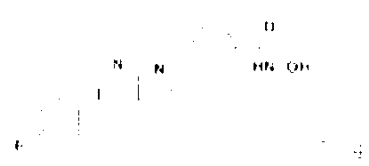
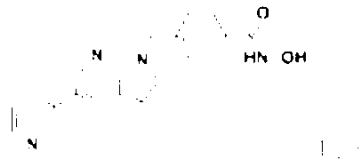
5 n, 0 veya 1'dir; ve

Re, hidrojen, halojen, -CF₃, -C₁₋₅ alkil, -OH, aril veya heteroarildir, burada her aril veya heteroaril isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, -CF₃, -OC₁₋₅ alkil, -C₂₋₁₂ heterosikloalkil veya -C₁₋₅ alkil-C₂₋₁₂ heterosikloalkil ile sübstitüe edilebilir.

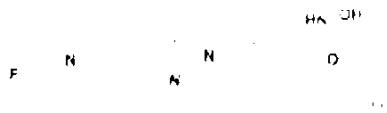
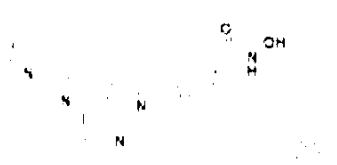
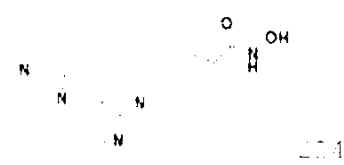
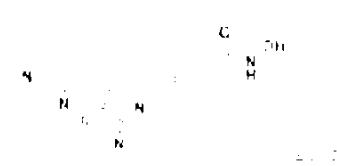
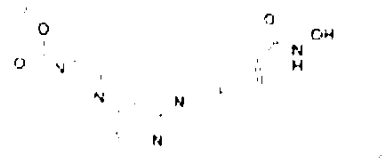
10

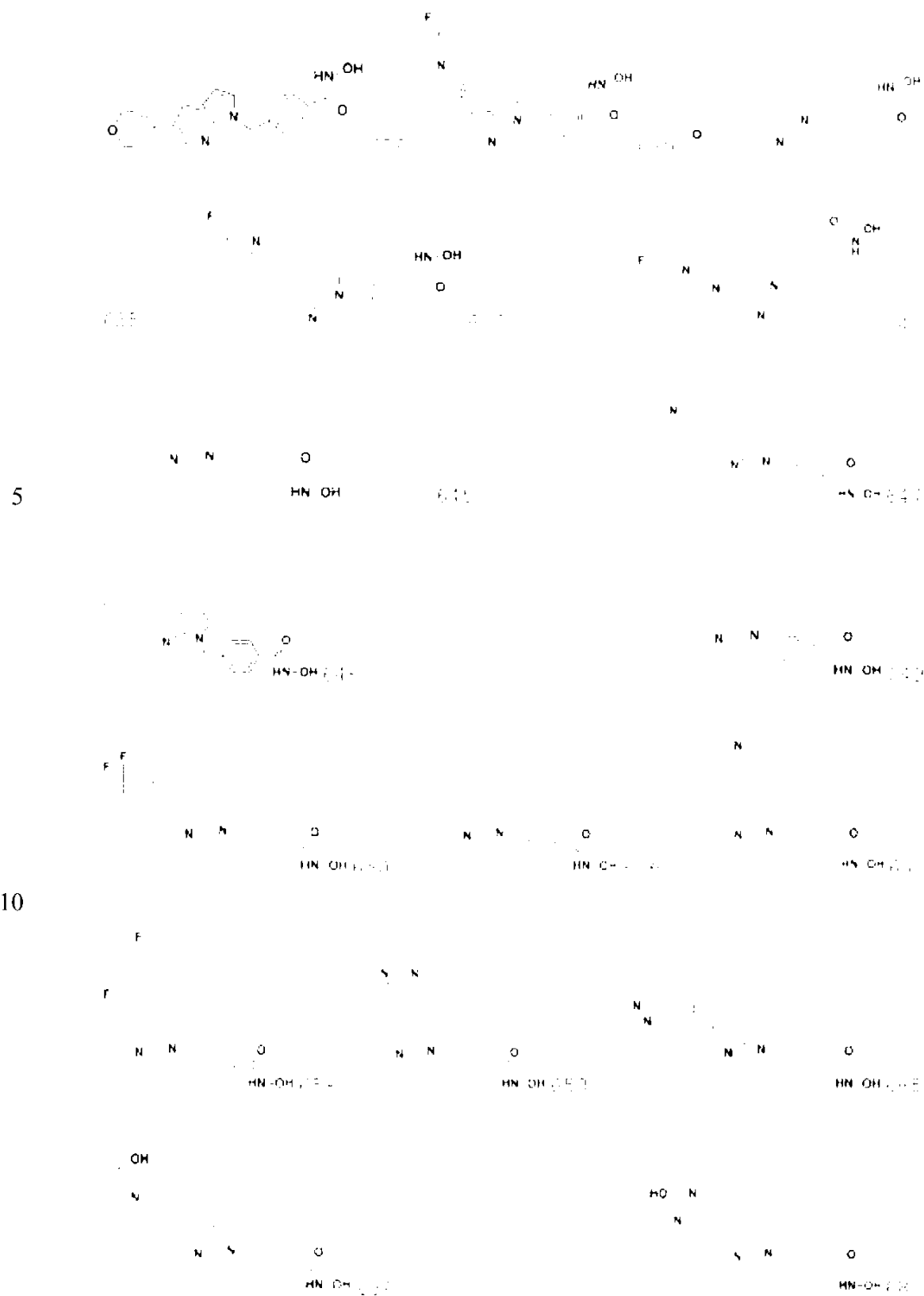
8. İstem 1'e göre formülün (I) bileşiği, stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, hidratı veya solvatıdır, burada formülün (I) bileşiği, aşağıdaki bileşiklerden oluşan gruptan seçilir:

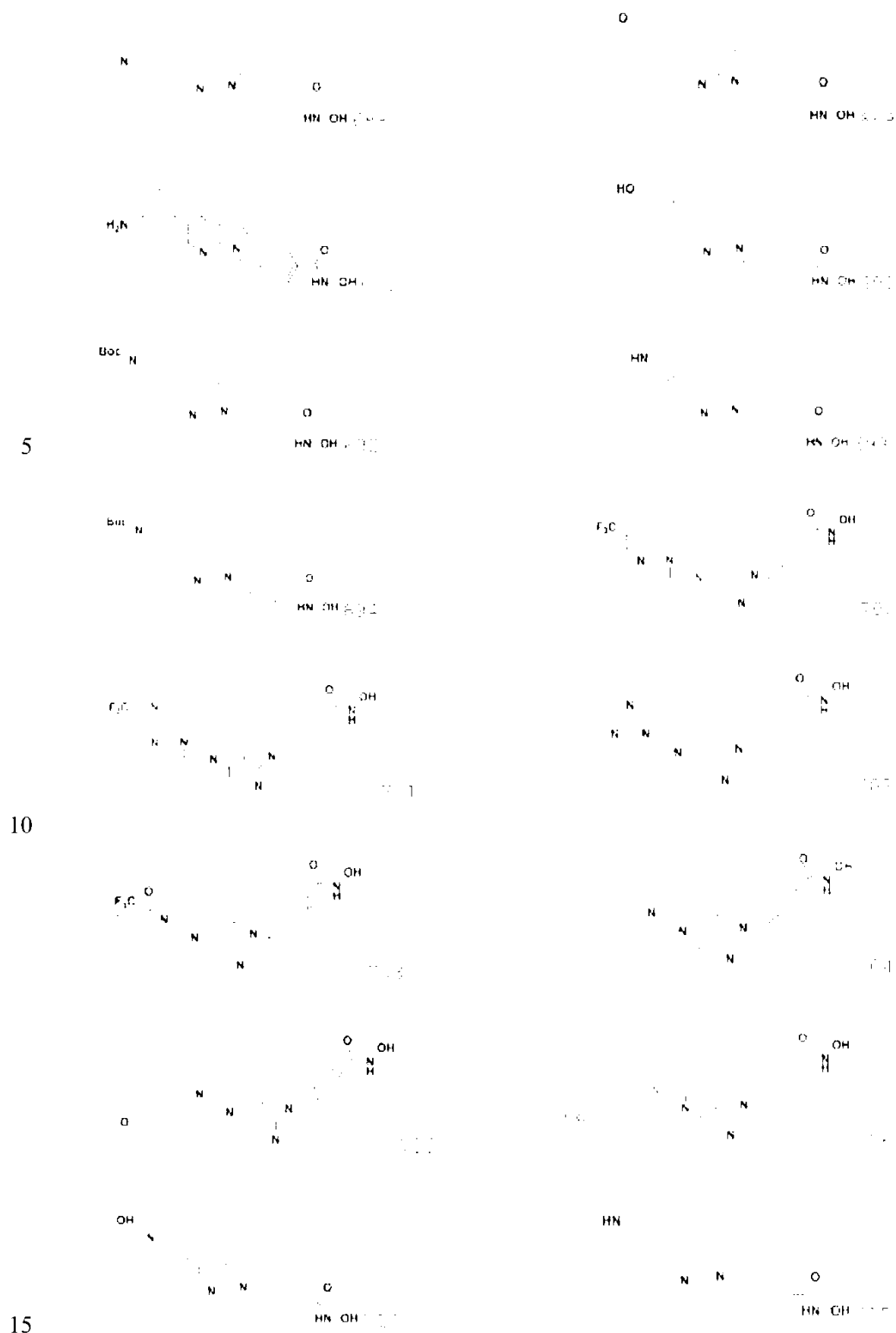
15



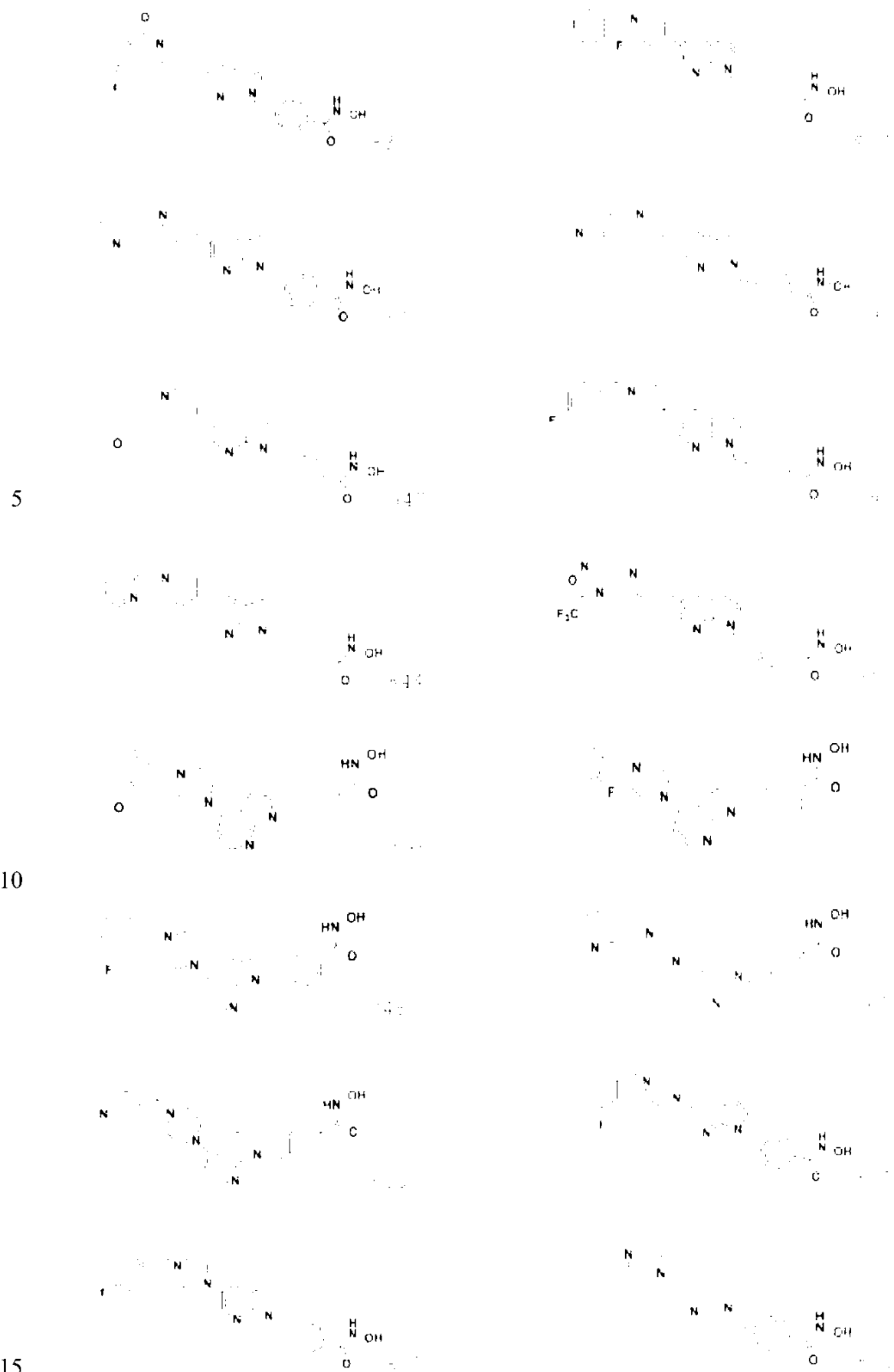
20

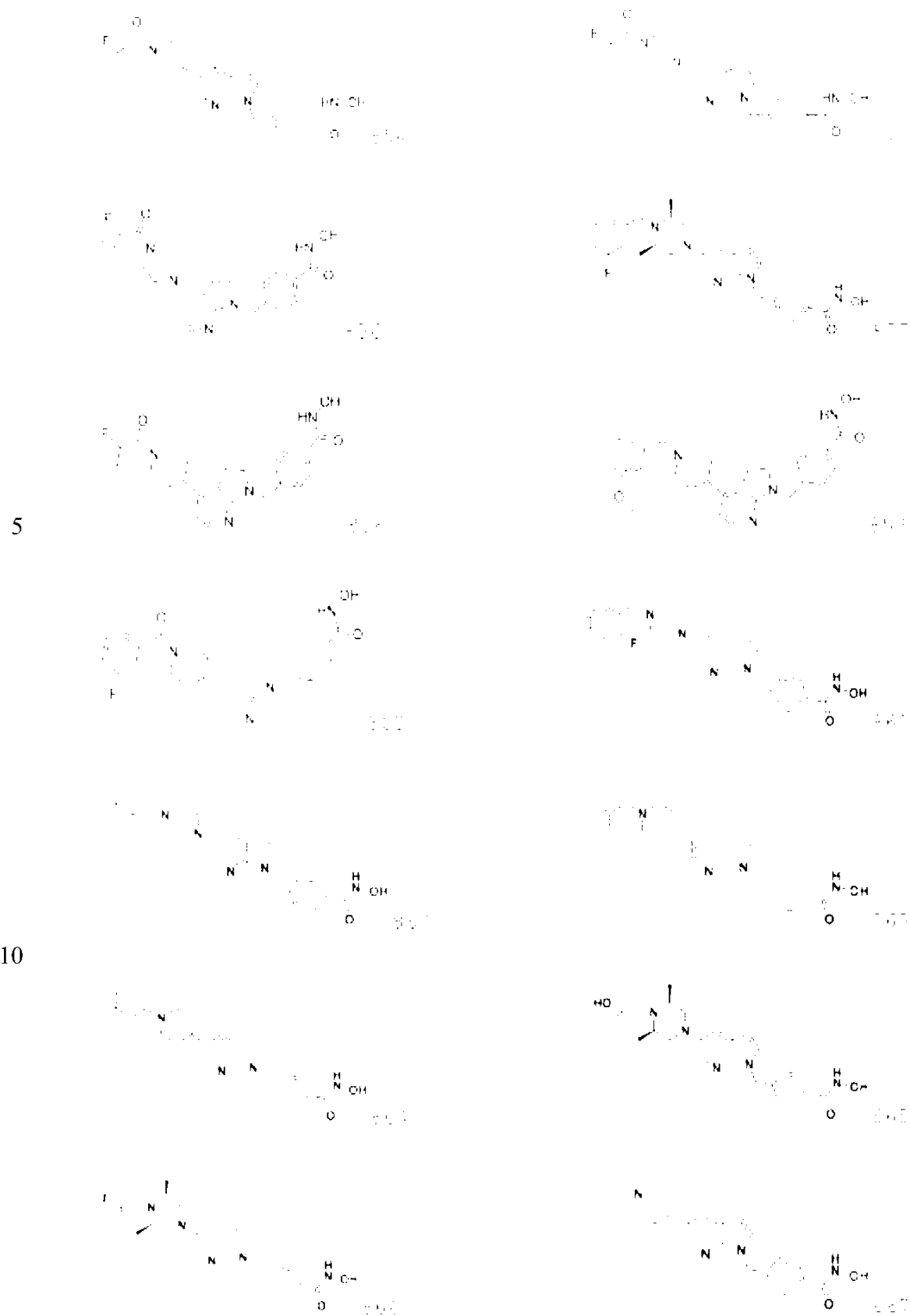




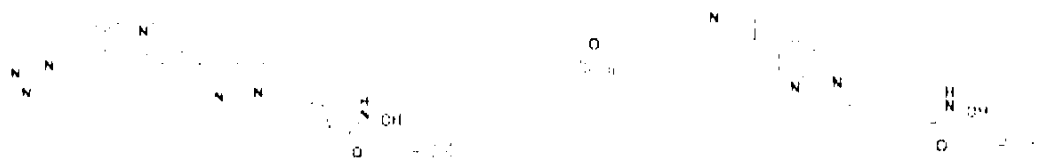






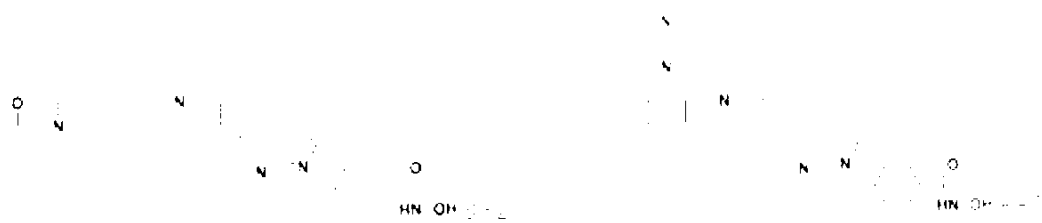


5

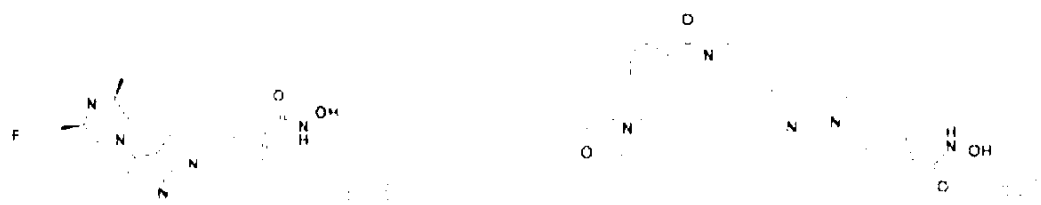


10

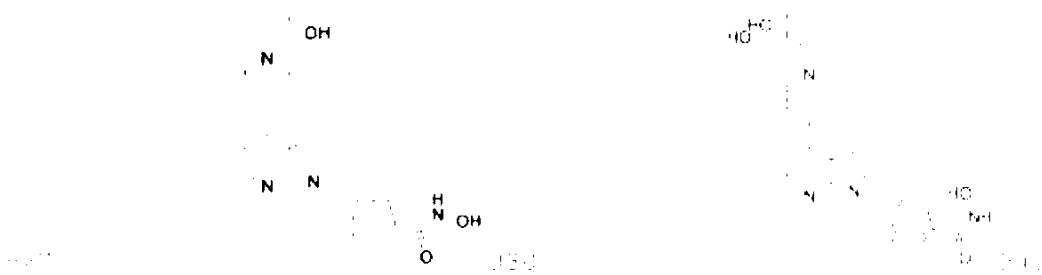
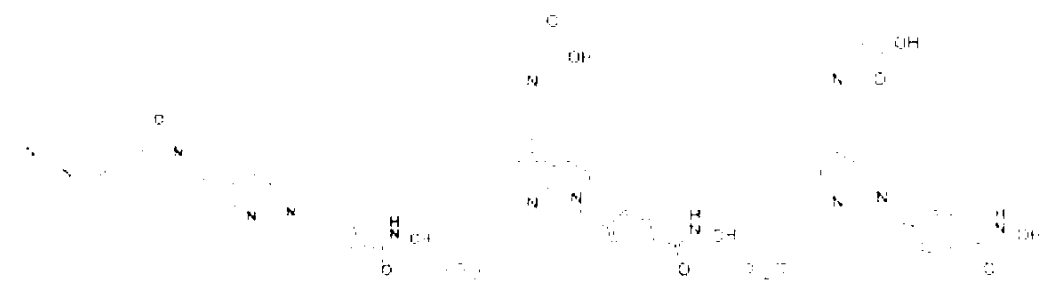


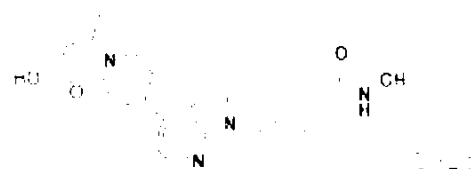
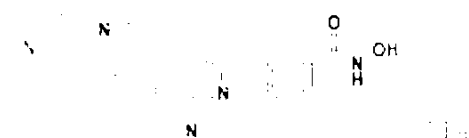
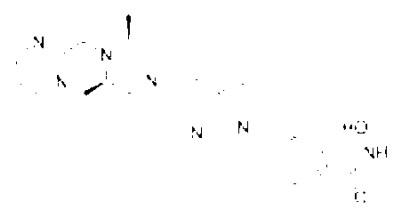
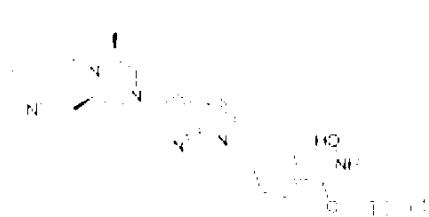


5

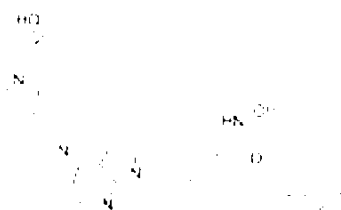
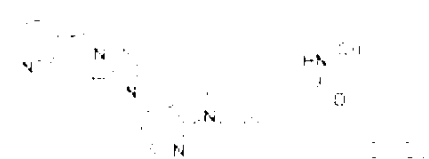


10

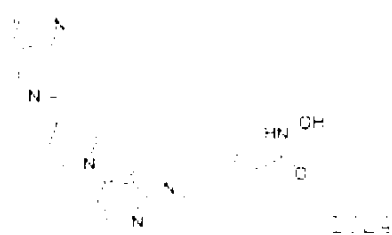
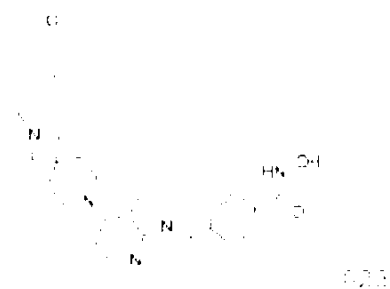




5



10





5

9. İstem 8'e göre formülün (I) bileşiği, stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, hidratı veya solvatıdır, burada formülün (I) bileşiği, aşağıdaki

10

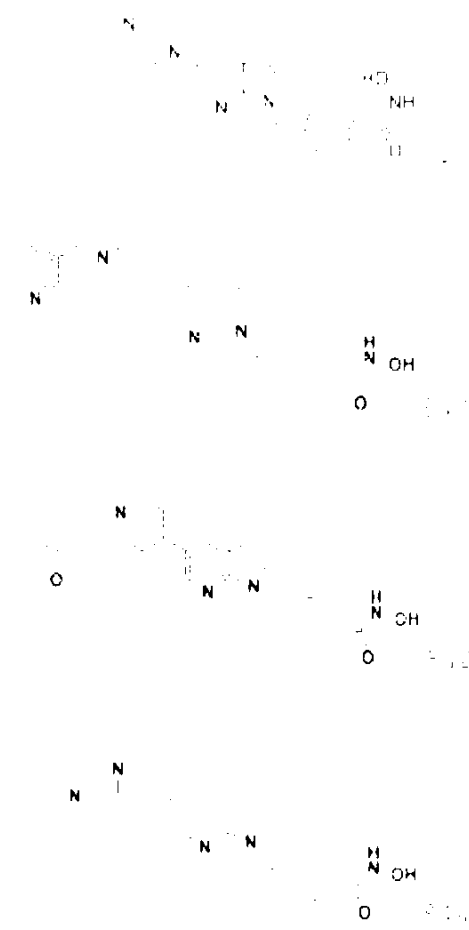
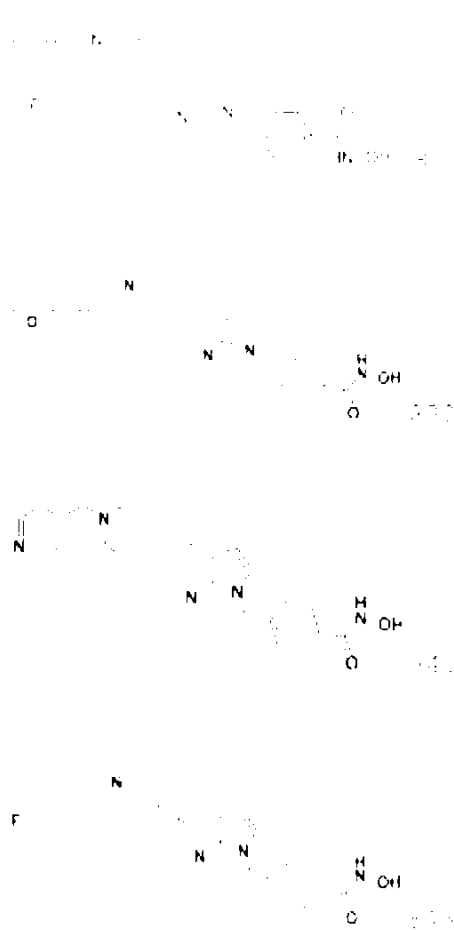
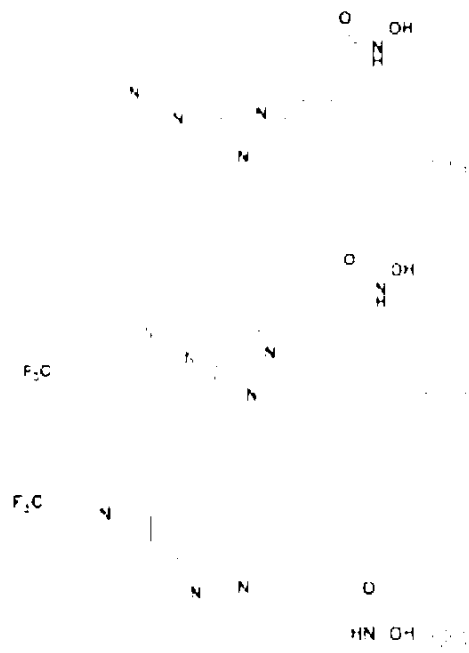
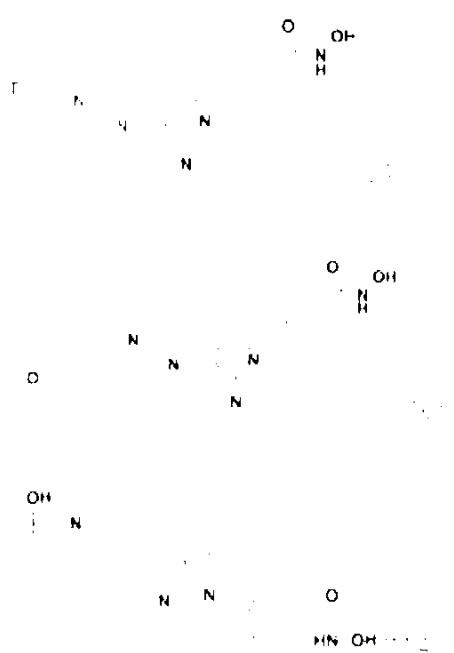


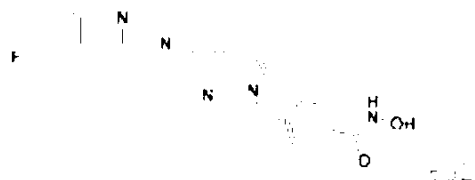
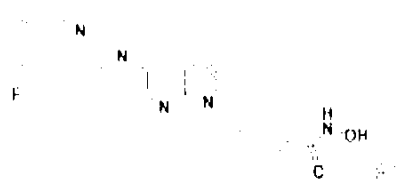
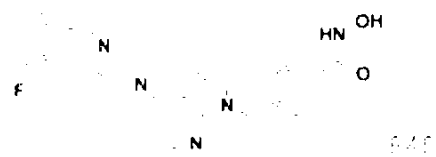
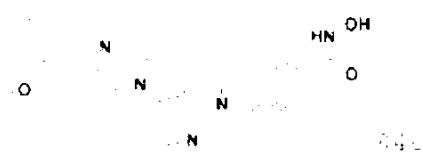
15



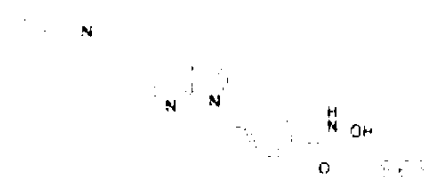
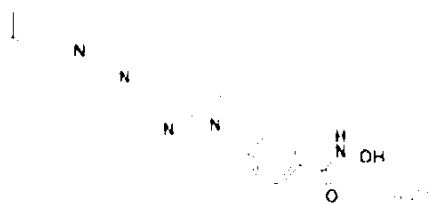
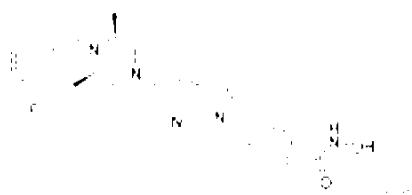
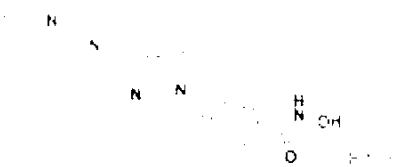
5

10

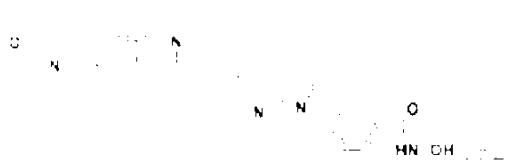
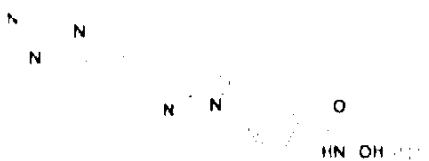
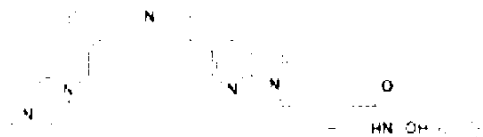
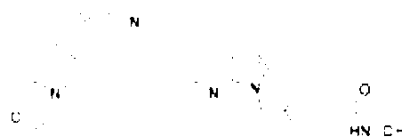
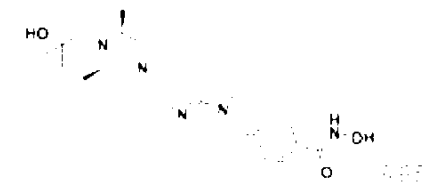
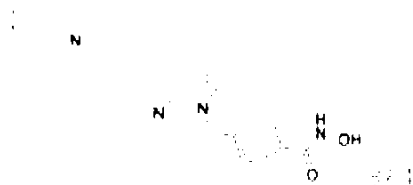




5



10





10. Farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile birlikte istemler 1 ila 9'dan herhangi birine göre formülün (I) bileşiği, stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, hidratı veya solvatını içeren farmasötik bir bileşimdir.

5 11. Habis tümör hastalığı, inflamatuvar hastalık, romatoid artrit veya nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde veya tedavisinde kullanılmaya yönelik istem 10'daki farmasötik bileşimdir.

TARİFNAME
SELEKTİF HİSTON DEASETİLİZ (HDAC) İNHİBİTÖRLERİ OLARAK YENİ
AZAINDOL DERİVELERİ VE BUNLARI İÇEREN FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

5 Teknik Saha

Mevcut buluş, yeni azaindol deriveleri ve daha belirgin olarak, histon deasetilaz (HDAC) inhibitör aktivitesine sahip yeni azaindol deriveleri, stereoizomerleri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları veya solvatları, bunların farmasötik bileşimlerin hazırlanışı için kullanımları, bunları içeren farmasötik bileşimler, habis tümör hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde veya tedavisinde kullanılmaya yönelik bunları içeren farmasötik bileşimlerin ile ilgilidir.

15 Alt Yapı Tekniği

Mevcut buluşa göre bileşikler, HDAC aracılı hastalıkları inhibe etmek veya tedavi etmek amacıyla kullanılır. Bu tür hastalıkların örnekleri bunlarla sınırlı olmamak üzere, kanser gibi hücre proliferatif hastalıklar, Huntington hastalığı gibi otozomal dominant hastalıklar, fibrozis hastalıkları örneğin kistik fibroz, hepatik fibrozis, böbrek fibrozisi, pulmoner fibrozis ve deri fibrozisi gibi genetik metabolik hastalıklar, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, diyabet, felç, hipertrofi örneğin kardiyak hipertrofi, konjestif kalp yetmezliği, amiyotrofik lateral skleroz, glokom, oküler hastalıklar (anjyogenez ile ilişkili) veya Alzheimer hastalığı gibi akut/kronik nörolojik hastalıkları içerir.

25

Hücrelerdeki transkripsiyonel regülasyon, kompleks bir biyolojik prosestir. Transkripsiyonel regülasyondaki temel bir prensip, histon proteinlerinin, diğer bir deyişle oktametik histon çekirdek kompleksini oluşturan histon proteinleri H2A/B, H3 ve H4'ün posttranslasyonel modifikasyonuna dayalıdır. Asetilasyon veya metilasyon ile lizin kalıntılarındaki ve fosforilasyon ile serin kalıntılarındaki kompleks N-terminal modifikasyonlar, "histon kodunun" bir parçasını oluşturur (bakınız Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45,2000).

Basit bir modelde pozitif yüklü lizin kalıntılarının asetilasyonu, transkripsiyon faktörlerinin girişi için erişilebilir hale gelen negatif yüklü DNA'ya afiniteyi azaltır.

Histon asetilasyonu ve deasetilasyonu, sırasıyla histon asetiltransferazlar (HAT'ler) ve histon deasetilazlar (HDAC'ler) ile katalizlenir. HDAC'ler, transkripsiyonel represör kompleksleri ile ilişkilidir, kromatini sessiz bir yapı olarak değiştirir, transkripsiyonel olarak inaktiftir (bakınız Marks et al., Nature cancer Rev. 1, 189-202, 2001). Bunun tersi, transkripsiyonel aktivatör kompleksler ile ilişkili olan HAT'ler ile aktive edilir. Şimdiye kadar çoğunlukla nükleusta bulunan ve Trikostatin A (TSA) ile inhibisyona duyarlı olan sınıf I (HDAC 1-3, 8; Mr = 42-55 kDa), TSA duyarlılığı sergileyen sınıf II (HDAC 4-7, 9, 10; Mr=120-130 kDa) ve NAD⁺ bağımlılıkları ve TSA'ya duyarsızlık ile ayrılan sınıf III (SIRT2) olmak üzere üç farklı HDAC sınıfı bilinmektedir.

10

Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri, hücre farklılaşması ve apoptoz indüklemeye aktivitesine sahip anti-kanser ilaçların yeni bir sınıfını oluşturur. Histon deasetilazların (HDAC'ler) hedeflenmesi ile HDAC inhibitörleri, kompleks transkripsiyonun yeniden programlanması örneğin tümör baskılayıcı genlerin yeniden aktivasyonu ve onkogenlerin represyonu indüklenerek histon asetilasyonu ile kromatin yapısını etkiler. Çekirdek histon proteinindeki N-terminal lizin kalıntısını asetillemesinin yanı sıra HDAC inhibitörleri, ısı şok proteini 90 (HSP90), tubulin veya p53 tümör baskılayıcı protein de dahil kanser biyolojisi için önemli olan histon dışı proteini hedefler. Dolayısıyla HDAC inhibitörlerinin tıbbi kullanımı, inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit ve nörodejenerasyona yönelik hayvan modellerindeki etkinliğin gösterilmesi nedeniyle kanser terapisi ile sınırlandırılmayabilir.

20

Şimdiye kadar bilinen HDAC inhibitörleri, yapılarına göre dört kategori olarak sınıflandırılabilir: 1) kısa zincirli yağ asitleri (büterik asit ve valproik asit); 2) hidroksumik asitler (trikostatin A, SAHA ve LBH-589); 3) siklik peptitler (desipeptit) ve 4) benzamidler (MS-275 ve MGCD-0103) (Sonia et. al., International Journal of oncology 33, 637-646, 2008). Bu birçok histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü (SAHA, LBH-589 ve MS-275 ve benzeri), hücre büyümesini inhibe eder ve hücre farklılaşmasını ve sadece kültür ortamında değil aynı zamanda hayvan modellerinde çeşitli transforme hücrelerin apoptozunu etkili bir şekilde indükler (Paul A. Marks et. al., Curr Opin. Oncol. 13, 477-483, 2001). Bu nedenle SAHA, LBH-589 ve MS-275 gibi HDAC inhibitörleri, çeşitli kanserlerin tedavi edilmesi amaçlarına yönelik olan klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (Johnstone. R.W, Nat. Rev. Drug. Discov. 1, 287-299, 2002). Halihazırda HDAC inhibitörleri olarak bilinen temsili bileşikler, hidroksumat bileşikleri olan SAHA (US Yeniden Yayın Patent No.385069, Zolinza, Vorinostat), PXD101 (WO

30

35

02/30879, Belinostat) ve LBH-589 (WO 02/22577, Panobinostat) ve benzamid bileşikleri olan MS-275 (EP Patent No. 0847992 Entinostat) ve MGCD0103'ü (WO 04/69823, Mosestinostat) içerir. Bu bileşikler arasından SAHA, Ekim 2006'da onaylanmıştır ve CTCL (kütanöz T-hücreli lenfoma) tedavisine yönelik bir ajan olarak kullanılmıştır ve ek olarak endikasyonları genişletilmiştir, ancak SAHA'nın, etkinlik ve yan etkiler bakımından yetersiz olduğu bilinmektedir (Paul A. Marks et al., Cancer Res 66, 5781-5789, 2006). Ayrıca hidroksamik asit HDAC inhibitörleri WO 2013/062344'te açıklanır.

- 10 Şimdiye kadar Birçok HDAC inhibitörünün bildirilmesine rağmen daha etkili olan ve daha az yan etkiye sahip olan etkili HDAC inhibitörlerine gereksinim vardır (Mol Cancer Res, 5, 981, 2007).

Buluşun Açıklaması

15

Teknik Problem

- 20 Mevcut buluşun bir amacı, yeni azaindol derivelerini, özellikle histon deasetilaz (HDAC) inhibitör aktivitesine sahip yeni azaindol derivelerini, stereoizomerlerini, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, hidratlarını veya solvatlarını sağlamaktır.

- 25 Mevcut buluşun bir başka amacı, farmasötik bileşimlerin, bunları içeren farmasötik bileşimlerin ve habis tümör hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde veya tedavisinde kullanılmaya yönelik bunları içeren farmasötik bileşimlerin hazırlanışı için yeni azaindol deriveleri, özellikle histon deasetilaz (HDAC) inhibitör aktivitesine sahip yeni azaindol deriveleri, stereoizomerleri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları veya solvatlarının kullanılmasını sağlamaktır.

- 30 Mevcut buluşun bir başka amacı, yeni azaindol derivelerinin hazırlanmasına yönelik yöntemleri sağlamaktır.

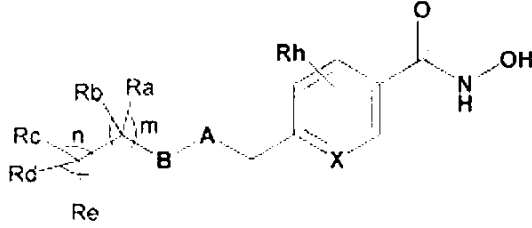
Probleme yönelik Çözüm

- 35 **Yeni HDAC inhibitör bileşikler**

Yukarıdaki amaçlara ulaşmak amacıyla mevcut buluş, aşağıdaki formül (I) ile temsil edilen azaindol derivelerini, stereoizomerlerini, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, hidratlarını veya solvatlarını sağlar.

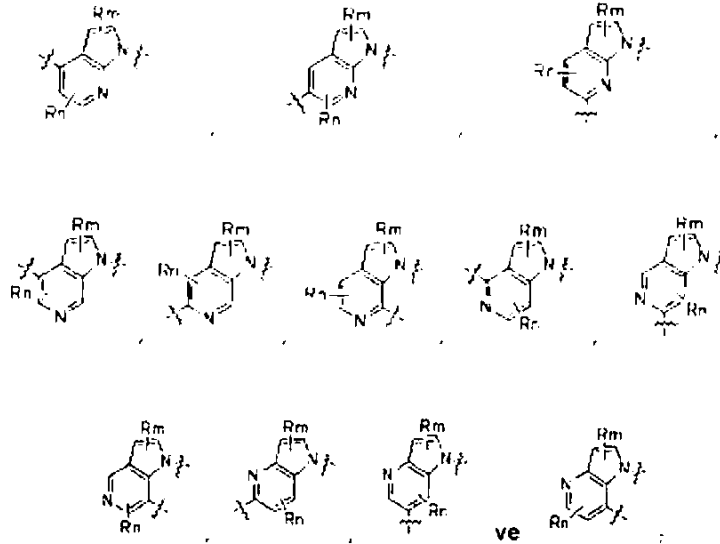
- 5 Mevcut buluşun birinci düzenlemesinde formülün (I) bileşiği aşağıdaki gibidir:

Formül I



burada

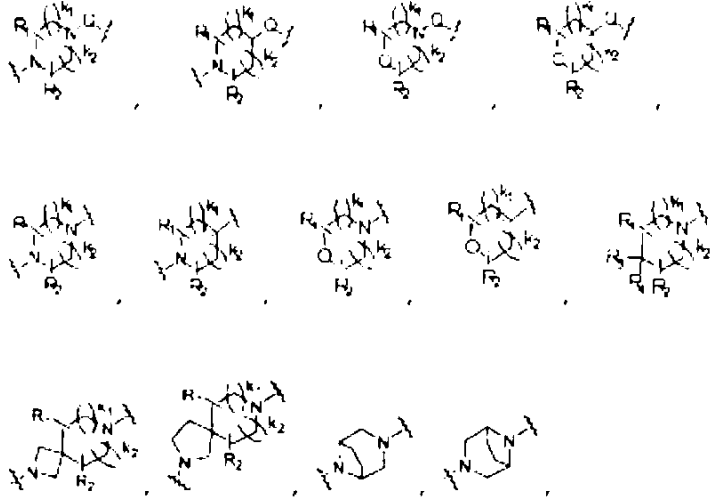
- 10 X, C veya N'dir;
Rh, hidrojen, halojen, $-\text{CF}_3$ veya $-\text{C}_{1-5}$ alkildir;
A aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir



15

20

her Rm ve Rn bağımsız olarak hidrojen, halojen, C_{1-5} alkil veya C_{3-12} sikloalkildir, burada her C_{1-5} alkil ve C_{3-12} sikloalkil bağımsız olarak süstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_{1-5}$ alkil veya $-\text{C}_{1-5}$ alkil ile süstitüe edilebilir;
B, aşağıdakiler



5

aril, heteroaril, C_{3-12} sikloalkil ve C_{3-12} sikloalkenilden oluşan gruptan seçilir, burada her aril, heteroaril, C_{3-12} sikloalkil ve C_{3-12} sikloalkenil bağımsız olarak süstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, - C_{1-5} alkil, $-NH_2$, $-OH$, $-OC_{1-5}$ alkil veya $-CF_3$ ile süstitüe edilebilir ve kesikli çizgiler, tekli veya çift bağı gösterir;

10

Q, aril, heteroaril, $-C_{1-5}$ alkil-aril, $-O$ -aril, $-NR_5$ -aril, $-C_{1-5}$ alkil-heteroaril, $-O$ -heteroaril veya $-NR_5$ -heteroarildir, burada her aril ve heteroaril bağımsız olarak süstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç karbon atomunda halojen, $-C_{1-5}$ alkil, $-NH_2$, $-OH$, $-OC_{1-5}$ alkil, $-CF_3$, $-NHC_{1-5}$ alkil, $-N(C_{1-5} \text{ alkil})_2$ veya $-NHSO_2C_{1-5}$ alkil ile süstitüe edilebilir;

15

her R_1 ve R_2 bağımsız olarak hidrojen, halojen, $-C_{1-5}$ alkil, $-NH_2$, $-OH$, $-OC_{1-5}$ alkil veya $-CF_3$ 'tür;

her R_3 ve R_4 bağımsız olarak hidrojen, halojen, $-CF_3$, $-C_{1-5}$ alkil veya $-NHCO(O)C_{1-5}$ alkildir;

20

R_5 , hidrojen veya $-C_{1-5}$ alkildir;

her k_1 ve k_2 bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir;

her R_a ve R_b bağımsız olarak hidrojen, halojen, $-C_{1-5}$ alkil, $-OC_{1-5}$ alkil, $-C_{3-12}$ sikloalkil, $=O$ veya $-SO_2$ 'dir, bunun koşulu R_a ve R_b 'den herhangi birinin $=O$ veya $-SO_2$ olması halinde diğerinin olmamasıdır, burada her $-C_{1-5}$ alkil ve $-C_{3-12}$ sikloalkil bağımsız olarak süstitüe edilememiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, $-CN$, $-OC_{1-5}$ alkil veya $-C_{1-5}$ alkil ile süstitüe edilebilir;

25

m , 0, 1 veya 2'dir;

her R_c ve R_d bağımsız olarak hidrojen, halojen, $=O$, $-C_{1-5}$ alkil, $-C_{3-12}$ sikloalkil, $-CO(O)C_{1-5}$ alkil, $-C_{1-5}$ alkil- $-OH$, aril veya heteroarildir veya $-C_{3-12}$ sikloalkili

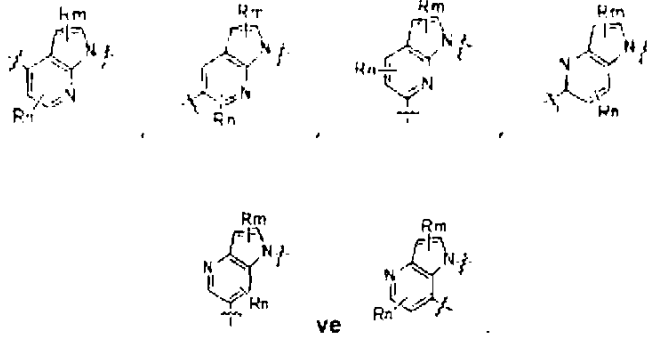
30

oluşturmak üzere birlikte bağlanır, bunun koşulu Rc ve Rd'den herhangi birinin =O olması halinde diğerinin bulunmamasıdır, burada her aril, heteroaril ve C₃₋₁₂ sikloalkil bağımsız olarak süstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, -CF₃, -C₁₋₅ alkil veya -OC₁₋₅ alkil ile süstitüe edilebilir;

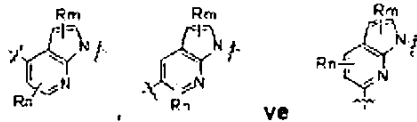
n, 0, 1 veya 2'dir; ve

Re, hidrojen, halojen, -CF₃, -C₁₋₃ perfloroalkil, -C₁₋₅ alkil, -OC₁₋₅ alkil, -C₂₋₁₂ heterosikloalkil, -C₃₋₁₂ sikloalkil, aril, heteroaril, -OH, -COOH, -NH₂, -NHC₁₋₅ alkil, -N(C₁₋₅ alkil)₂'dir veya bulunmaz, burada her -C₁₋₅ alkil, -C₂₋₁₂ heterosikloalkil, -C₃₋₁₂ sikloalkil, aril ve heteroaril bağımsız olarak süstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, -CN, -CF₃, -OC₁₋₅ alkil, -C₁₋₅ alkil, -CO(O)C₁₋₅ alkil, -C₂₋₁₂ heterosikloalkil, -C₁₋₅ alkil-C₂₋₁₂ heterosikloalkil veya heteroaril ile süstitüe edilebilir.

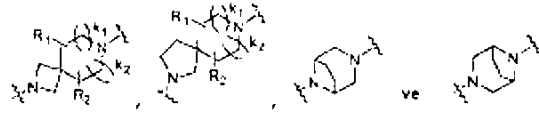
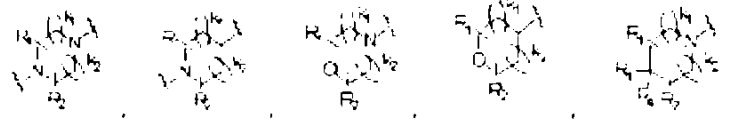
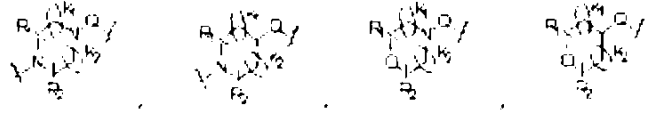
15 Mevcut buluşun başka bir düzenlemesinde formüldeki (I) A, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilebilir



Mevcut buluşun tercih edilen düzenlemesinde formüldeki (I) A, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilebilir

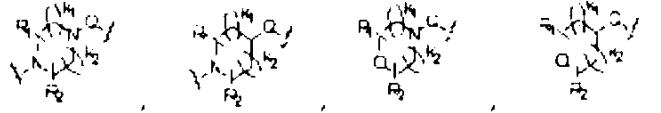


Mevcut buluşun başka bir düzenlemesinde formüldeki (I) B, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilebilir

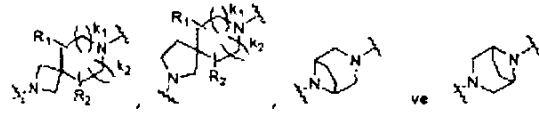


5

Mevcut buluşun tercih edilebilen düzenlemesinde formüldeki (I) B, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilebilir



10



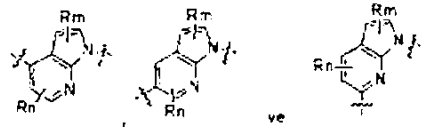
Mevcut buluşun başka bir düzenlemesinde,

15

X, C'dir;

Rh, hidrojenidir;

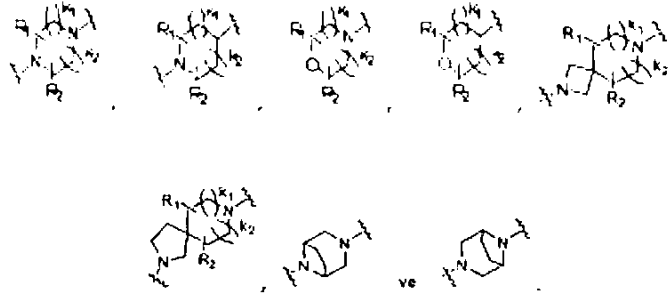
A, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir



20

ve

B, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir



- 5 Mevcut buluşun bir başka düzenlemesinde,
her Ra ve Rb bağımsız olarak hidrojen veya -C₁₋₅ alkildir;
m, 0 veya 1'dir;
her Rc ve Rd bağımsız olarak hidrojen, -C₁₋₅ alkildir veya -C₃₋₁₂ sikloalkili oluşturmak üzere birlikte bağlanır;
- 10 n, 0 veya 1'dir; ve
Re, hidrojen, halojen, -CF₃, -C₁₋₅ alkil, -OH, aril veya heteroarildir, burada her aril veya heteroaril bağımsız olarak sübstitüe edilmemiş olabilir veya bir veya birkaç hidrojen atomunda halojen, -CF₃, -OC₁₋₅ alkil, -C₂₋₁₂ heterosikloalkil veya -C₁₋₅ alkil-C₂₋₁₂ heterosikloalkil ile sübstitüe edilebilir.
- 15 Mevcut buluşta aril tercihen sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş fenildir; heteroaril, sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş piridin, pirimidin, kinolin, pirazin, piridazin, pirol veya pirazoldür; C₃₋₁₂ sikloalkil, sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş siklopropil, siklobütil veya sikloheksendir ve C₃₋₁₂ heterosikloalkil, sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş piperidin, morfolin, piperazin veya indazoldür, ancak mevcut buluş bileşikleri bu örnekler ile sınırlandırılmaz.
- 20

Başka bir düzenlemede formülün (I) bileşiği, aşağıdaki Tablolar 1 ila 15'te gösterilen bileşiklerden oluşan gruptan seçilebilir.

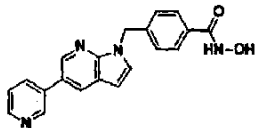
25

[Tablo 1]

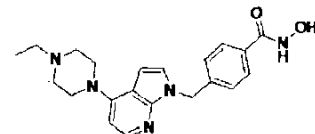
Bileşik Yapı

Bileşik Yapı

103



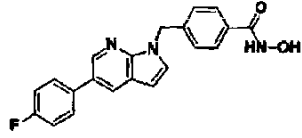
223



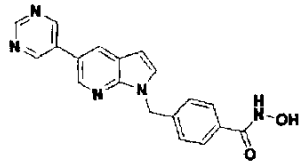
Bileşik

Yapı

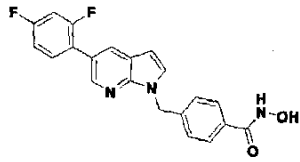
104



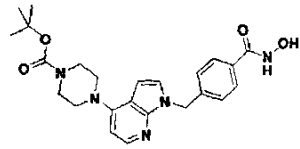
124



125



212

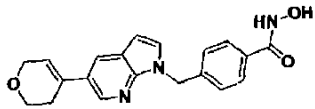


[Tablo 2]

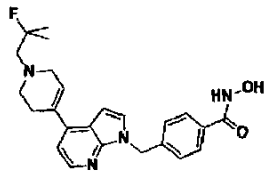
Bileşik

Yapı

629



630

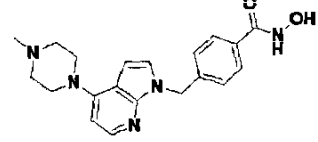


635

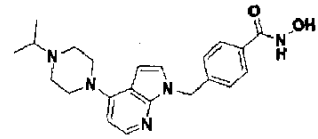
Bileşik

Yapı

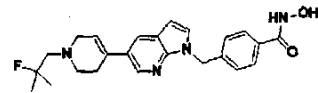
224



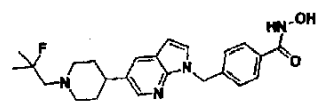
225



617



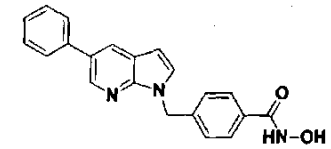
618



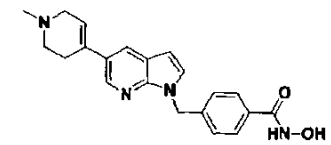
Bileşik

Yapı

645



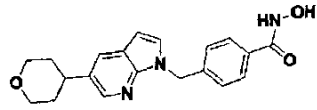
647



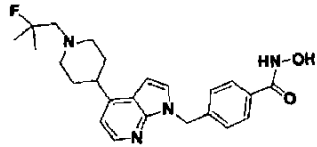
648

Bileşik

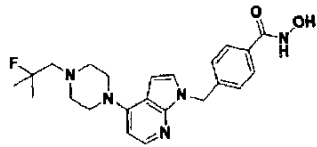
Yapı



636



642

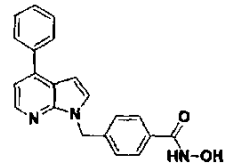


[Tablo 3]

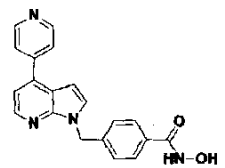
Bileşik

Yapı

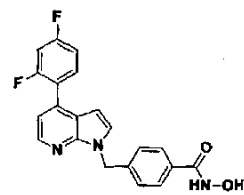
656



657



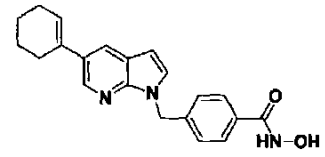
658



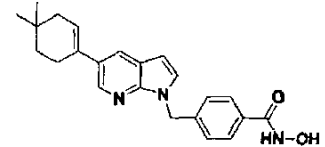
659

Bileşik

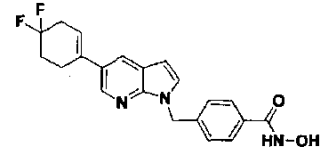
Yapı



649



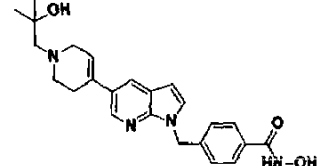
650



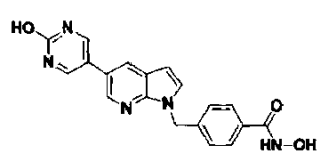
Bileşik

Yapı

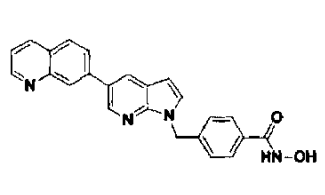
686



687



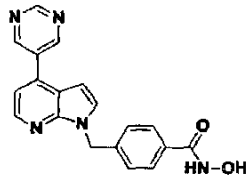
688



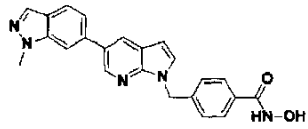
689

Bileşik

Yapı

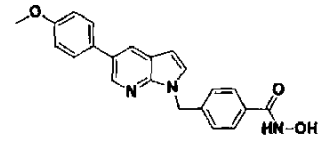


685

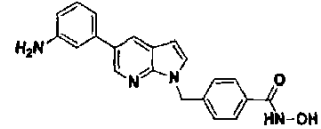


Bileşik

Yapı



690

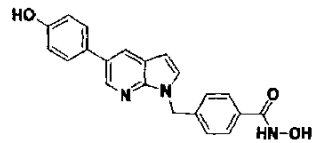


[Tablo 4]

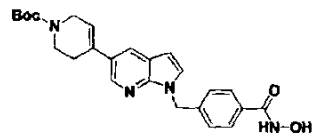
Bileşik

Yapı

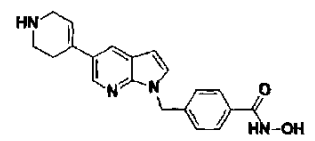
691



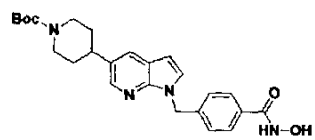
692



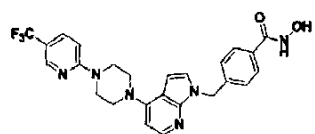
693



694



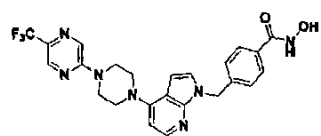
700



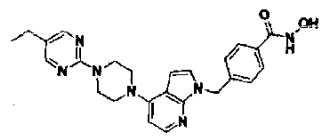
Bileşik

Yapı

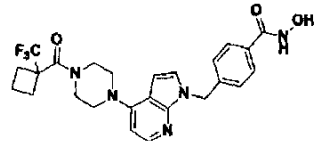
701



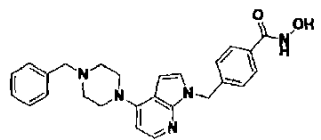
702



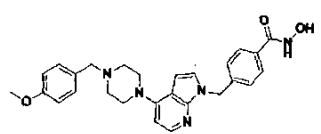
703



704



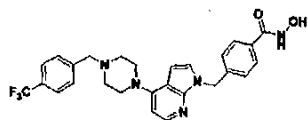
705



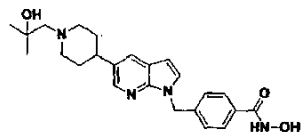
[Tablo 5]

Bileşik Yapı

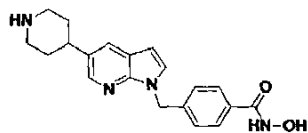
706



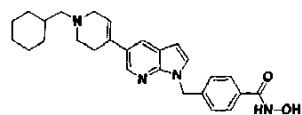
714



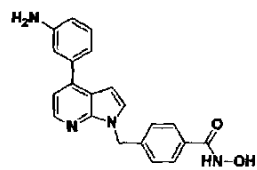
715



721

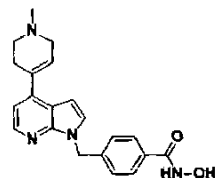


722

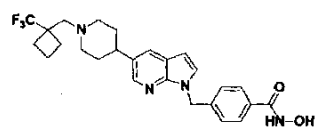


Bileşik Yapı

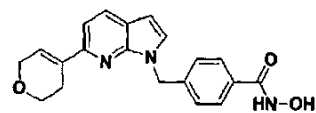
723



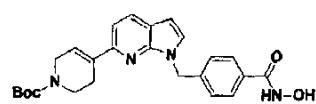
724



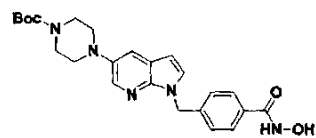
743



744



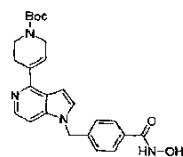
746



[Tablo 6]

Bileşik Yapı

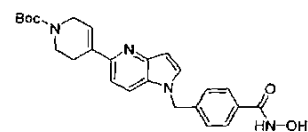
757



759

Bileşik Yapı

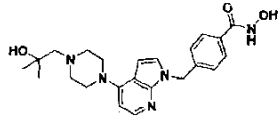
758



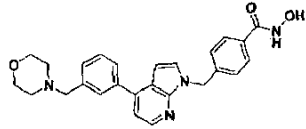
760

Bileşik

Yapı

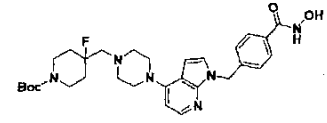


761

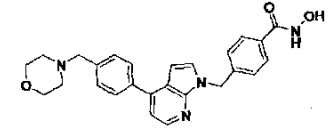


Bileşik

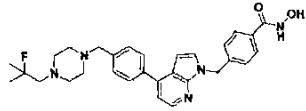
Yapı



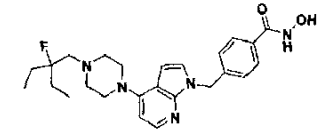
762



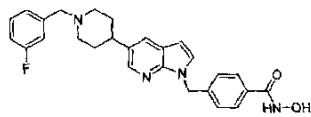
763



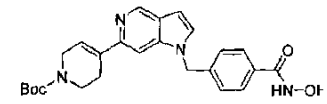
764



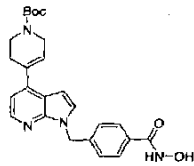
781



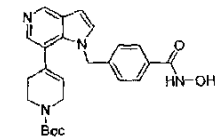
783



784



785

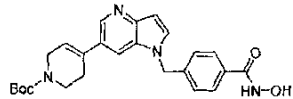


[Tablo 7]

Bileşik

Yapı

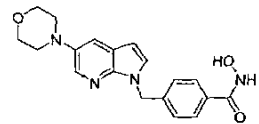
786



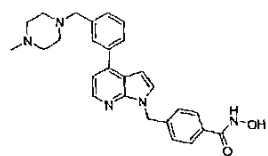
Bileşik

Yapı

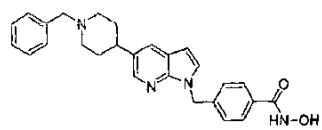
787



799



804

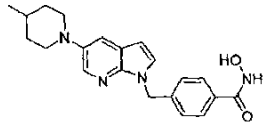


805

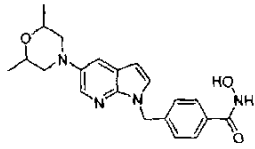
806

Bileşik

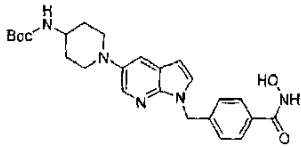
Yapı



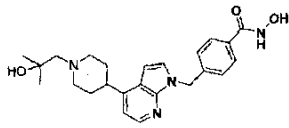
807



809

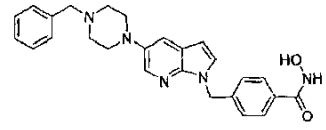


812

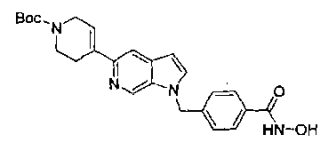


Bileşik

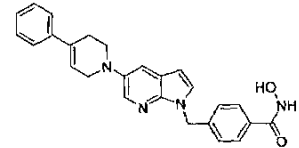
Yapı



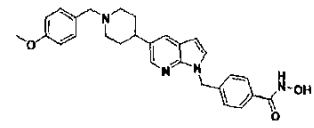
808



810



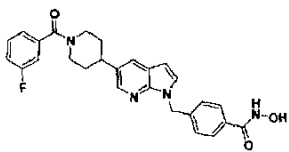
830



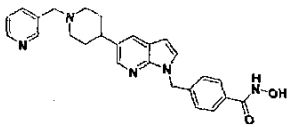
[Tablo 8]

Bileşik

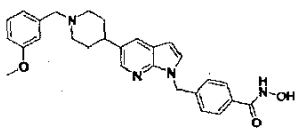
Yapı



831



840

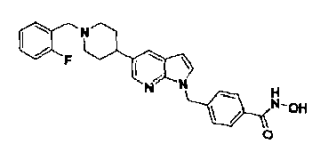


842

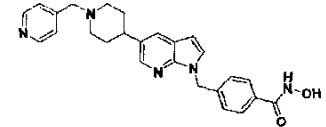
844

Bileşik

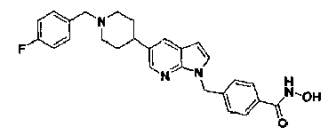
Yapı



839



841

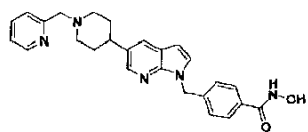


843

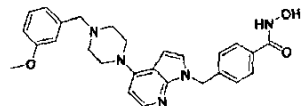
845

Bileşik

Yapı

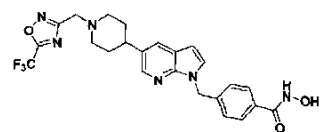


846

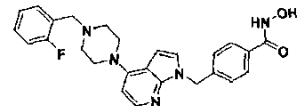


Bileşik

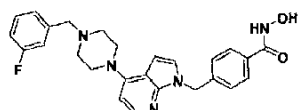
Yapı



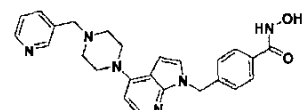
847



848



849

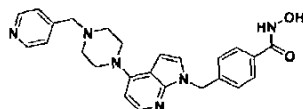


[Tablo 9]

Bileşik

Yapı

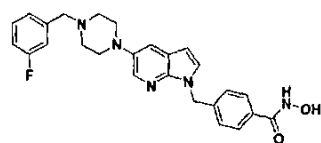
850



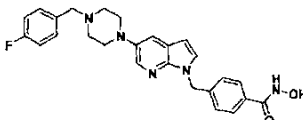
Bileşik

Yapı

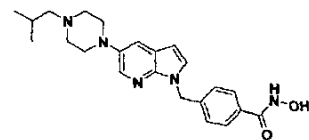
851



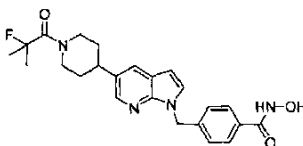
852



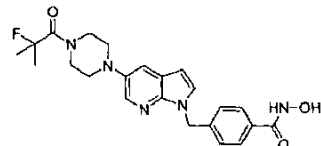
853



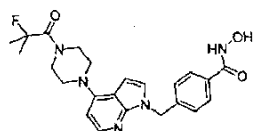
854



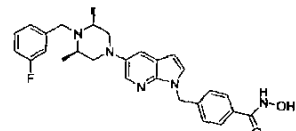
855



856



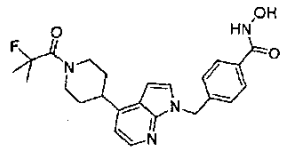
857



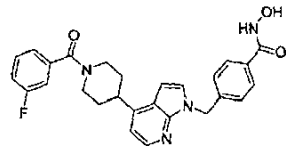
858

859

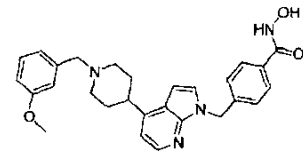
Bileşik Yapı



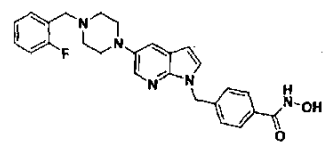
860



Bileşik Yapı

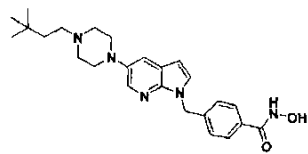


861

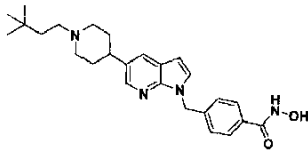


[Tablo 10]

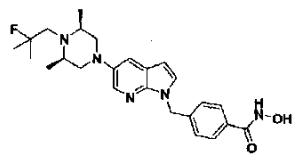
Bileşik Yapı



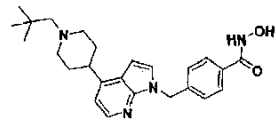
862



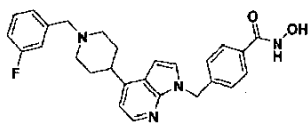
864



866



868

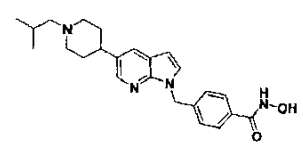


870

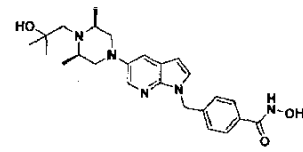


872

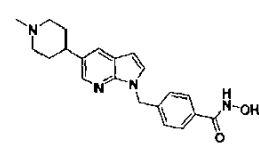
Bileşik Yapı



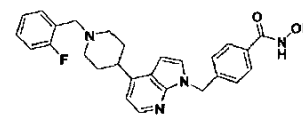
863



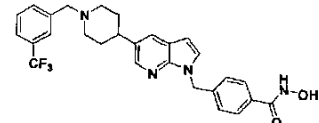
865



867



869



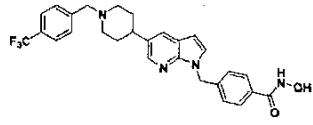
871



873

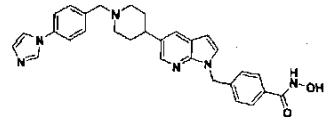
Bileşik

Yapı



Bileşik

Yapı

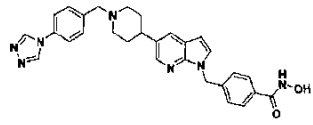


[Tablo 11]

Bileşik

Yapı

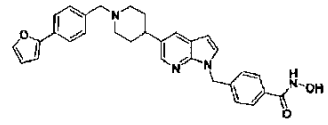
874



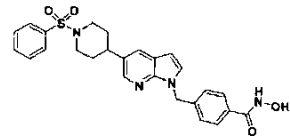
Bileşik

Yapı

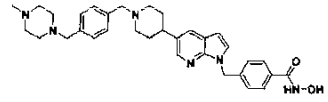
875



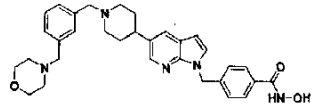
876



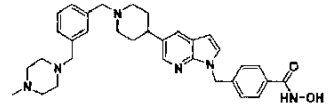
877



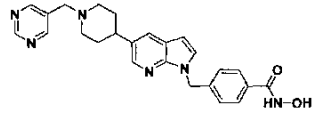
878



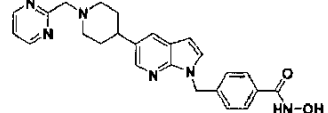
879



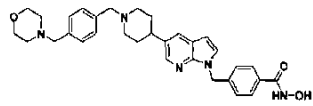
880



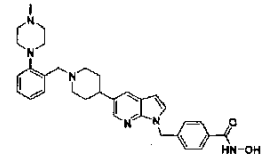
881



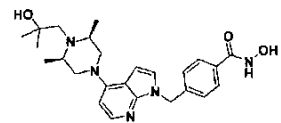
882



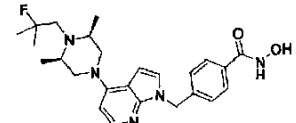
883



884



885

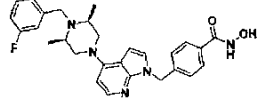


[Tablo 12]

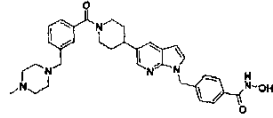
Bileşik

Yapı

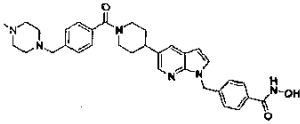
886



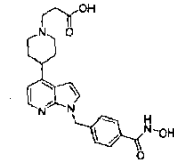
896



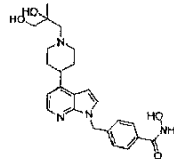
898



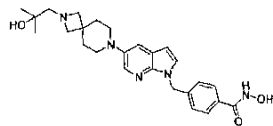
927



945



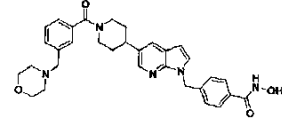
956



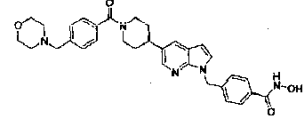
Bileşik

Yapı

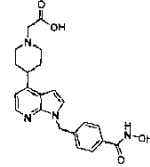
895



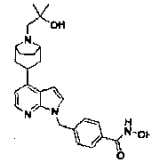
897



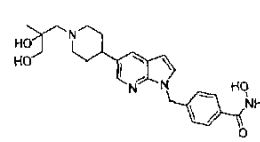
917



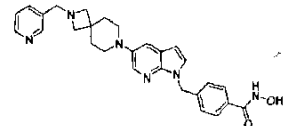
930



946



957



[Tablo 13]

Bileşik

Yapı

959

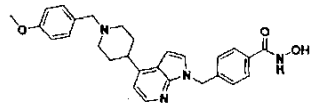
Bileşik

Yapı

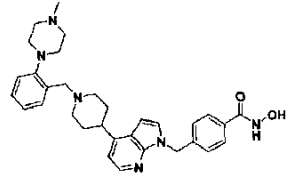
966

Bileşik

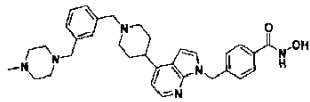
Yapı



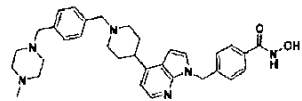
984



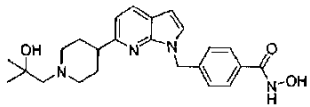
986



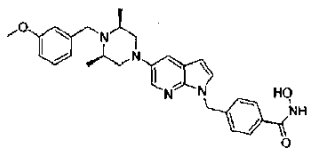
988



991



1003

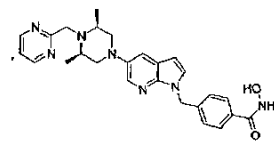


[Tablo 14]

Bileşik

Yapı

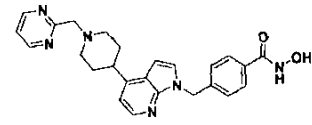
1005



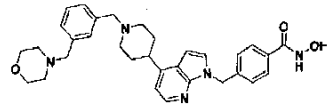
1015

Bileşik

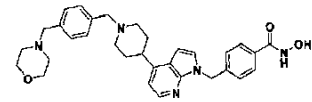
Yapı



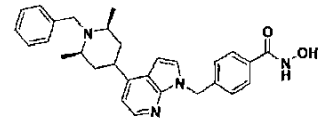
985



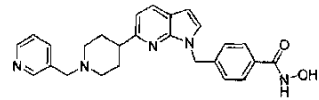
987



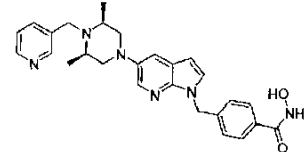
990



992



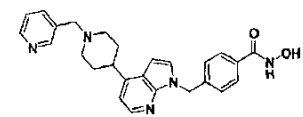
1004



Bileşik

Yapı

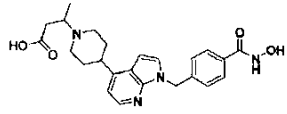
1014



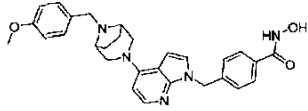
1017

Bileşik

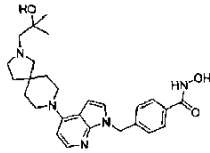
Yapı



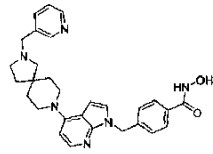
1018



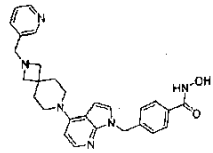
1020



1022



1024

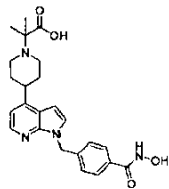


[Tablo 15]

Bileşik

Yapı

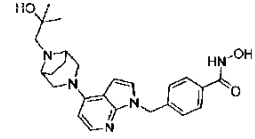
1028



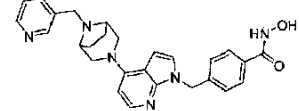
1101

Bileşik

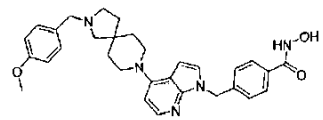
Yapı



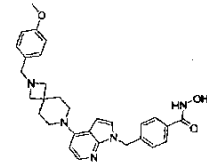
1019



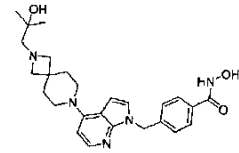
1021



1023



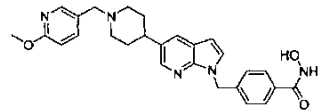
1025



Bileşik

Yapı

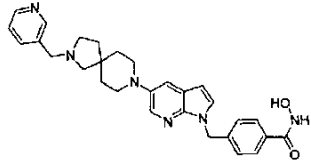
1098



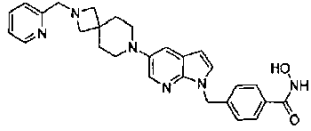
1125

Bileşik

Yapı

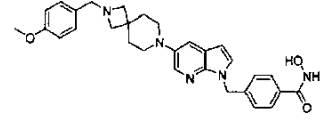


1126



Bileşik

Yapı



Mevcut buluşun başka bir düzenlemesinde formülün (I) bileşiği tercihen, aşağıdaki Tablolar 16 ila 19'da gösterilen bileşiklerden oluşan gruptan seçilir.

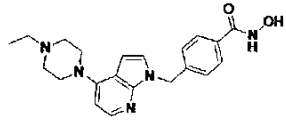
5

[Tablo 16]

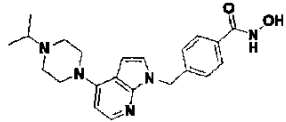
Bileşik

Yapı

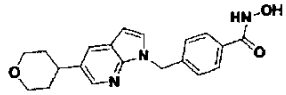
223



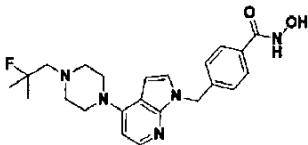
225



635



642

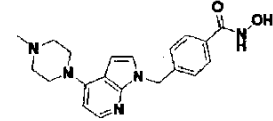


705

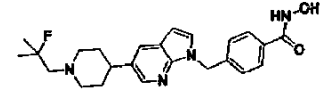
Bileşik

Yapı

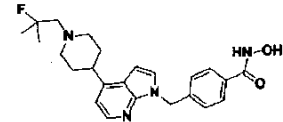
224



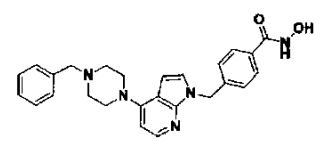
618



636

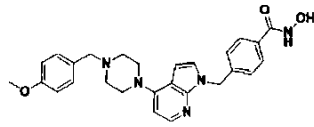


704

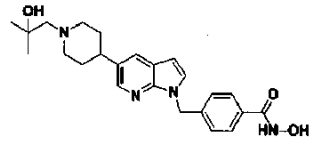


706

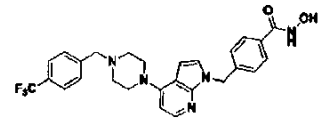
Bileşik Yapı



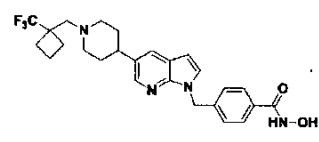
714



Bileşik Yapı



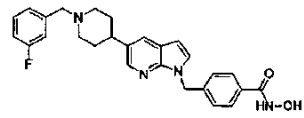
724



[Tablo 17]

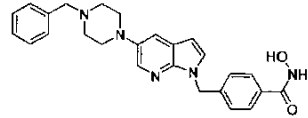
Bileşik Yapı

781

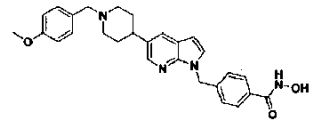


Bileşik Yapı

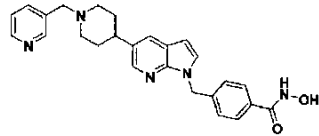
806



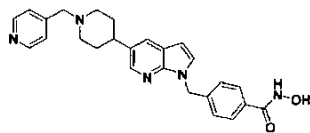
830



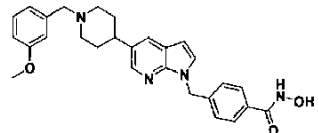
840



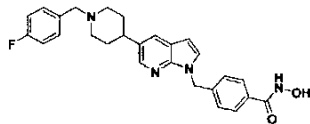
841



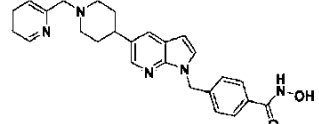
842



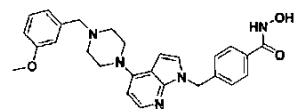
843



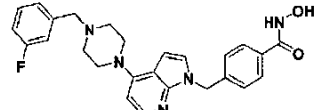
844



846



848

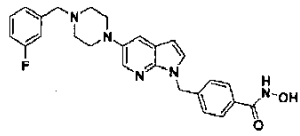


851

852

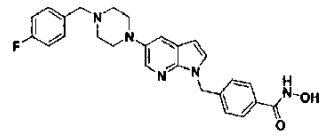
Bileşik

Yapı



Bileşik

Yapı

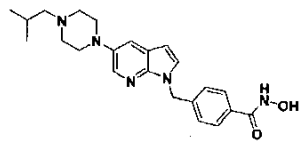


[Tablo 18]

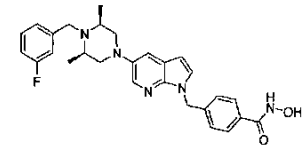
Bileşik

Yapı

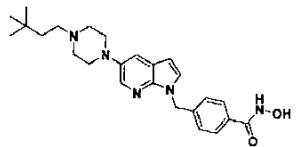
853



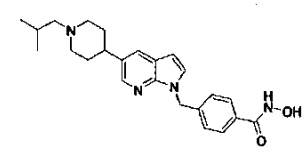
857



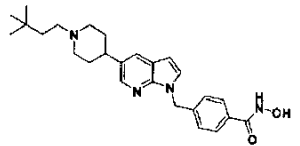
862



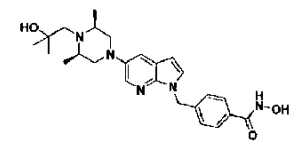
863



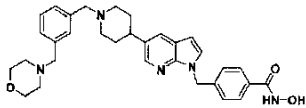
864



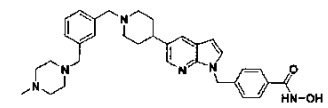
865



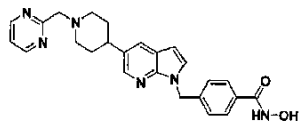
878



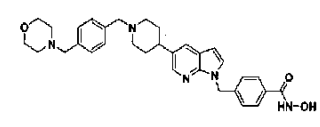
879



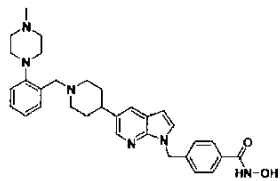
881



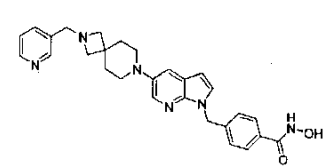
882



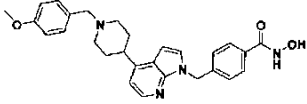
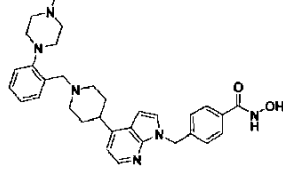
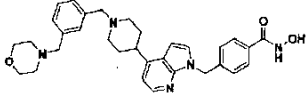
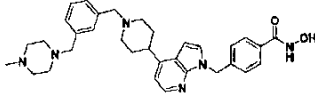
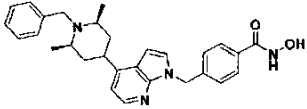
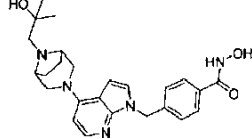
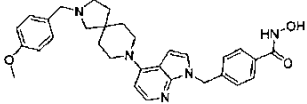
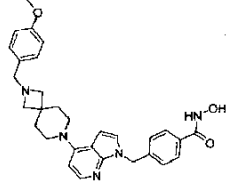
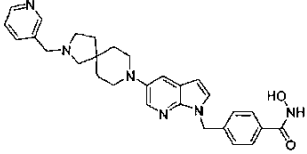
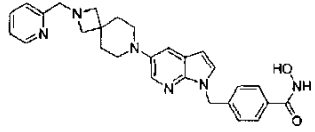
883



957



[Tablo 19]

Bileşik	Yapı	Bileşik	Yapı
959		984	
985		986	
990		1017	
1021		1023	
1101		1126	

Mevcut buluşta formülün (I) bileşiği, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatu veya hidratı, kristalin veya amorf olabilir ve mevcut buluş, bu kristalin ve/veya amorf bileşikler kapsar.

Burada kullanıldığı üzere “farmasötik olarak kabul edilebilir tuz” terimi, genellikle ilaçların hazırlanışında kullanılan inorganik asit tuzları, organik asit tuzları veya metal tuzları anlamına gelir. “İnorganik tuzlar”, hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, fosforik asit ve benzerlerini içerir. “Organik asitler”, sitrik asit, asetik asit, laktik asit,

tartarik asit, fumarik asit, formik asit, propiyonik asit, oksalik asit, trifloroasetik asit, metansülfonik asit, benzensülfonik asit, maleik asit, benzoik asit, glukonik asit, glikolik asit, süksinik asit, 4-morfolinetansülfonik asit, kamforsülfonik asit, 4-nitrobenzensülfonik asit, hidroksi-O-sülfonik asit, 4-toluensülfonik asit, galakturonik asit, embolik asit, glutamik asit, aspartik asit, adipat tuzu, kamsilat tuzu veya besilat tuzunu içerir. "Metaller", sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve benzerlerini içerir.

Mevcut buluşta bir solvent "solvat", organik bileşiklerin hazırlanışında kullanılan klasik herhangi bir solvent anlamına gelir. Solventin örnekleri, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-asetat, aseton, asetik asit, anizol, tetrahidrofuran, metil asetat, etil asetat, propil asetat, izopropil asetat, izobütil asetat, n-bütil asetat, dimetil sülfoksit, pentan, heptan ve benzerlerini içerir, ancak mevcut buluşun solvatları bu örnekler ile sınırlandırılmaz.

Mevcut buluşta "hidrat" ve "solvat", formülün (I) bileşiğinin molü başına örneğin 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3 veya 5 mol olmak üzere 0.25-10 mol miktarında bulunabilir, ancak mevcut buluşun kapsamı bu örnekler ile sınırlandırılmaz.

Mevcut buluşta "izomer", stereoizomerlere refere eder.

Yeni HDAC inhibitör bileşiğini içeren farmasötik bileşim

Mevcut buluş aynı zamanda, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile birlikte formülün (I) bileşiği, stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, hidratı veya solvatını içeren farmasötik bir bileşimi sağlar.

Taşıyıcı, genellikle teknikte bilinen bir taşıyıcı olabilir. Taşıyıcı örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere şeker, nişasta, mikrokristalin selüloz, laktoz (laktoz hidrat), glukoz, D-mannitol, aljinat, toprak alkali metal tuzu, polietilen glikol, anhidroz kalsiyum hidrojen fosfat ve karışımlarını içerir.

Mevcut buluşun bir başka düzenlemesinde farmasötik bileşim, bağlayıcı, dağıtıcı, yağlayıcı, pH ayarlama ajanı veya antioksidan gibi katkı maddelerini içerebilir.

Bağlayıcı örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere nişasta, mikrokristalin selüloz, yüksek oranda da dağıtıcı silika, mannitol, D-mannitol, sükroz, laktoz hidrat, polietilen glikol, polivinilpirolidon (povidon), polivinilpirolidon kopolimeri (kopovidon), hipromelloz, hidroksipropilselüloz, doğal zatk, sentetik zatk, kopovidon, jelatin ve karışımlarını
5 içerir.

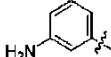
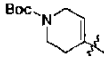
Dağıtıcı örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere nişastalar veya modifiye nişastalar, örneğin sodyum nişasta glikolat, mısır nişastası, patates nişastası ve önceden jelatinleştirilmiş nişasta; killer, örneğin bentonit, montmorillonit ve veegum; selülozlar,
10 örneğin mikrokristalin selüloz, hidroksipropilselüloz ve karboksimetilselüloz; aljinler örneğin sodyum aljinat ve aljinik asit; çapraz bağı selülozlar, örneğin kroskarmeloz sodyum; zatklar örneğin guar zatkı ve ksantan zatkı; çapraz bağı polimerler, örneğin çapraz bağı polivinilpirolidon (krospovidon); efervesan ajanlar, örneğin sodyum bikarbonat ve sitrik asit ve karışımlarını içerir.

15 Yağlayıcı örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere talk, stearik asit, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, sodyum lauril sülfat, hidrojene bitkisel yağ, sodyum benzoat, sodyum stearil fumarat, gliseril behenat, gliseril monolaurat, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, kolloidal silikon dioksit ve karışımlarını içerir.

20 pH ayarlama ajanlarının örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere asetik asit, adipik asit, askorbik asit, sodyum askorbat, sodyum eterat, malik asit, süksinik asit, tartarik asit, fumarik asit ve sitrik asit gibi asitleştirme ajanlarını ve çökeltilmiş kalsiyum karbonat, aköz amonyak, meglumin, sodyum karbonat, magnezyum oksit, magnezyum
25 karbonat, sodyum sitrat ve tribazik kalsiyum fosfat gibi bazikleştirme ajanlarını içerir.

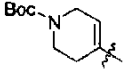
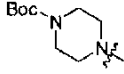
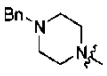
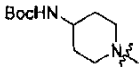
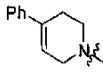
Antioksidan örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere dibütil hidroksi toluen, bütile hidroksianizol, tokoferol asetat, tokoferol, propil gallat, sodyum hidrojen sülfid ve sodyum piro-sülfidi içerir. Mevcut buluşun çabuk salımlı bir bölmesindeki
30 çözündürücünün örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere sodyum lauril sülfat, polioksietilen sorbitan yağ asidi esteri (polisorbat gibi), dokusat sodyum ve poloksameri içerir.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimi, HDAC aktivitesini inhibe etme etkisi sergiler
35 veHDAC aktivitesi ile ilişkili hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için kullanılabilir.

Bileşik	R ₁	Bileşik	R ₁
656		657	
658		659	
722		723	
784			

Yukarıdaki reaksiyon şeması 1'de gösterildiği üzere formülün (1-1) bileşiği, akabinde mikrodalgalar kullanılarak boronik asit veya boronik asit ester ile Suzuki reaksiyonuna tabi tutulan formülün (1-2) bileşiğini sentezlemek üzere normal sıcaklıkta metil 4-(bromometil) benzoat ile reakte edilir, böylelikle buraya eklenen süstitüente (R) sahip formülün (1-3) bileşiği sentezlenir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (1-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (656, 657, 658, 659, 722, 723 ve 784) sentezlenir.

Ayrıca formülün (1-3) bileşiği, formülün (1-4) bileşiğini sentezlemek üzere indirgeyici aminasyona tabi tutulabilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (1-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (761, 762 ve 799) sentezlenir.

Bileşik	R ₂	Bileşik	R ₂
692		746	
787		805	
806		807	
809		810	

Reaksiyon şeması 2'de gösterildiği üzere formülün (2-1) bileşiği, formülün (2-2) bileşiğini sentezlemek üzere normal sıcaklıkta metil 4-(bromometil)benzoat ile reakte edilir. Potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (2-2) bileşiğine eklenir ve akabinde, formülün (2-5) bileşiğini sentezlemek üzere oda sıcaklığında reakte edilir. son olarak R₂ sübstitüenti, mikrodalgalar kullanılarak boronik asit veya boronik asit ester ile Suzuki reaksiyonu yoluyla formülün (2-5) bileşiğine eklenir, böylelikle nihai bileşikler (685, 687, 688, 689, 690 ve 691) sentezlenir.

10

Ayrıca R₂ sübstitüenti, mikrodalgalar kullanılarak boronik asit veya boronik asit ester ile Suzuki reaksiyonu yoluyla formülün (2-2) bileşiğine eklenir, böylelikle formülün (2-3) bileşiği sentezlenir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (2-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (629, 645, 647, 648, 649, 650, 692 ve 746) sentezlenir.

15

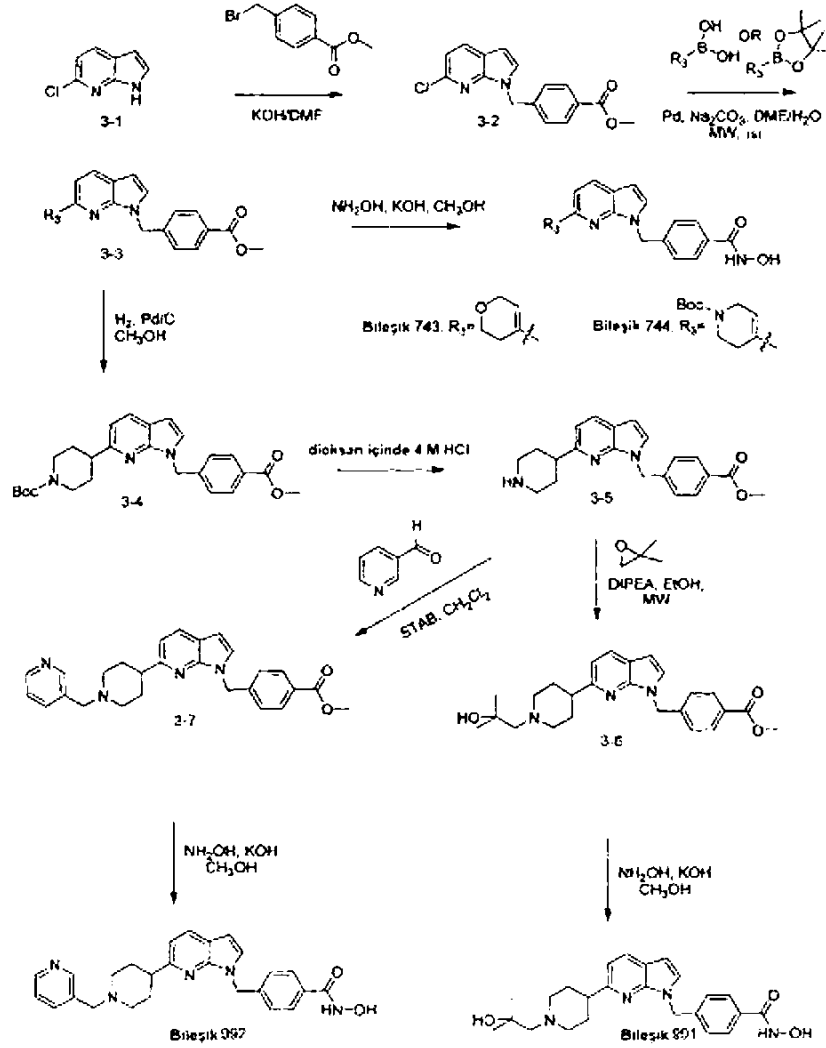
Ayrıca R₂ sübstitüenti, sekonder amin ile Buchwald reaksiyonu yoluyla formülün (2-2) bileşiğine eklenir, böylelikle formülün (2-3) bileşiği sentezlenir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (2-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (787, 805, 806, 807, 809 ve 810) sentezlenir.

20

Ayrıca formülün (2-3) bileşiği, formülün (2-4) bileşiğini sentezlemek üzere Pd/C varlığında hidrojenlenebilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (2-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (635, 694 ve 867) sentezlenir.

5

Reaksiyon Şeması 3

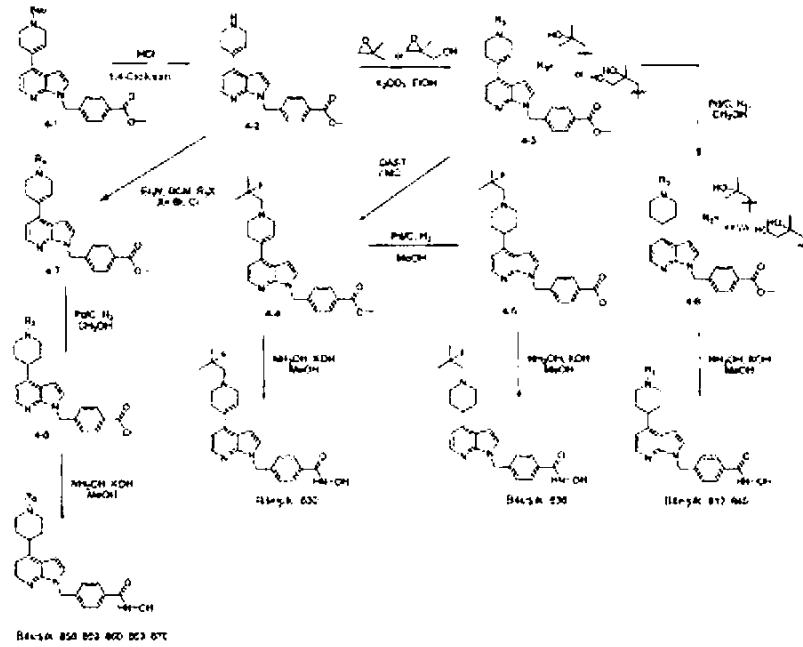


Reaksiyon şeması 3'te formülün (3-1) bileşiği, formülün (3-2) bileşiğini sentezlemek üzere normal sıcaklıkta 4-(bromometil)benzoat ile reakte edilir. R₃ sübstitüenti, mikrodalgalar kullanılarak boronik asit veya boronik asit ester ile Suzuki reaksiyonu yoluyla formülünb (3-2) bileşiğine eklenir, böylelikle formülün (3-3) bileşiği sentezlenir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (3-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (743 ve 744) sentezlenir.

10

Ayrıca formülün (3-3) bileşiği, formülün (3-4) bileşiğini sentezlemek üzere Pd/C varlığında hidrojenlenebilir. Formülün (3-4) bileşiği, akabinde sırasıyla nikotin aldehit ile indirgeyici aminasyona tabi tutulan veya mikrodalgalar kullanılarak oksiran ile reakte edilen formülün (3-5) bileşiğini sentezlemek üzere 4 M hidroklorik asit solüsyonu ile reakte edilir, böylelikle formüllerin (3-7 ve 3-6) bileşikleri sentezlenir. Son olarak Potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formüllerin (3-7 ve 3-6) bileşiklerinden her birine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (991 ve 992) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 4



10

Bileşik

R₃

Bileşik

R₃

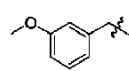
812



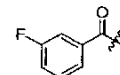
858



859



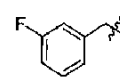
860



869



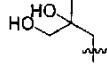
870



Bileşik

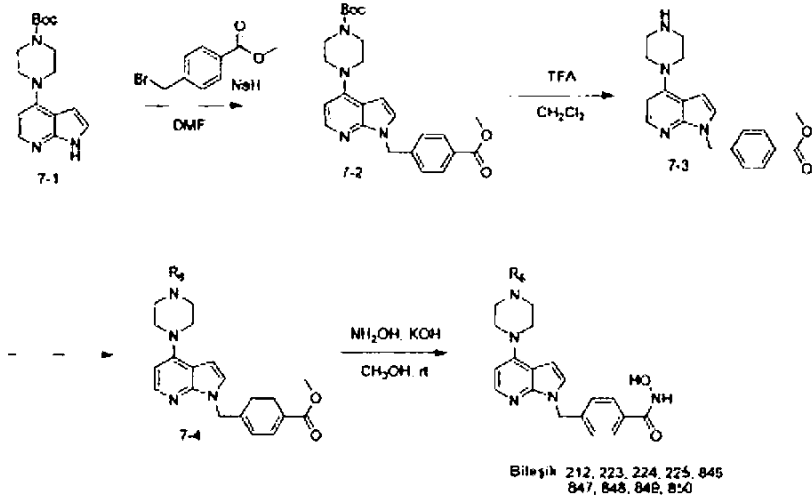
R₃

Bileşik

R₃**945**

- Yukarıdaki reaksiyon şeması 4'te gösterildiği üzere formülün (4-1) bileşiğinin amino koruma grubu (Boc), akabinde mikrodalgalar kullanılarak oksiran bileşiği ile reakte edilen formülün (4-2) bileşiğini sentezlemek üzere uzaklaştırılır, böylelikle formülün (4-3) bileşiği sentezlenir. Formülün (4-3) bileşiğinin hidroksil grubu, formülün (4-4) bileşiğini sentezlemek üzere flor ile süstitüe edilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin hidroklorid, formülün (4-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (630) sentezlenir.
- 10 Aynı zamanda 4-4 bileşiği, formülün (4-5) bileşiğini sentezlemek üzere Pd/C varlığında hidrojenlenebilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (4-5) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (636) sentezlenir.
- 15 Ayrıca 4-3 bileşiği, formülün (4-6) bileşiğini sentezlemek üzere Pd/C varlığında hidrojenlenebilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (4-6) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (812 ve 945) sentezlenir.
- 20 Ayrıca formülün (4-2) bileşiği, akabinde formülün (4-8) bileşiğini sentezlemek üzere Pd/C varlığında hidrojenlenen formülün (4-7) bileşiğini sentezlemek üzere alkillenebilir veya asillenebilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (4-8) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (858, 859, 860, 869 ve 870) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 7



Bileşik

R₆

Bileşik

R₆

212



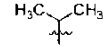
223



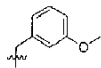
224



225



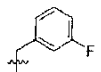
846



847



848



849



850

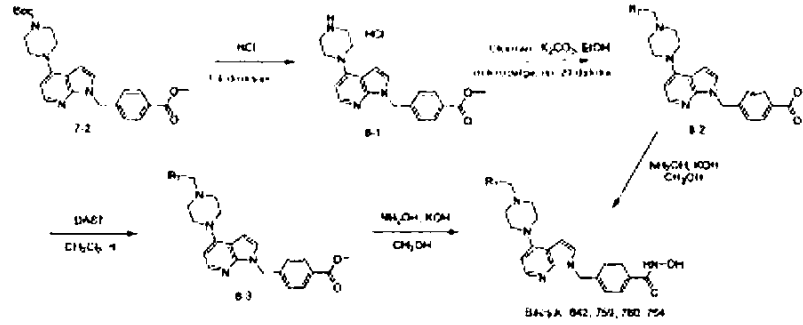


Yukarıdaki reaksiyon şeması 7'de gösterildiği üzere formülün (7-1) bileşiği, akabinde
 5 korumasız bırakılan formülün (7-2) bileşiğini sentezlemek üzere normal sıcaklıkta metil
 4-(bromometil)benzoat ile reakte edilir, böylelikle formülün (7-3) bileşiği sentezlenir.
 Akabinde R₆, bileşiğin (7-3) 40~60°C'de veya normal sıcaklıkta indirgeyici aminasyona
 tabi tutulması veya bileşiğin (7-3) R₆-X ile süstitüsyon reaksiyonu yoluyla formülün (7-

3) bileşiğine eklenir, böylelikle formülün (7-4) bileşiği elde edilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (7-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (212, 223, 224, 225, 846, 847, 848, 849 ve 850) sentezlenir.

5

Reaksiyon şeması 8



Bileşik

R₇

Bileşik

R₇

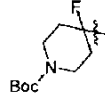
642



759



760



764



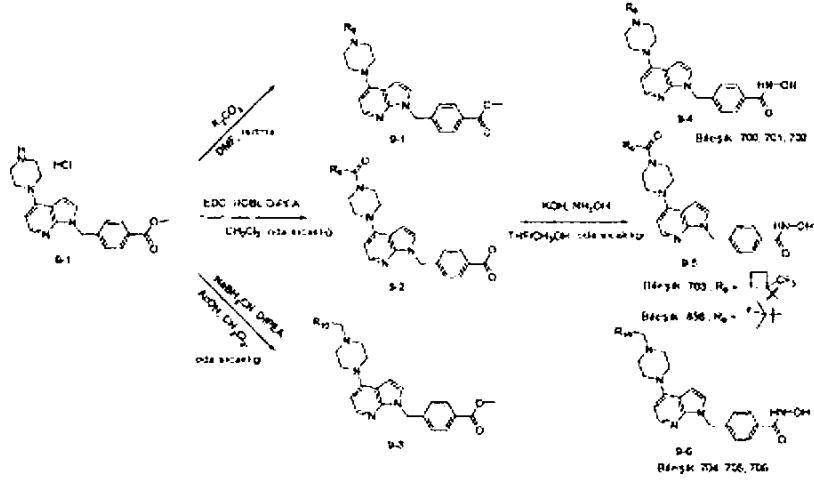
Yukarıdaki reaksiyon şeması 8'de gösterildiği üzere reaksiyon şeması 7 ile elde edilen bileşiğin (7-2) amino koruma grubu (Boc), akabinde mikrodalgalar kullanılarak oksiran bileşiği ile reakte edilen formülün (8-1) bileşiğini elde etmek üzere uzaklaştırılır, böylelikle formülün (8-2) bileşiği sentezlenir. Formülün (8-2) bileşiği, nihai bileşiği (759) sentezlemek üzere potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin ile reakte edilir.

15

Ayrıca formülün (8-2) bileşiğinin hidroksil grubu, formülün 8-3 bileşiğini sentezlemek üzere flor ile sübstitüe edilebilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (8-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (642, 760 ve 764) sentezlenir.

20

Reaksiyon Şeması 9



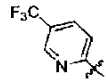
Bileşik

R₈

Bileşik

R₁₀

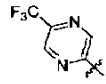
700



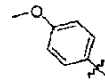
704



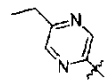
701



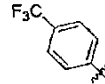
705



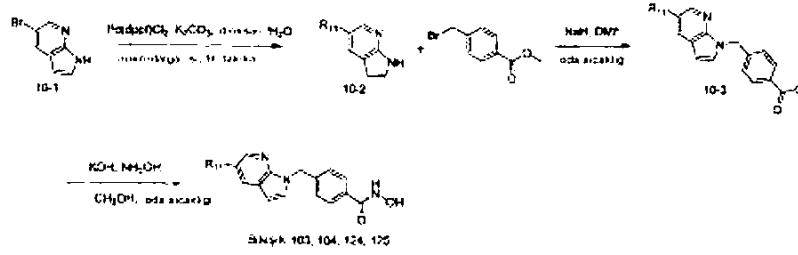
702



706



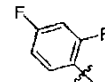
Yukarıdaki reaksiyon şeması 9'da gösterildiği üzere reaksiyon şeması 8 ile elde edilen formülün (8-1) bileşiği sırasıyla, formülün (9-1) bileşiğini sentezlemek üzere R₈X ile reakte edilir, formülün (9-2) bileşiğini sentezlemek üzere karboksilik asit ile amid birleşmesine tabi tutulur veya formülün (9-3) bileşiğini sentezlemek üzere aldehit ile indirgeyici aminasyona tabi tutulur. Akabinde formüllerin (9-1, 9-2 ve 9-3) bileşikleri, sırasıyla formülün (9-4) bileşiklerini (700, 701 ve 702), formülün (9-5) bileşiklerini (703 ve 856) ve formülün (9-6) bileşiklerini (704, 705 ve 706) sentezlemek üzere potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin ile reakte edilir.

Reaksiyon şeması 10

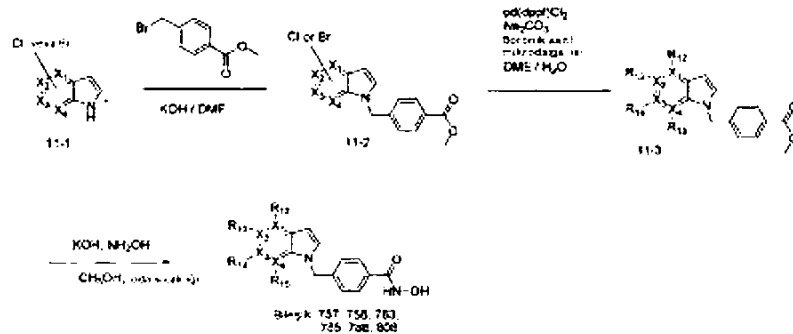
Bileşik

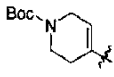
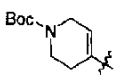
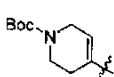
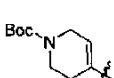
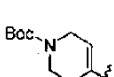
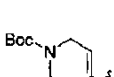
 R_{11}

Bileşik

 R_{11} **103****104****124****125**

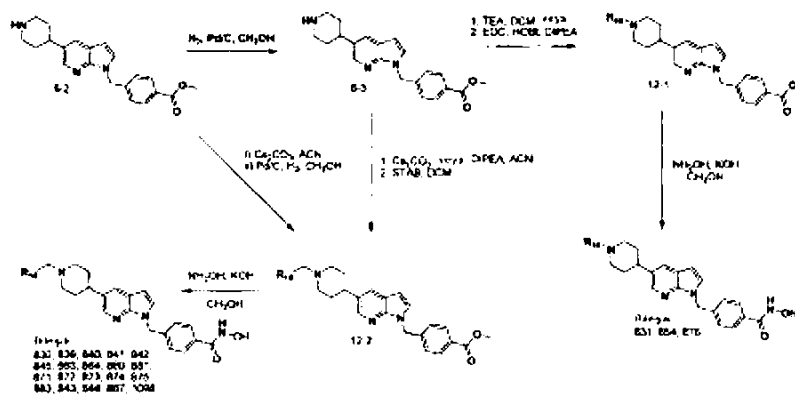
Yukarıdaki reaksiyon şeması 10'da gösterildiği üzere formülün (10-1) bileşiği, mikrodalgalar kullanılarak boronik asit veya boronik asit ester ile Suzuki reaksiyonuna tabi tutulur, böylelikle R_{11} sübstüentinin eklendiği formülün (10-2) bileşiği sentezlenir. Akabinde formülün (10-2) bileşiği, formülün (10-3) bileşiğini sentezlemek üzere normal sıcaklıkta metil 4-(bromometil)benzoat ile reakte edilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (10-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (103, 104, 124 ve 125) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 11**757** $X_{1,3,4} = C$ $X_2 = N$ $R_{14,15} = H$ $R_{12} =$

					
758	$X_{2,3,4} = C$	$X_1 = N$	$R_{14,15} = H$	$R_{13} =$	
783	$X_{1,3,4} = C$	$X_2 = N$	$R_{12,15} = H$	$R_{14} =$	
785	$X_{1,3,4} = C$	$X_2 = N$	$R_{12,14} = H$	$R_{15} =$	
786	$X_{2,3,4} = C$	$X_1 = N$	$R_{13,15} = H$	$R_{14} =$	
808	$X_{1,2,4} = C$	$X_3 = N$	$R_{12,15} = H$	$R_{13} =$	

Yukarıdaki reaksiyon şeması 11'de gösterildiği üzere formülün (11-1) bileşiği, formülün (11-2) bileşiğini sentezlemek üzere metil 4-(bromometil)benzoat ile reakte edilir. Akabinde R_{12} , R_{13} , R_{14} veya R_{15} süstitüenti, mikrodalgalar kullanılarak boronik asit veya boronik asit ester ile Suzuki reaksiyonu yoluyla formülün (11-2) bileşiğine eklenir, bu şekilde formülün (11-3) bileşiği sentezlenir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (11-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (757, 758, 783, 785, 786 ve 808) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 12



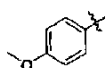
Bileşik

R₁₆

Bileşik

R₁₆

830



831



839



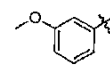
840



841



842



843



844



845



854



863



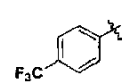
864



871



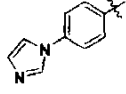
872



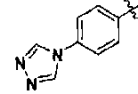
873

874

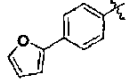
Bileşik

R₁₆

Bileşik

R₁₆

875



876



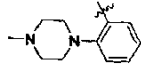
880



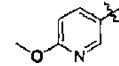
881



883



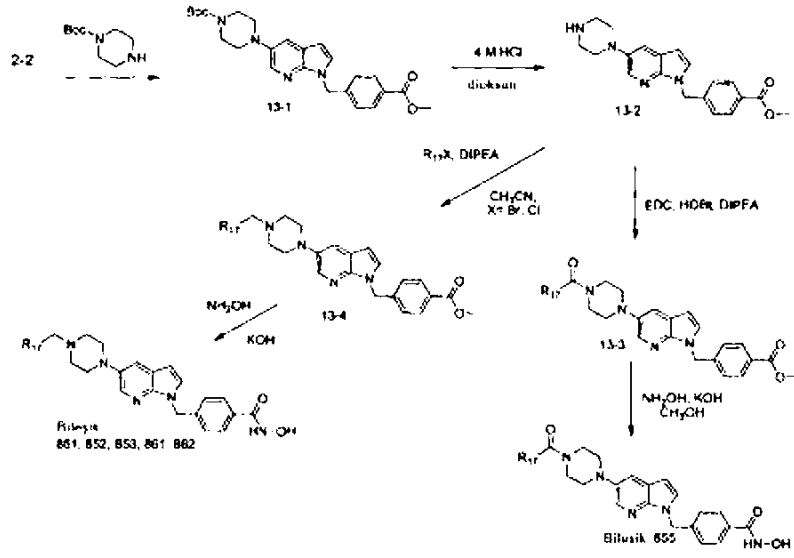
1098



Yukarıdaki reaksiyon şeması 12'de gösterildiği üzere formülün (5-2) bileşiği, akabinde asillenen, sülfonillenen ve karboksilik asit ile amid birleşmesine tabi tutulan formülün (6-3) bileşiğini sentezlemek üzere Pd/C varlığında hidrojenlenir, böylelikle R₁₆ eklenen formülün (12-1) bileşiği sentezlenir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (12-1) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (831, 854 ve 876) sentezlenir.

Ayrıca formülün (6-3) bileşiği, formülün (12-2) bileşiğini elde etmek üzere indirgeyici aminasyona tabi tutulabilir veya R₁₆-CH₂-X ile reakte edilebilir. Formülün (12-2) bileşiği aynı zamanda, bileşiğin (5-2) R₁₆-CH₂-X ile reakte edilmesi, akabinde hidrojenasyon ile elde edilebilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (12-2) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (830, 839. 840, 841, 842, 843, 844, 845, 863, 864, 871, 872, 873, 874, 875, 880, 881, 883 ve 1098) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 13



Bileşik

R₁₇

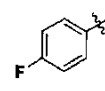
851



Bileşik

R₁₇

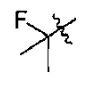
852



853



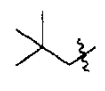
855



861



862

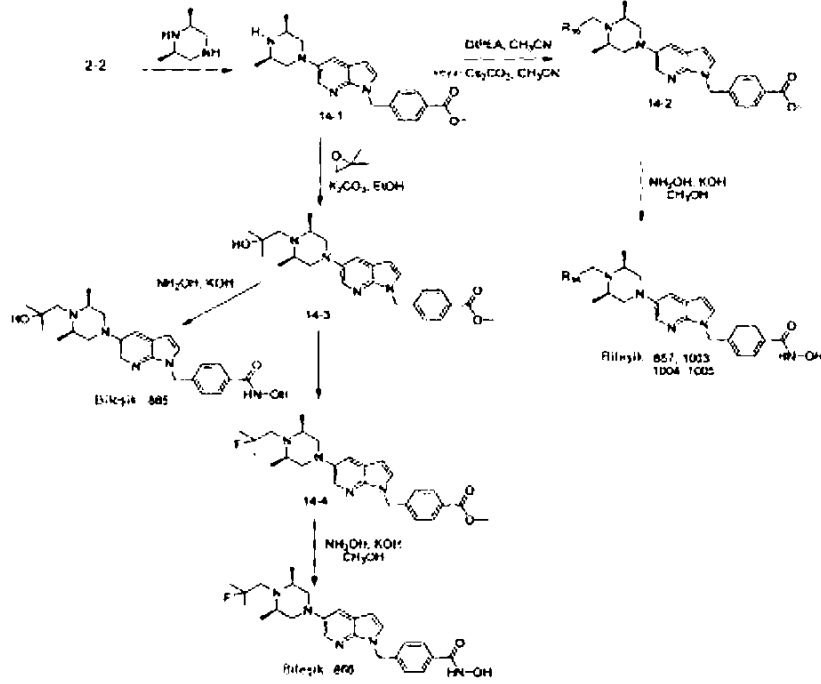


Yukarıdaki reaksiyon şeması 13'te gösterildiği üzere yukarıdaki reaksiyon şeması 2 ile elde edilen formülün (2-2) bileşiği, akabinde amino koruma grubunu (Boc) uzaklaştırmak üzere hidroklorik asit ile muamele edilen ve R₁₇-CH₂-X ile reakte edilen formülün (13-1) bileşiğini elde etmek amacıyla sekonder amin ile Buchwald reaksiyonuna tabi tutulur, böylelikle formülün (13-4) bileşiği sentezlenir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (13-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (851, 852, 853, 861 ve 862) sentezlenir.

Ayrıca formülün (13-2) bileşiği, formülün (13-3) bileşiğini sentezlemek üzere karboksilik asit ile amid birleşmesine tabi tutulabilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol

ve hidroksilamin, formülün (13-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (855) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 14



Bileşik

R₁₈

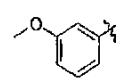
Bileşik

R₁₈

857



1003



1004



1005



5

Yukarıdaki reaksiyon şeması 14'te gösterildiği üzere yukarıdaki reaksiyon şeması 2 ile elde edilen formülün (2-2) bileşiği, akabinde formülün (14-2) bileşiğini sentezlemek üzere R₁₈-CH₂-X ile reakte edilen formülün (14-1) bileşiğini sentezlemek üzere sekonder amin ile Buchwald reaksiyonuna tabi tutulur. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (14-2) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (857, 1003, 1004 ve 1005) sentezlenir.

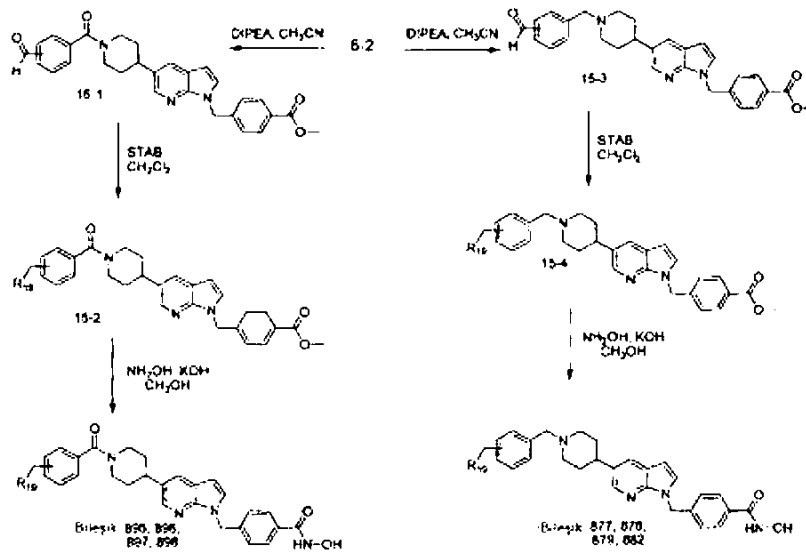
Ayrıca formülün (14-1) bileşiği, formülün (14-3) bileşiğini sentezlemek üzere mikrodalgalar kullanılarak oksiran bileşiği ile reakte edilebilir. Son olarak potasyum

15

hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (14-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (865) sentezlenir.

Ayrıca formülün (14-3) bileşiğinin hidroksil grubu, formülün (14-4) bileşiğini sentezlemek üzere flor ile sübtitüe edilebilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (14-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (866) sentezlenir.

Reaction scheme 15

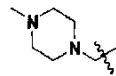


Bileşik

R₁₉

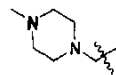
para,

877



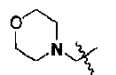
meta,

879



meta,

895

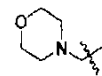


Bileşik

R₁₉

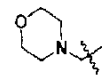
meta,

878



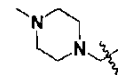
para,

882



meta,

896



Bileşik

R₂₀

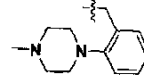
Bileşik

R₂₀

966



984



1014

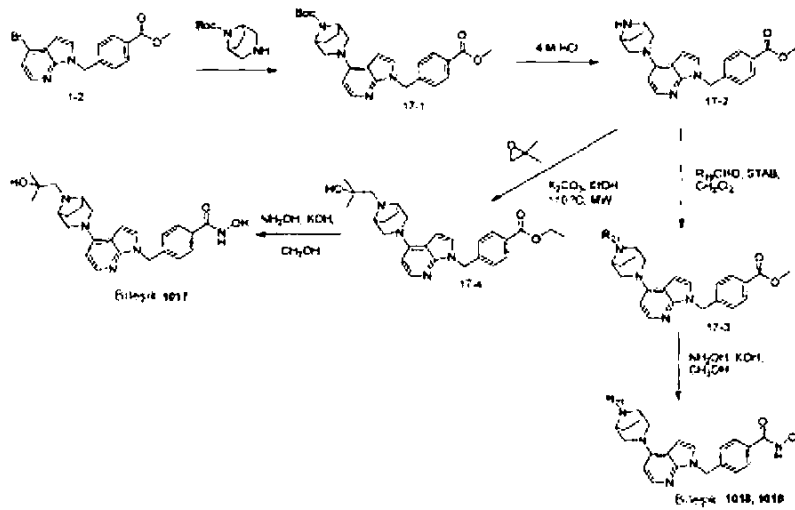


Yukarıdaki reaksiyon şeması 16'da gösterildiği üzere formülün (16-1) bileşiği, akabinde formülün (16-4) bileşiğini sentezlemek üzere indirgeyici aminasyona tabi tutulan formülün (16-3) bileşiğini elde etmek üzere aldehit-süstitüe bir bileşik ile reakte edilir.

- 5 Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (16-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (985, 986, 987 ve 988) sentezlenir.

- 10 Ayrıca formülün (16-1) bileşiği, formülün (16-2) bileşiğini sentezlemek üzere karboksilik asit veya asil klorid ile amid birleşmesine tabi tutulabilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (16-2) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (868, 959, 966, 984 ve 1014) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 17



15

Bileşik

R₂₁

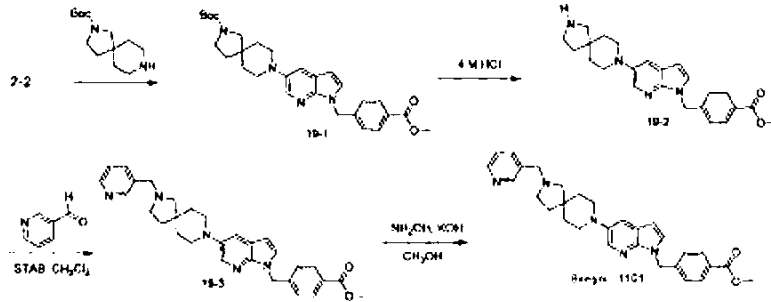
Bileşik

R₂₁

Yukarıdaki reaksiyon şeması 18'de gösterildiği üzere yukarıdaki reaksiyon şeması 1 ile elde edilen formülün (1-2) bileşiği, akabinde amino koruma grubunu (Boc) uzaklaştırmak üzere hidroklorik asit ile muamele edilen ve mikrodalgalar kullanılarak oksiran bileşiği ile reakte edilen formülün (18-1) bileşiğini sentezlemek üzere sekonder

- 5 amin ile Buchwald reaksiyonuna tabi tutulur, böylelikle formülün (18-4) bileşiği sentezlenir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (18-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (1020) sentezlenir.
- 10 Ayrıca formülün (18-2) bileşiği, formülün (18-3) bileşiğini sentezlemek üzere indirgeyici aminosyona tabi tutulabilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (18-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (1021 ve 1022) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 19

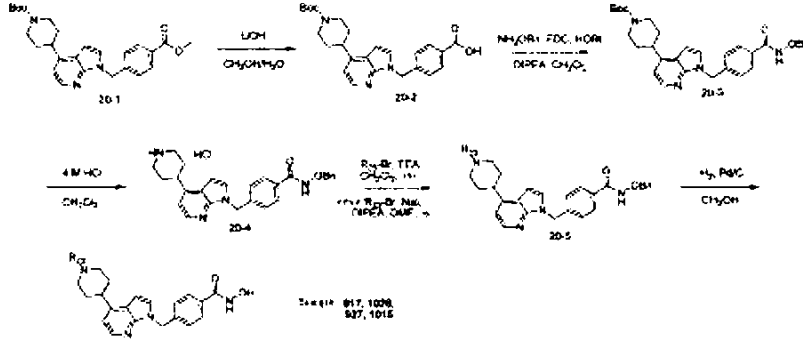


15

Yukarıdaki reaksiyon şeması 19'da gösterildiği üzere yukarıdaki reaksiyon şeması 2 ile elde edilen formülün (2-2) bileşiği, akabinde amino koruma grubunu (Boc) uzaklaştırmak üzere hidroklorik asit ile muamele edilen ve formülün (19-3) bileşiğini

20 sentezlemek üzere indirgeyici aminosyona tabi tutulan formülün (19-1) bileşiğini sentezlemek üzere sekonder amin ile Buchwald reaksiyonuna tabi tutulur. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (19-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (1101) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 20



Bileşik

R₂₃

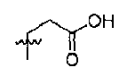
Bileşik

R₂₃

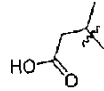
917



927



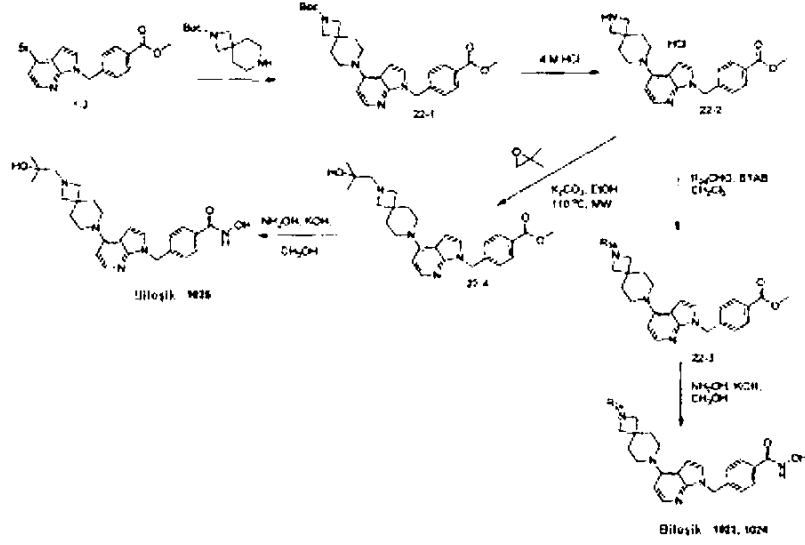
1015



1028



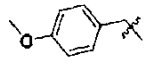
Yukarıdaki reaksiyon şeması 20'de gösterildiği üzere formülün (20-1) bileşiği hidroliz edilir ve akabinde amino koruma grubunu (Boc) uzaklaştırmak üzere hidroklorik asit ile muamele edilen ve formülün (20-5) bileşiğini sentezlemek üzere R₂₃-X ile reakte edilen formülün (20-3) bileşiğini sentezlemek amacıyla benzil korumalı bir amin bileşiği ile amid birleşmesine tabi tutulur. Son olarak formülün (20-5) bileşiği, Pd/C varlığında hidrojenlenir, böylelikle nihai bileşikler (917, 927, 1015 ve 1028) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 22

Bileşik

R₂₄

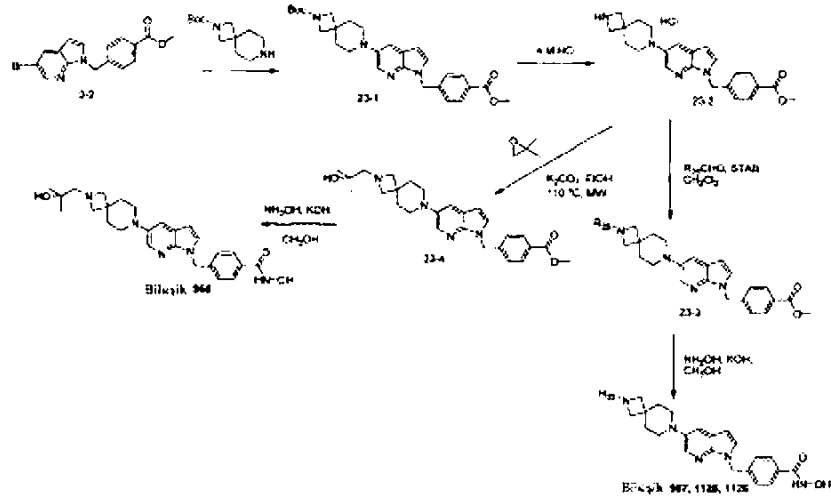
Bileşik

R₂₄**1023****1024**

Yukarıdaki reaksiyon şeması 22'de gösterildiği üzere yukarıdaki reaksiyon şeması 1 ile elde edilen formülün (1-2) bileşiği, akabinde amino koruma grubunu (Boc) uzaklaştırmak üzere hidroklorik asit ile muamele edilen ve formülün (22-4) bileşiğini sentezlemek üzere mikrodalgalar kullanılarak oksiran bileşiği ile reakte edilen formülün (22-1) bileşiğini sentezlemek üzere sekonder amin ile Buchwald reaksiyonuna tabi tutulur. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (22-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (1025) sentezlenir.

Ayrıca formülün (22-2) bileşiği, formülün (22-3) bileşiğini sentezlemek üzere indirgeyici aminasyona tabi tutulabilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (22-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (1023 ve 1024) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 23



Bileşik

R₂₅

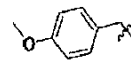
Bileşik

R₂₅

957



1125



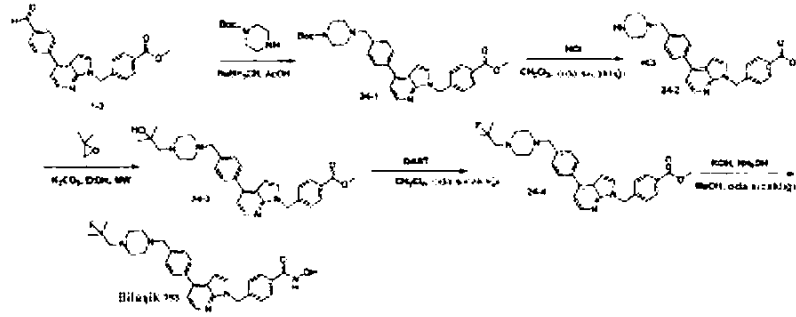
1126



Yukarıdaki reaksiyon şeması 23'te gösterildiği üzere yukarıdaki reaksiyon şeması 1 ile elde edilen formülün (1-2) bileşiği, akabinde amino koruma grubunu (Boc) uzaklaştırmak üzere hidroklorik asit ile muamele edilen ve formülün (23-4) bileşiğini sentezlemek üzere mikrodalgalar kullanılarak oksiran bileşiği ile reakte edilen formülün (23-1) bileşiğini sentezlemek üzere sekonder amin ile Buchwald reaksiyonuna tabi tutulur. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (23-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (956) sentezlenir.

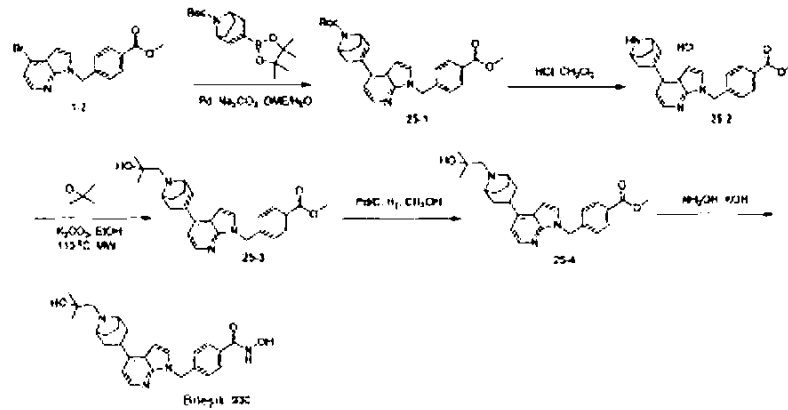
Ayrıca formülün (23-2) bileşiği, formülün (23-3) bileşiğini sentezlemek üzere indirgeyici aminasyona tabi tutulabilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (23-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (957, 1125 ve 1026) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 24



Yukarıdaki reaksiyon şeması 24'te gösterildiği üzere yukarıdaki reaksiyon şeması 1 ile elde edilen formülün (1-3) bileşiği, formülün (24-1) bileşiğini sentezlemek üzere indirgeyici aminasyona tabi tutulur. Formülün (24-1) bileşiğinin amino koruma grubu (Boc) uzaklaştırılır ve korumasız bırakılan bileşik, formülün (24-3) bileşiğini sentezlemek üzere mikrodalgalar kullanılarak oksiran bileşiği ile reakte edilir. Formülün (24-3) bileşiğinin hidroksil grubu, formülün (24-4) bileşiğini sentezlemek üzere flor ile sübstitüe edilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (24-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (763) sentezlenir.

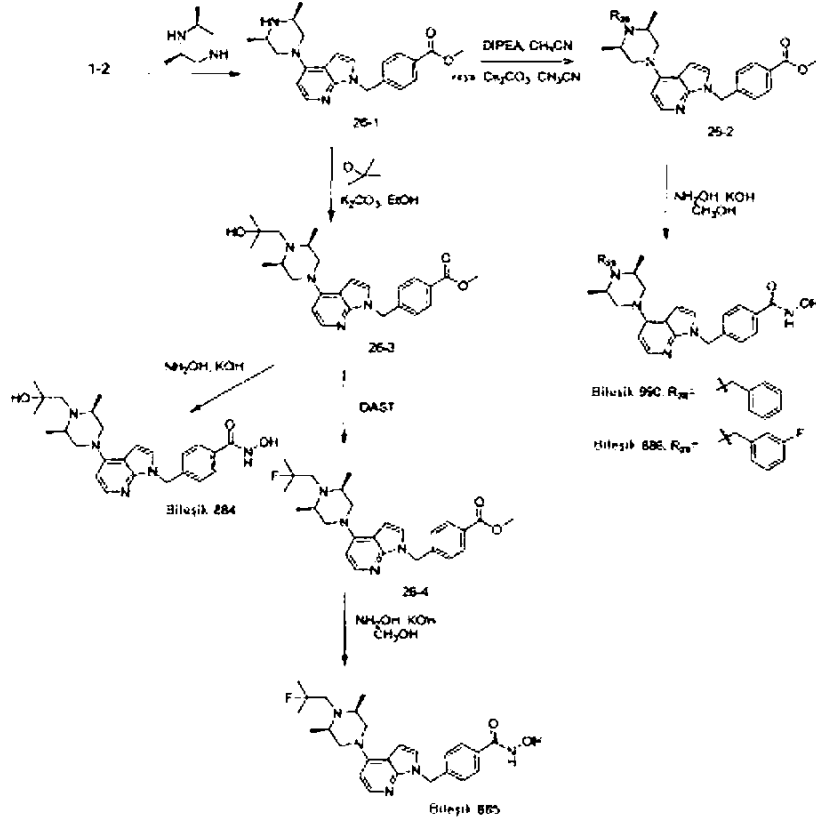
Reaksiyon şeması 25



Yukarıdaki reaksiyon şeması 25'te gösterildiği üzere reaksiyon şeması 1 ile elde edilen formülün (1-2) bileşiği, formülün (25-1) bileşiğini sentezlemek üzere mikrodalgalar kullanılarak boronik asit ester ile Suzuki reaksiyonuna tabi tutulur. Formülün (25-1) bileşiğinin amino koruma grubu (Boc) uzaklaştırılır ve korumasız bırakılan bileşik, akabinde formülün (25-4) bileşiğini sentezlemek üzere hidrojenlenen formülün (25-3) bileşiğini sentezlemek amacıyla mikrodalgalar kullanılarak oksiran bileşiği ile reakte

edilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (25-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (930) sentezlenir.

Reaksiyon şeması 26



5

Yukarıdaki reaksiyon şeması 26'da gösterildiği üzere yukarıdaki reaksiyon şeması 1 ile elde edilen formülün (1-2) bileşiği, akabinde formülün (26-2) bileşiğini sentezlemek üzere R₂₆-X ile reakte edilen formülün (26-1) bileşiğini sentezlemek üzere sekonder amin ile Buchwald reaksiyonuna tabi tutulur. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (26-2) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşikler (886 ve 990) sentezlenir.

Ayrıca formülün (26-1) bileşiği, formülün (26-3) bileşiğini sentezlemek üzere mikrodalgalar kullanılarak oksiran bileşiği ile reakte edilebilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (26-3) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (884) sentezlenir.

15

Ayrıca formülün (26-3) bileşiğinin hidroksil grubu, formülün (26-4) bileşiğini sentezlemek üzere flor ile süstitüe edilebilir. Son olarak potasyum hidroksit (KOH), metanol ve hidroksilamin, formülün (26-4) bileşiğine eklenir ve akabinde oda sıcaklığında reakte edilir, böylelikle nihai bileşik (885) sentezlenir.

5

Buluşun Avantajlı Etkileri

Mevcut buluşa göre yeni HDAC inhibitör bileşikler, stereoizomerleri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları veya solvatları, daha az yan etkilere sahiptir ve HDAC aktivitesinin inhibe edilmesinde mükemmel etki sergiler.

10

Mevcut buluşa göre yeni HDAC inhibitör bileşikler, stereoizomerleri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları veya solvatları, HDAC aktivitesi ile ilişkili hastalıkları önlemek veya tedavi etmek amacıyla kullanılabilir.

15

Ayrıca mevcut buluşun yeni HDAC inhibitör bileşikler, mevcut tarifnameye göre hazırlama yöntemleri ile hazırlanabilir.

Şekillerin Kısa Açıklaması

20

Şekil 1, mevcut buluş bileşiklerinin neden olduğu tubulin asetilasyonu ve histon asetilasyonu derecesini incelemek amacıyla yürütülen Western blot analizinin sonuçlarını gösterir.

25

Şekiller 2a ve 2b, mevcut buluşun bir bileşiği ile iTreg hücrelerinde CTLA4 ifadesindeki değişimin analizine ilişkin sonuçları gösterir.

Şekil 3, mevcut buluşun bir bileşiğinin Treg hücrelerinin fonksiyonel gelişmesi üzerindeki etkisinin analizine ilişkin sonuçları gösterir.

Şekil 4, mevcut buluşun bir bileşiğinin, Teff hücrelerinin ölümü üzerindeki etkisinin analizine ilişkin sonuçları gösterir.

30

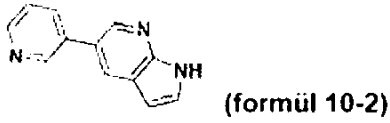
Şekil 5, mevcut buluşun bir bileşiğinin TNFa salgılanmasının inhibisyonu üzerindeki etkisinin analizine ilişkin sonuçları gösterir.

Buluşun Gerçekleştirilmesine yönelik En İyi Yöntem

Buradan sonra mevcut buluş, örneklere ve deney örneklerine referans ile daha detaylı olarak açıklanacaktır. Ancak bu örneklerin sadece açıklama amacı taşıdığı ve mevcut buluşun kapsamını sınırlandırmayı amaçlamadığı anlaşılabacaktır.

5 **Örnek 1: Bileşik 103 sentezi**

Adım 1: 5-(piridin-3-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin(formül 10-2) sentezi

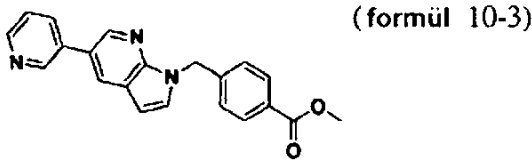


10

Formülün (10-1) bileşiği (5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin) (0.3 g, 1.52 mmol), piridin-2-boronik asit (0.22 g, 1.84 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.12 g, 0.15 mmol) ve potasyum karbonat (0.63 g, 4.57 mmol), 1,4-dioksan (20 mL) / su (10 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 10 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, soluk kahverengi katı olarak formülün (10-2) istenen bileşiğini (0.21 g, %72) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: Metil 4-((5-(piridin-3-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 10-3) sentezi



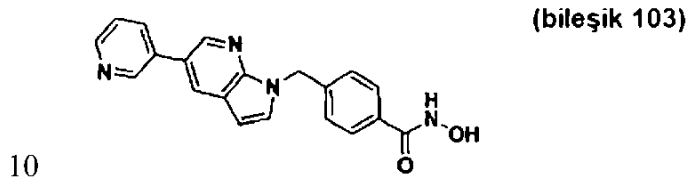
25

Adım 1'de hazırlanan formülün (10-2) bileşiği (0.30 g, 1.54 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyona metil 4-(bromometil)benzoat(0.42 g, 1.84 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına sodyum hidrit (%55.0, 0.13 g, 3.07 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 4 saat karıştırılmıştır. Akabinde doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu reaksiyon karışımına eklenmiştir, akabinde etil asetat ile

30

özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, soluk sarı katı olarak formülün (10-3) bileşiğini (0.103 g, %20) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %70) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((5-piridin-3-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 103) sentezi

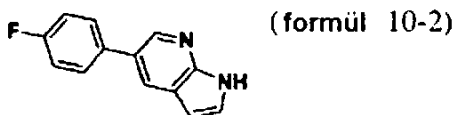


Adım 2'de hazırlanan formülün (10-3) bileşiği (0.103 g, 0.30 mmol), oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyona hidroksilamin hidroklorid (0.104 g, 2.12 mmol) ve potasyum hidroksit (0.168 g, 1.50 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (2 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (103) (0.047 g, %46) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

^1H NMR (400 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (brs, 1H), 9.02 (brs, 1H), 8.60 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.57 (dd, 1H, $J = 4.7, 1.5$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.13 (dt, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.50 (q, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.62 (d, 2H, $J = 3.5$ Hz), 5.57 (s, 2H); MS (ESI) m/z 345 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

Örnek 2: Bileşik 104 sentezi

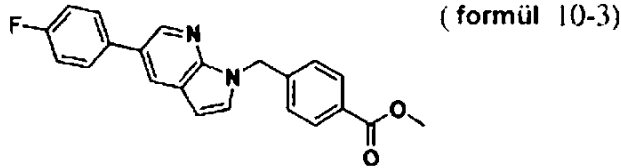
Adım 1: 5-(4-florofenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin (formül 10-2) sentezi



Formülün (10-1) bileşiği (5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin) (0.300 g, 1.523 mmol), 4-florofenilboronik asit (0.256 g, 1.827 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.124 g, 0.152 mmol) ve potasyum karbonat (0.631 g, 4.568 mmol), 1,4-dioksan (20 mL) / su (10 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 10 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı katı olarak formülün (10-2) istenen bileşiğini (0.237 g, %73) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %70) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((5-(4-florofenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 10-3) sentezi

15

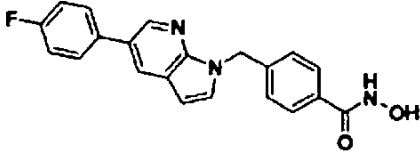


Adım 1'de hazırlanan formülün (10-2) bileşiği (0.108 g, 0.509 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyona sodyum hidrit (0.024 g, 1.019 mmol) eklenmiştir, abinde aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına metil 4-(bromometil)benzoat(0.140 g, 0.611 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 4 saat karıştırılmıştır. Akabinde doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu reaksiyon karışımına eklenmiştir, akabinde özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (10-3) istenen bileşiğini (0.13 g, %73) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: 4-((5-(4-florofenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 104) sentezi

30

(bileşik 104)

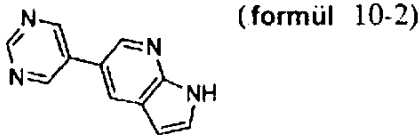


adım 2'de hazırlanan formülün (10-3) bileşiği (0.153 g, 0.425 mmol), oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyona hidroksilamin hidroklorid (0.147 g, 2.123 mmol) ve potasyum hidroksit (0.24 g, 4.25 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.130 mL, 2.123 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (104) (0.083 g, %54) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.76-7.66 (m, 5H), 7.33-7.25 (m, 4H), 6.58 (d, 1H, J = 0.0 Hz), 5.55 (s, 2H); MS (ESI) m/z 362 (M⁺ + H)

Örnek 3: Bileşik 124 sentezi

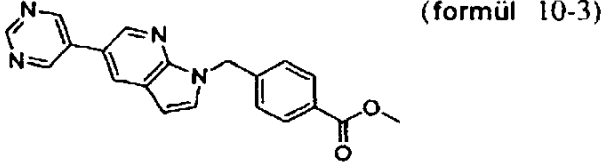
Adım 1: 5-(pirimidin-5-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin (formül 10-2) sentezi



Formülün (10-1) bileşiği (5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin) (0.30 g, 1.52 mmol), pirimidin-5-boronic asit (0.23 g, 1.83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.12 g, 0.15 mmol), potasyum karbonat (0.63 g, 4.57 mmol) ve 1,4-dioksan/su (20 mL/10 mL), mikrodalga şişesine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 10 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı selit ile filtrelenmiştir ve metanol ile yıkanmıştır. Filtrat, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve kalıntı, formülün (10-2) istenen bileşiğini (0.14 g, %47) sağlamak üzere

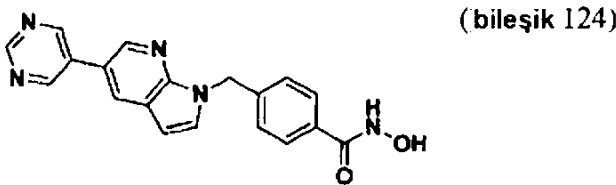
kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: metil 4-((5-(piridin-5-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 10-3) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (10-2) bileşiği (0.14 g, 0.72 mmol), metil 4-(bromometil)benzoat(0.19 g, 0.86 mmol) ve sodyum hidrit (0.034 g, 1.43 mmol) N,N-dimetilformamid (20 mL) içinde çözülmüştür ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, reaksiyon karışımı etil asetat ve doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu ile özütlenmiştir. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, formülün (10-3) istenen bileşiğini (0.096 g, %39) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %40 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((5-(pirimidin-5-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 124) sentezi



adım 2'de hazırlanan formülün (10-3) bileşiği (0.096 g, 0.28 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.096 g, 1.39 mmol), potasyum hidroksit (0.16 g, 2.77 mmol) ve metanol (10 mL) karıştırılmıştır ve 10 dakika harmanlanmıştır. Akabinde ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (4 mL) solüsyonu buna eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, metanol düşük basınç altında damıtma ile reaksiyon karışımından uzaklaştırılmıştır ve pH değerinin yaklaşık 9'a ayarlanması amacıyla kalıntıya 2M aköz hidroklorik asit solüsyonu eklenmiştir.

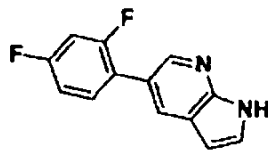
Oluşturulan beyaz katı filtrelenmiştir, safsızlıkları uzaklaştırmak üzere dietil eter ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur, böylelikle beyaz katı olarak bileşik (124) (0.052 g, %54) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.16 (brs, 1H), 9.20 (s, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.04 (brs, 2H), 8.67 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.44 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.78 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 6.64 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 5.58 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 346 (*M*⁺ + H)

Örnek 4: Bileşik 125 sentezi

10

Adım 1: 5-(2,4-diflorofenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin (formül 10-2) sentezi



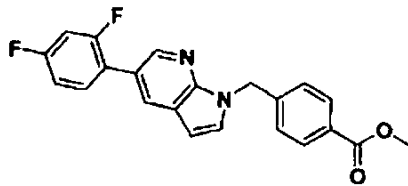
(formül 10-2)

15 Formülün (10-1) bileşiği (5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin) (0.300 g, 1.52 mmol), 2,4-diflorofenilboronik asit (0.288 g, 1.83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.124 g, 0.15 mmol), potasyum karbonat (0.631 g, 4.57 mmol) ve 1,4-dioksan/su (20 mL/ 10 mL) mikrodalga şişesine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 10 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı selit ile filtrelenmiştir ve metanol ile yıkanmıştır. Filtrat, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve kalıntı, formülün (10-2) istenen bileşiğini (0.24 g, %70) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: Metil 4-((5-(2,4-diflorofenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 10-3) sentezi

25



(formül 10-3)

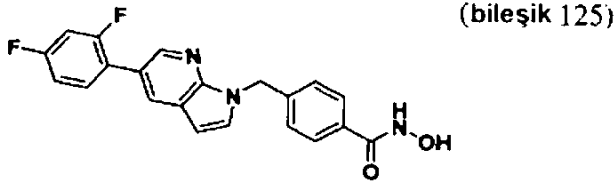
Adım 1'de hazırlanan formülün (10-2) bileşiği (0.246 g, 1.07 mmol), metil 4-(bromometil)benzoat(0.293 g, 1.28 mmol) ve sodyum hidrit (0.093 g, 2.13 mmol), N,N-dimetilformamid (20 mL) içinde çözülmüştür ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır.

30

Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, reaksiyon karışımı etil asetat ve doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu ile özütlenmiştir. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, formülün (10-3) istenen bileşiğini (0.23 g, %56) 5 sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %40 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: 4-((5-(2,4-diflorofenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 125) sentezi

10



Adım 2'de hazırlanan formülün (10-3) bileşiği (0.227 g, 0.208 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.208 g, 3.00 mmol), potasyum hidroksit (0.337 g, 5.9 mmol) ve metanol 15 (10 mL) karıştırılmıştır ve 10 dakika harmanlanmıştır. Akabinde ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (4 mL) solüsyonu buna eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, metanol, düşük basınç altında damıtma ile reaksiyon karışımından uzaklaştırılmıştır ve pH değerini yaklaşık 9'a ayarlamak amacıyla kalıntıya 2M aköz hidroklorik asit solüsyonu eklenmiştir. 20 Oluşturulan beyaz katı filtrelenmiştir, safsızlıkları uzaklaştırmak üzere dietil eter ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur, böylelikle beyaz katı olarak bileşik (125) (0.054 g, %24) elde edilmiştir.

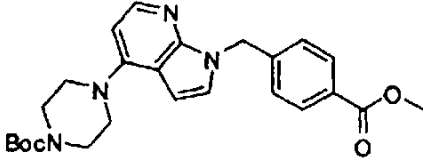
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.17 (brs, 1H), 9.05 (brs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.40 (td, 1H, J = 10.1, 2.4 Hz), 7.29 (d, 25 2H, J = 8.2 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.57 (s, 2H); MS (ESI) m/z 380 (M⁺ + H)

Örnek 5: Bileşik 212 sentezi

Adım 1: Tert-bütil 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-karboksilat(formül 7-2) sentezi

30

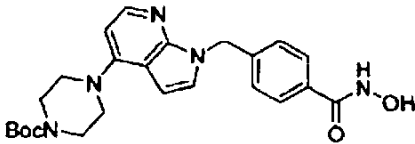
(formül 7-2)



- Formülün (7-1) bileşiği (tert-bütül)4-(1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-karboksilat(0.30 g, 0.99 mmol) N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde çözülmüştür.
- 5 Solüsyona metil-4-(bromometil)benzoat(0.34 g, 1.49 mmol), sodyum hidrit (0.04 g, 1.98 mmol) ve az miktarda potasyum iyodid eklenmiştir. Akabinde reaksiyon karışımı 60°C'de 3 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile
- 10 özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş amonyum klorid aköz solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (7-2) istenen bileşiğini (0.39 g, %87) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

15 **Adım 2: Tert-bütül 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-karboksilat(bileşik 212) sentezi**

(bileşik 212)



- 20 Adım 1'de hazırlanan formülün (7-2) bileşiği (0.08 g, 0.18 mmol), metanol (2 mL) içinde çözülmüştür ve buna hidroksilamin hidroklorid (0.06 g, 0.89 mmol) yavaşça eklenmiştir. Akabinde buna potasyum hidroksit (0.10 g, 1.78 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında yaklaşık 10 dakika karıştırılmıştır ve buna akabinde ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.21 mL, 3.55 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Akabinde solüsyon
- 25 60°C'de 3 saat karıştırılmıştır ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve 2N hidroklorik asit eklenerek nötrale edilmiştir. Oluşturulan katı, aşırı miktarda su ile birkaç kez yıkanmıştır ve kurutulmuştur, böylelikle beyaz katı olarak bileşik (212) (0.05 g, %62) elde edilmiştir.

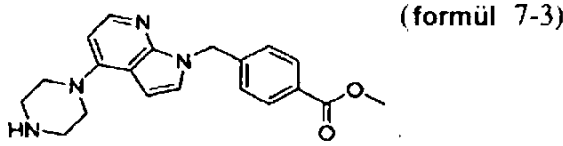
- ¹H NMR (400Mhz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 6.0
- 30

Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.64 (brs, 4H), 3.52 (brs, 4H), 1.50 (s, 9H); MS (ESI) m/z 452 (M⁺ + H).

Örnek 6: Bileşik 223 sentezi

5

Adım 1: Metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 7-3) sentezi



10

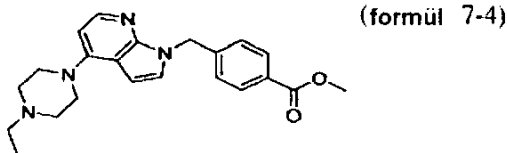
Formülün (7-2) bileşiği (0.05 g, 0.11 mmol), metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve buna trifloroasetik asit (0.28 mL, 3.66 mmol) eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Su, reaksiyon karışımına eklenmiştir, aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu ile nötralize edilmiştir ve akabinde metilen klorid ile özütlenmiştir.

15

Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (7-3) bileşiğini (0.23 g, %89) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: Metil 4-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 7-4) sentezi



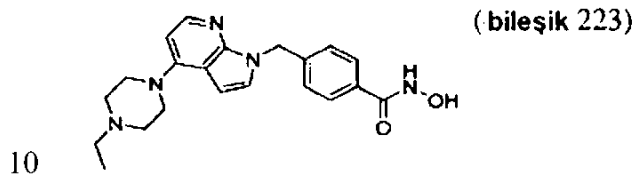
25

Adım 1'de hazırlanan formülün (7-3) bileşiği (0.10 g, 2.28 mmol), asetik asit (2 mL) içinde çözülmüştür ve asetaldehit (1.00 g, 22.8 mmol) yavaşça buna eklenmiştir. Solüsyon 50°C'de 3 saat karıştırılmıştır ve akabinde 0°C'de NaCNBH₃ eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 5 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyonu sonlandırmak amacıyla az miktarda su eklenmiştir ve solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Akabinde kalıntıya su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır.

30

Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, saydam sıvı olarak formülün (7-4) istenen bileşiğini (0.008 g, %7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0
5 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: 4-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 223) sentezi



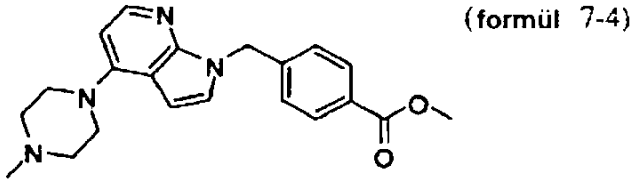
Adım 2'de hazırlanan formülün (7-4) bileşiği (0.008 g, 0.02 mmol), metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve akabinde buna hidroksilamin hidroklorid (0.007 g, 0.11 mmol) ve potasyum hidroksit (0.01 g, 0.21 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 10 dakika
15 karıştırılmıştır ve akabinde ağırlıkça %50 hidroksilamin (0.02 mL, 0.42 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmıştır. Organik solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve kalıntıya az miktarda su (5 mL) eklenmiştir. Akabinde solüsyon, 1N aköz hidroklorik asit solüsyonu eklenerek nötralize edilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Organik katman, doymuş tuzlu su ile
20 iki kez yıkanmıştır, sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle beyaz katı olarak bileşik (223) (0.007 g, %87) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.32-6.76 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.55 (brs, 4H), 2.69 (brs, 4H), 2.53 (q, 2H, J = 6.4 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 6.5 Hz); MS (ESI) m/z 380 (M⁺ + H).

25

Örnek 7: Bileşik 224 sentezi

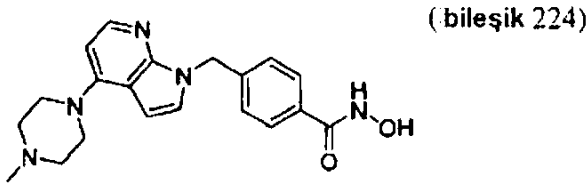
30 **Adım 1: Metil 4-((4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 7-4) sentezi**



Formülün (7-3) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.05 g, 0.14 mmol), asetik asit (2 mL) içinde çözülmüştür ve akabinde buna yavaşça formaldehit (0.04 g, 1.43 mmol) eklenmiştir. Karışım 50°C'de 3 saat karıştırılmıştır ve akabinde buna 0°C'de NaCNBH₃ eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 5 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyonu sonlandırmak üzere az miktarda su eklenmiştir ve solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Akabinde kalıntıya su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, saydam sıvı olarak formülün (7-4) istenen bileşiğini (0.02 g, %38) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

15

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 224) sentezi



20

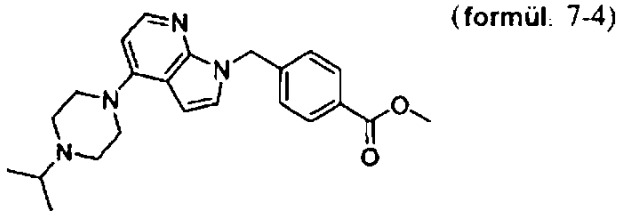
Adım 1'de hazırlanan formülün (7-4) bileşiği (0.02 g, 0.05 mmol) metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve akabinde buna hidroksilamin hidroklorid (0.01 g, 0.27 mmol) ve potasyum hidroksit (0.03 g, 0.55 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 10 dakika karıştırılmıştır ve akabinde ağırlıkça %50 hidroksilamin (0.06 mL, 1.09 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmıştır. Organik solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve kalıntıya az miktarda su (5 mL) eklenmiştir. Akabinde solüsyon, 1N aköz hidroklorik asit solüsyonu eklenerek nötralize edilmiştir. Oluşturulan katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (224) (0.01 g, %49) sağlamak üzere kurutulmuştur.

25

^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.53 (brs, 4H), 2.63 (brs, 4H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI) m/z 366 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

5 Örnek 8: Bileşik 225 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(4-izopropilpiperazin-1-il)1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 7-4) sentezi



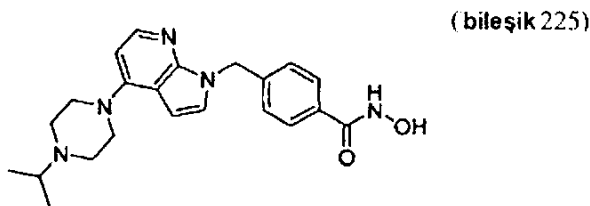
10

Formülün (7-3) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.10 g, 0.29 mmol), asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve akabinde buna yavaşça potasyum karbonat (0.12 g, 0.86 mmol) eklenmiştir. Solüsyon oda sıcaklığında 5 dakika karıştırılmıştır ve akabinde buna 2-iyodopropan (0.10 g, 0.57 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı yavaşça ısıtılmıştır ve 80°C 'de 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve kalıntıya su eklenmiştir ve metilen klorid ile özütlenmiştir. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (7-4) istenen bileşiğini (0.07 g, %62) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %20) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(4-izopropilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 225) sentezi

25

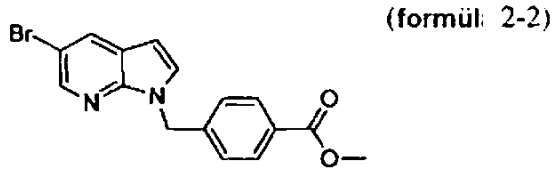


Adım 1’de hazırlanan formülün (7-4) bileşiği (0.06 g, 0.15 mmol), metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve akabinde buna hidroksilamin hidroklorid (0.05 g, 0.76 mmol) ve potasyum hidroksit (0.08 g, 1.53 mmol) eklenmiştir. Karışım 10 dakika karıştırılmıştır ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.18 mL, 3.05 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmıştır. Organik solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve az miktarda su (5 mL) kalıntıya eklenmiştir. Akabinde solüsyon, 1N aköz hidroklorik asit solüsyonu eklenerek nötralize edilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile iki kez yıkanmıştır, sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, beyaz katı olarak istenen bileşiği (225) (0.03 g, %61) sağlamak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.86-6.75 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.22 (s, 2H) 3.46 (brs, 4H), 2.70 (brs, 5H), 1.08 (s, 6H); MS (ESI) m/z 394 (M⁺ + H).

Örnek 9: Bileşik 617 sentezi

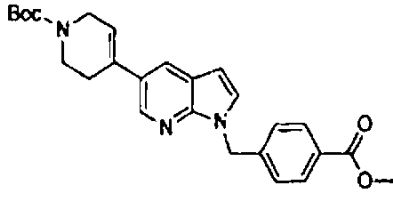
Adım 1: Metil 4-((5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 2-2) sentezi



Formülün (2-1) bileşiği (5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin) (6.00 g, 30.45 mmol), metil 4-(bromometil)benzoat(7.67 g, 33.49 mmol) ve potasyum hidroksit (2.05 g, 36.5 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (100 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır, akabinde N,N-dimetilformamid düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Akabinde katı, etil asetat ile filtrelenmiştir ve tekrar su ile filtrelenmiştir, böylelikle sarı katı olarak formülün (2-2) istenen bileşiği (10.0 g, %95) elde edilmiştir.

Adım 2: Sentezi tert-bütül 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin -1(2H)-karkoksilat(bileşik 5-1)

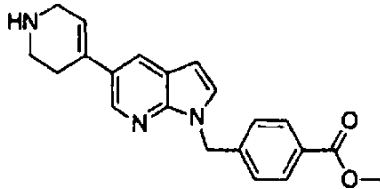
(bileşik 5-1)



Adım 1'de hazırlanan formülün (2-2) bileşiği (1.00 g, 2.89 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-bütoksikarbonil-4-boronik asit pinakol ester (1.03 g, 3.33 mmol), sodyum karbonat (0.614 g, 5.794 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.24 g, 0.29 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 10 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı katı olarak formülün (5-1) istenen bileşiğini (0.72 g, 55%) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %100) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: Metil 4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 5-2) sentezi

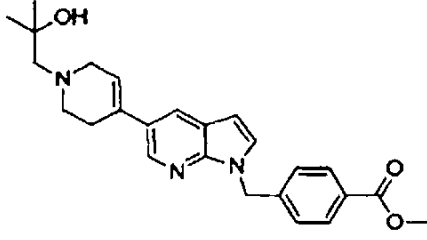
(formül 5-2)



Adım 2'de hazırlanan formülün (5-1) (0.72 g, 1.61 mmol) bileşiği ve dioksan içindeki 4M hidroklorik asit solüsyonu (4.02 mL, 16.09 mmol), oda sıcaklığında 1,4-dioksan (30 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır ve su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Aköz katman toplanmıştır ve doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenerek nötralize edilmiştir ve oluşturulan katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak formülün (5-2) istenen bileşiğini (0.25 g, %45) sağlamak üzere kurutulmuştur.

Adım 4: Metil 4-((5-(1-(2-hidroksi-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 5-3) sentezi

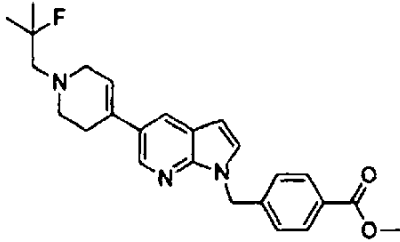
(formül 5-3)



Adım 3'te hazırlanan formülün (5-2) bileşiği (0.390 g, 1.123 mmol), izobütilen oksit
 5 (1.012 mL, 11.23 mmol) ve potasyum karbonat (1.55 g, 11.23 mmol), etanol (5 mL)
 içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 110°C'de 10 dakika ısıtılmıştır, akabinde
 oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil
 asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır,
 anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre
 10 edilmiştir. Konsantre, sarı katı olarak formülün (5-3) istenen bileşiğini (0.25 g, %53)
 sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila
 %50) ile saflaştırılmıştır.

**Adım 5: Metil 4-((5-(1-(2-floro-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-
 15 pirolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(bileşik 5-4) sentezi**

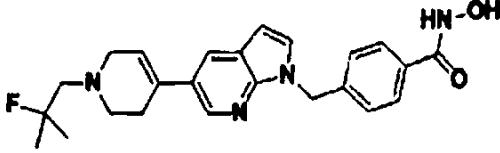
(bileşik 5-4)



Adım 4'te hazırlanan formülün (5-3) bileşiği (0.130 g, 0.31 mmol) ve DAST
 20 ((dietilamino)sülfür triflorid) (0.049 mL, 0.37 mmol), oda sıcaklığında diklorometan (10
 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde
 reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır.
 Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile
 kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı
 25 olarak formülün (5-4) istenen bileşiğini (0.03 g, %23) sağlamak üzere kolon
 kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile
 saflaştırılmıştır.

Adım 6: 4-((5-(1-(2-floro-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 617) sentezi

(bileşik 617)



5

Adım 5'te hazırlanan formülün (5-4) bileşiği (0.03 g, 0.071 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.025 g, 0.36 mmol), potasyum hidroksit (0.04 g, 0.71 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.091 mL, 1.42 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde metanol reaksiyon solüsyonundan düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu katı oluşturmak üzere kalıntıya eklenmiştir. Katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (617) (0.025 g, %88) sağlamak üzere kurutulmuştur.

15

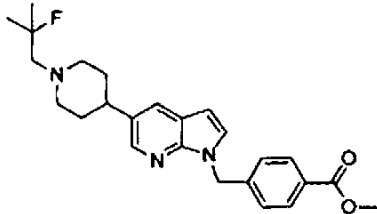
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.99 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.60 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.48 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.14 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.36-3.35 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.77 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 2.54-2.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 423.1 (M⁺ + H).

Örnek 10: Bileşik 618 sentezi

20

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(2-floro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 5-5) sentezi

(formül 5-5)

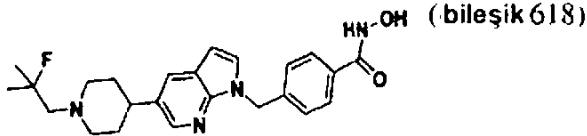


25

Örnek 9'un adım 5'inde hazırlanan formülün (5-4) bileşiği (0.06 g, 0.14 mmol), metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve akabinde buna Pd/C (0.006 g) eklenmiştir ve reaksiyon karışımının üzerine bir hidrojen balonu yerleştirilmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 12 saat

kariştırılmıştır. Akabinde Pd/C filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır, bu şekilde sarı katı olarak formülün (5-5) istenen bileşiği (0.040 g, %66) elde edilmiştir.

Adım 2: 4-((5-(1-(2-floro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 618) sentezi

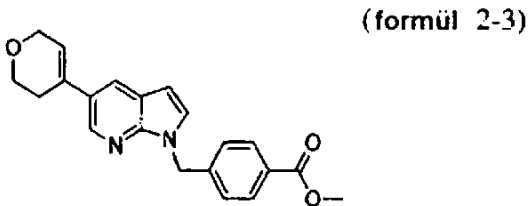


Adım 1'de hazırlanan formülün (5-5) bileşiği (0.04 g, 0.095 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.033 g, 0.47 mmol), potasyum hidroksit (0.053 g, 0.95 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.12 mL, 1.89 mmol) solüsyonu metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat kariştırılmıştır. Akabinde metanol reaksiyon karişımından düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Akabinde doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu kalıntıya eklenmiştir ve oluşturulan katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (618) (0.023 g, %57) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 11.0 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.50 (s, 2H), 3.02 (d, 2H, J = 11.4 Hz), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ESI) m/z 425.2 (M^+ + H).

Örnek 11: Bileşik 629 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 2-3) sentezi

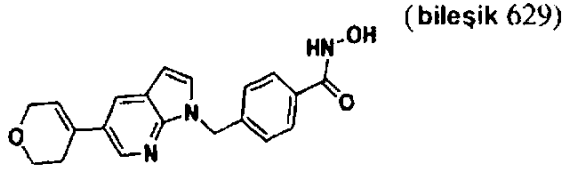


Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat, 0.500 g, 1.448 mmol), 3,6-dihidro-2H-piran-4-boronik asit pinakol ester (0.35 g, 1.67

mmol), sodyum karbonat (0.307 g, 2.897 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.118 g, 0.145 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 10 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır.

5 Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.4 g, %79) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %100) ile saflaştırılmıştır.

10 **Adım 2: 4-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 629) sentezi**



15 Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.10 g, 0.29 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.10 g, 1.44 mmol), potasyum hidroksit (0.16 g, 2.87 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.37 mL, 5.74 mmol) solüsyonu, aynı sıcaklıkta metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu reaksiyon karışımına eklenmiştir ve

20 çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (629) (0.03 g, %30) sağlamak üzere kurutulmuştur.

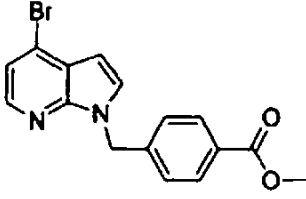
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.25 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.24 (d, 2H, J = 2.6 Hz), 3.85 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.51-2.50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 350.2 (M⁺ + H).

25

Örnek 12: Bileşik 630 sentezi

30 **Adım 1: Metil 4-((4-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-2) sentezi**

(formül 1-2)

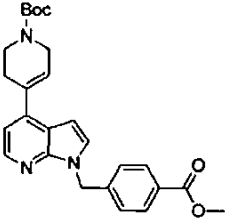


Formülün (1-1) bileşiği (4-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin) (3.00 g, 15.2 mmol), metil 4-(bromometil)benzoat(3.84 g, 16.75 mmol) ve potasyum hidroksit (1.03 g, 18.27 mmol),
 5 oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (100 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (3.89 g, %74)
 10 sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %15) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Tert-bütıl 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)-5,6-dihidropiridin -1(2H)-karboksilat(formül 4-1) sentezi

15

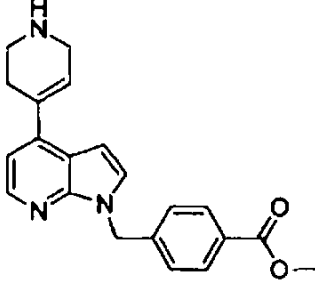
(formül 4-1)



Adım 1'de hazırlanan formülün (1-2) bileşiği (0.86 g, 2.49 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-bütoksikarbonil-4-boronik asit pinakol ester (0.89 g, 2.87 mmol), sodyum karbonat (0.53 g, 4.98 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.21 g, 0.25 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır,
 20 akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Aköz katman uzaklaştırılmıştır ve kalıntı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (4-1)
 25 istenen bileşiğini (0.970 g, %87) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: Metil 4-((4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 4-2) sentezi

(formül 4-2)



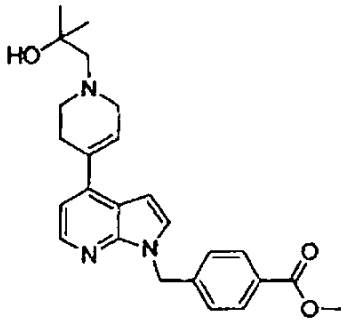
5

Adım 2’de hazırlanan formülün (4-1) bileşiği (0.8 g, 1.788 mmol) ve dioksan içindeki 4M hidroklorik asit solüsyonu (0.447 mL, 1.788 mmol), oda sıcaklığında 1,4-dioksan (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır, akabinde reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Akabinde aköz katman toplanmıştır ve buna doymuş sodyum hidrojen karbonat eklenmiştir. Çöken katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak formülün (4-2) (0.62 g, %100) istenen bileşiğini sağlamak üzere kurutulmuştur.

15

Adım 4: Metil 4-((4-(1-(2-hidroksi-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 4-3) sentezi

(formül 4-3)

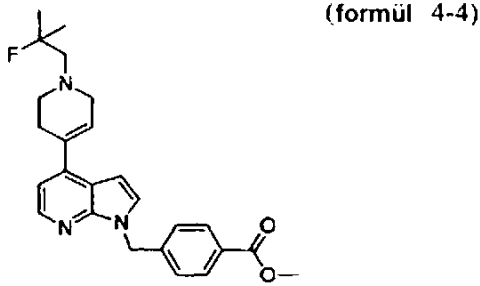


20

Adım 3’te hazırlanan formülün (4-2) bileşiği (0.21 g, 0.61 mmol), izobütilen oksit (0.55 mL, 6.045 mmol) ve potasyum karbonat (0.84 g, 6.05 mmol), etanol (2 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 110°C’de 10 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir.

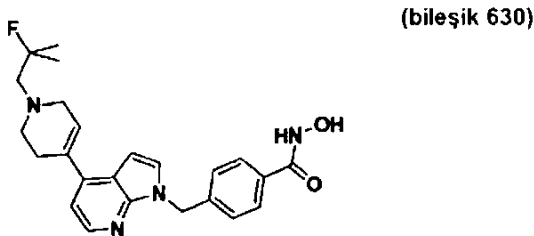
Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (4-3) istenen bileşiğini (0.25 g, %99) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat/hekzan = %30 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

5 **Adım 5: Metil 4-((4-(1-(2-floro-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 4-4) sentezi**



- 10 Adım 4'te hazırlanan formülün (4-3) bileşiği (0.25 g, 0.59 mmol) ve DAST ((dietilamino)sülfür triflorid) (0.094 mL, 0.72 mmol), oda sıcaklığında diklorometan (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile
- 15 kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (4-4) istenen bileşiğini (0.04 g, %16) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %20) ile saflaştırılmıştır.

20 **Adım 6: 4-((4-(1-(2-floro-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 630) sentezi**



- Adım 5'te hazırlanan formülün (4-4) bileşiği (0.04 g, 0.095 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.033 g, 0.474 mmol), potasyum hidroksit (0.053 g, 0.95 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.122 mL, 1.898 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol
- 25

(10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu, katı oluşturmak üzere reaksiyon karışımına eklenmiştir. Çöken katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak istenen bileşiği (630) (0.03 g, %75) sağlamak üzere kurutulmuştur.

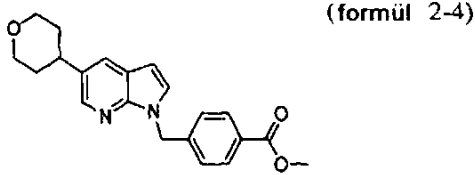
- 5 ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 7.65 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.05 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 6.70 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.39 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.29 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz), 2.79 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz), 2.63 (s, 2H), 2.60 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 423.2 (*M*⁺ + H).

10

Örnek 13: Bileşik 635 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 2-4) sentezi

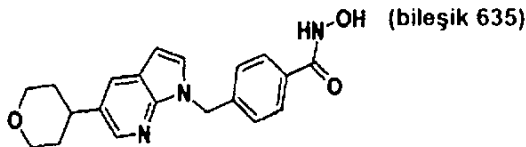
15



- Formülün (2-3) bileşiği (metil 4-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.29 mmol), metanol (10 mL) içine eklenmiştir ve buna Pd/C (0.005 g) eklenmiştir. Akabinde karışım üzerine bir hidrojen balonu yerleştirilmiştir, akabinde oda sıcaklığında 6 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, katıyı uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (2-4) istenen bileşiğini (0.04 g, %40) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.
- 20
- 25

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 635) sentezi

30

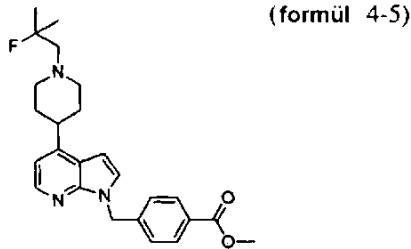


Adım 1'de hazırlanan formülün (2-4) bileşiği (0.04 g, 0.114 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.04 g, 0.571 mmol), potasyum hidroklorid (0.064 g, 1.142 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.147 mL, 2.283 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, metanolü uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve akabinde buna doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (635) (0.037 g, %92) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.62 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 6.47 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 5.48 (s, 2H), 3.97 (d, 2H, *J* = 10.7 Hz), 3.46 (t, 2H, *J* = 11.0 Hz), 2.93-2.85 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 352.1 (M⁺ + H).

Örnek 14: Bileşik 636 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 4-5) sentezi

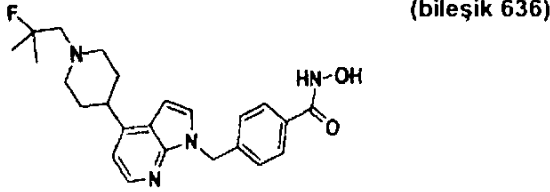


Örnek 12'nin adım 5'inde hazırlanan formülün (4-4) bileşiği (metil 4-((4-(1-(2-floro-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat)

(0.040 g, 0.095 mmol), oda sıcaklığında metanol (10 mL) içine eklenmiştir, buna Pd/C (0.005 g) eklenmiştir ve karışım üzerine bir hidrojen balonu yerleştirilmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı, Pd/C'yi uzaklaştırmak üzere selit ile filtrelenmiştir. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (4-5) istenen bileşiğini (0.038

g, %95) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %20) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((4-(1-(2-floro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 636) sentezi

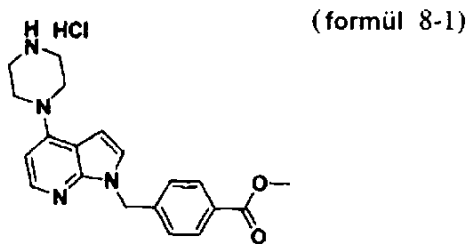


Adım 1'de hazırlanan formülün (4-5) bileşiği (0.038 g, 0.090 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.031 g, 0.449 mmol), potasyum hidroksit (0.025 g, 0.449 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.115 mL, 1.794 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı, metanolü uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve buna doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (636) (0.037 g, %97) sağlamak üzere filtrelenmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.03 (d, 2H, J = 11.5 Hz), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 425.2 (M⁺ + H).

Örnek 15: Bileşik 642 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid (formül 8-1) sentezi

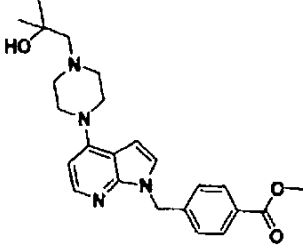


Formülün (7-2) bileşiği (tert-bütül 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-karboksilat) (2.1 g, 4.66 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve bu karışıma dioksan içindeki 4M hidroklorik asit solüsyonu (1.39 mL, 5.59 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Çöken katı
5 filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak formülün (8-1) (1.75 g, %97) istenen bileşiğini sağlamak üzere kurutulmuştur.

Adım 2: 4-((4-(4-(2-hidroksi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 8-2) sentezi

10

(formül 8-2)

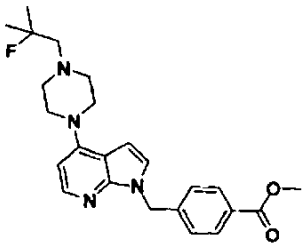


Adım 1'de hazırlanan formülün (8-1) bileşiği (0.80 g, 2.07 mmol), 2,2-dimetiloksiran (0.75 g, 10.34 mmol) ve potasyum karbonat (0.57 g, 4.14 mmol), metanol (8 mL) içine
15 eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında
20 konsantre edilmiştir. Elde edilen formülün (8-2) bileşiği ek saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır (0.85 g, %97, sarı sıvı).

Adım 3: Metil 4-((4-(4-(2-floro-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 8-3) sentezi

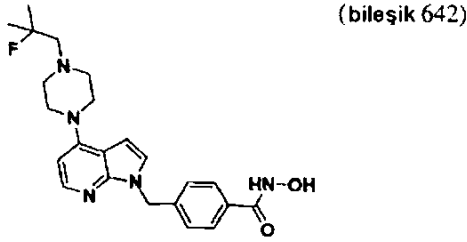
25

(formül 8-3)



Adım 2'de hazırlanan formülün (8-2) bileşiği (0.54 g, 1.28 mmol), 0°C'de metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyona DAST (0.27 g, 1.66 mmol) eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (8-3) istenen bileşiğini (0.52 g, %96) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 40 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila 30%) ile saflaştırılmıştır.

Adım 4: 4-((4-(4-(2-floro-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 642) sentezi

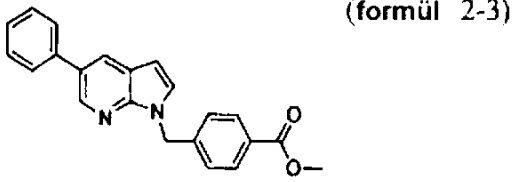


Adım 3'te hazırlanan formülün (8-3) bileşiği (0.75 g, 1.77 mmol), oda sıcaklığında tetrahidrofuran (2 mL) / metanol (8 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.50 g, 8.83 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (1.17 g, 17.67 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, ile anhidroz magnezyum sülfat kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (642) (0.65 g, 87%) sağlamak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.92 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 5.39 (s, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.42 (s, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 426.2 (M⁺ + H).

Örnek 16: Bileşik 645 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-fenil-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 2-3) sentezi

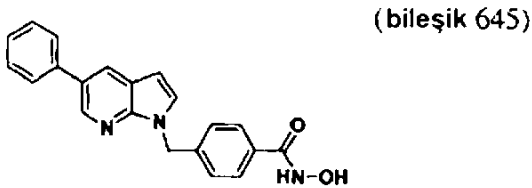


5

Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.300 g, 0.869 mmol), fenilboronik asit (0.127 g, 1.043 mmol), sodyum karbonat (0.184 g, 1.738 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.071 g, 0.087 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.19 g, %64) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %15) ile saflaştırılmıştır.

15

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-fenil-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 645) sentezi



20

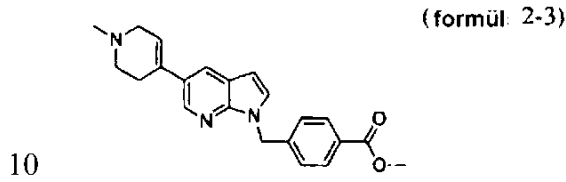
Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.050 g, 0.146 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.051 g, 0.730 mmol), potasyum hidroksit (0.041 g, 0.730 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.188 mL, 2.921 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetonitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (645) (0.049 g, 98%) elde edilmiştir.

25

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.57 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.28 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.74-7.68 (m, 5H), 7.49 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.62 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.58 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 344.1 (*M*⁺ + H).

5 **Örnek 17: Bileşik 647 sentezi**

Adım 1: Metil 4-((5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil) benzoat(formül 2-3) sentezi

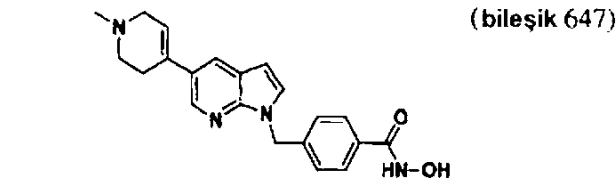


Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.300 g, 0.869 mmol), 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-boronik asit (0.233 g, 1.043 mmol), sodyum karbonat (0.184 g, 1.738 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.071 g, 0.087 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL)/su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.153 g, %49) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / diklorometan = %5 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

15

20

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 647) sentezi



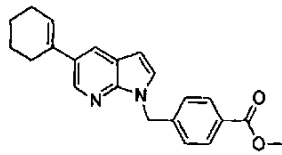
adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.05 g, 0.138 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.048 g, 0.692 mmol), potasyum hidroksit (0.039 g, 0.692 mmol) ve

ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.178 mL, 2.767 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve karışım solüsyonu aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetonitril/%0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (647) (0.042 g, %84) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 8.25 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.76 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.41 (brs, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.64 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz), 3.96-2.80 (m, 6H), 2.84 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 363.1 (*M*⁺ + H).

Örnek 18: Bileşik 648 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(sikloheks-1-en-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 2-3) sentezi

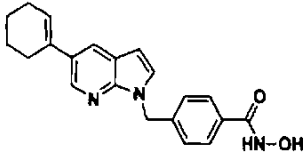


(formül 2-3)

Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.3 g, 0.869 mmol), siklohekzenilboronik asit (0.217 g, 1.043 mmol), sodyum karbonat (0.184 g, 1.74 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.071 g, 0.087 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.187 g, %62) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(sikloheks-1-en-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 648) sentezi

(bileşik 648)



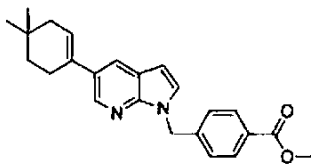
Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.050 g, 0.144 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.05 g, 0.72 mmol), potasyum hidroksit (0.04 g, 0.722 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.19 mL, 2.89 mmol) solüsyonu oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetronitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (648) (0.034 g, %68) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.04 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.54 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.15 (t, 1H, *J* = 3.9 Hz), 5.54 (s, 2H), 4.43 (brs, 1H), 2.44 (d, 2H, *J* = 1.9 Hz), 2.20 (dd, 2H, *J* = 6.1, 2.3 Hz), 1.77-1.61 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 348.1 (*M*⁺ + H).

Örnek 19: Bileşik 649 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(4,4-dimetilsikloheks-1-en-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 2-3) sentezi

(formül 2-3)



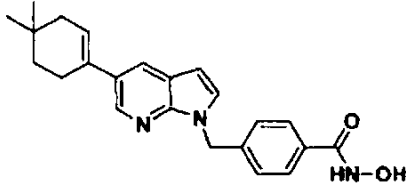
Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.300 g, 0.869 mmol), 4,4-dimetilsikloheks-1-enilboronik asit (0.246 g, 1.043 mmol), sodyum karbonat (0.184 g, 1.738 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.071 g, 0.087 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlemeye yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.195 g, %60) sağlamak üzere kolon

kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %15) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(4,4-dimetilheks-1-en-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 649) sentezi

5

(bileşik 649)



Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.050 g, 0.134 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.046 g, 0.67 mmol), potasyum hidroksit (0.037 g, 0.67 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.17 mL, 2.67 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetonitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (649) (0.015 g, %30) elde edilmiştir.

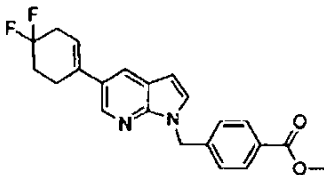
^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.04 (d, $J = 2.1$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.52 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 6.09 (t, 1H, $J = 3.9$ Hz), 5.53 (s, 2H), 4.03 (brs, 1H), 2.47-2.46 (m, 2H), 2.00 (d, 2H, $J = 1.9$ Hz), 1.51 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 0.96 (s, 6H); MS (ESI) m/z 376.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Örnek 20: Bileşik 650 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(4,4-diflorosikloheks-1-en-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 2-3) sentezi

25

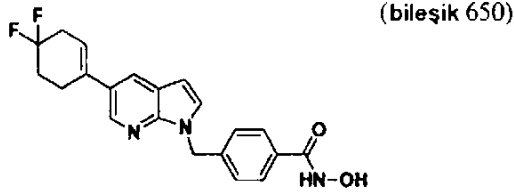
(formül 2-3)



Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.300 g, 0.869 mmol), 4,4-diflorosikloheks-1-enilboronik asit (0.25 g, 1.04 mmol), sodyum karbonat (0.184 g, 1.738 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.071 g, 0.087 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.20 g, %60) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %15) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(4,4-diflorosikloheks-1-en-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hydr oksibenzamid (bileşik 650) sentezi

15



Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.050 g, 0.131 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.045 g, 0.654 mmol), potasyum hidroksit (0.037 g, 0.654 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.168 mL, 2.615 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve karışım, aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetonitril / 0.1% TFA aqueous solution = from 5% to 70%) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (650) (0.03 g, %60) elde edilmiştir.

25

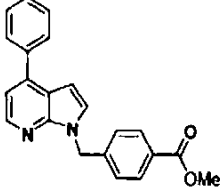
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.02 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.00 (brs, 1H), 2.79-2.72 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H); MS (ESI) m/z 384.1 (M⁺ + H).

30

Örnek 21: Bileşik 656 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-fenil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-3) sentezi

(formül 1-3)



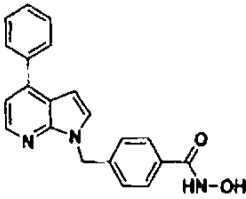
5

Formülün (1-2) bileşiği (metil 4-((4-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.3 g, 0.869 mmol), fenilboronik asit (0.127 g, 1.043 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.057 g, 0.087 mmol) ve sodyum karbonat (0.184 g, 1.738 mmol), 1,2-dimetoksietan (8 mL) / su (2 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir. Doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu filtrata eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (1-3) istenen bileşiğini (0.22 g, 74%) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

15

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-fenil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 656) sentezi

(bileşik 656)



20

Adım 1'de hazırlanan formülün (1-3) bileşiği (0.22 g, 0.64 mmol), potasyum hidroksit (0.36 g, 6.42 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.83 mL, 12.85 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (656) (0.048 g, %22) sağlamak üzere kurutulmuştur.

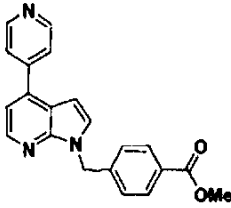
25

^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.56 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 3H), 6.67 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.53 (s, 2H); MS (ESI) m/z 344.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

5 Örnek 22: Bileşik 657 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(piridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-3) sentezi

(formül 1-3)



10

Formülün (1-2) bileşiği (metil 4-((4-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.30 g, 0.87 mmol), piridin-4-ilboronik asit (0.13 g, 1.043 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.057 g, 0.087 mmol) ve sodyum karbonat (0.18 g, 1.74 mmol), 1,2-dimetoksietan (8 mL) / su (2 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C 'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu filtrata eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlemeye yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kırmızı sıvı olarak formülün (1-3) istenen bileşiğini (0.24 g, %80) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır.

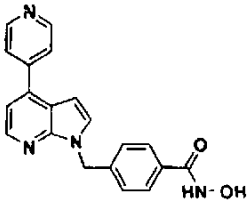
15

20

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(piridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 657) sentezi

25

(bileşik 657)

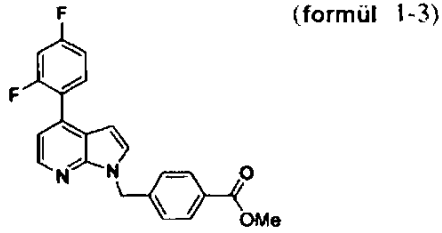


Adım 1'de hazırlanan formülün (1-3) bileşiği (0.24 g, 0.69 mmol), potasyum hidroksit (0.39 g, 6.99 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.89 mL, 13.98 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve karışım, aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (30 mL) solüsyonu konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çökelti filtrelenmiştir ve sarı katı olarak istenen bileşiği (657) (0.228 g, %95) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 8.39 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.77-7.83 (m, 3H), 7.69 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.59 (s, 2H); MS (ESI) m/z 345.1 (M⁺ + H).

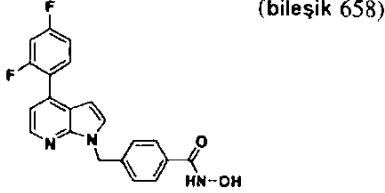
Örnek 23: Bileşik 658 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(2,4-diflorofenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-3) sentezi



Formülün (1-2) bileşiği (metil 4-((4-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.300 g, 0.869 mmol), 2,4-difloroboronik asit (0.16 g, 1.04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.057 g, 0.087 mmol) ve sodyum karbonat (0.18 g, 1.74 mmol), 1,2-dimetoksietan (4 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığında soğutulmuştur. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu filtrata eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kırmızı sıvı olarak formülün (1-3) istenen bileşiğini (0.31 g, %94) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %5 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((4-(2,4-diflorofenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 658) sentezi



5

Formülün (1-3) bileşiği (0.30 g, 0.79 mmol) adım 1'de hazırlanan, potasyum hidroksit (0.45 g, 7.93 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (1.019 mL, 15.857 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Doymuş sodyum hidrojen karbonat (30 mL) aköz solüsyonu konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (658) (0.3 g, %100) sağlamak üzere kurutulmuştur.

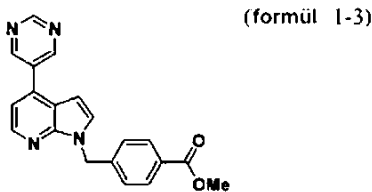
¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 8.35 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 4H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.10-7.20 (m, 1H), 6.40-6.41 (m, 1H), 5.53 (s, 2H); MS (ESI) m/z 380.1 (M⁺ + H).

15

Örnek 24: Bileşik 659 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(pirimidin-5-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-3) sentezi

20

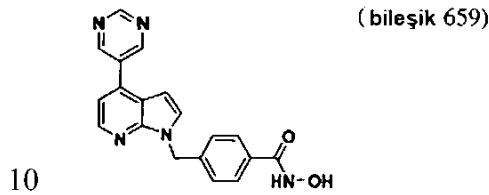


Formülün (1-2) bileşiği (metil 4-((4-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.30 g, 0.87 mmol), pirimidin-5-ilboronik asit (0.13 g, 1.043 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.057 g, 0.087 mmol) ve sodyum karbonat (0.18 g, 1.74 mmol), 1,2-dimetoksietan (4 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrata su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile

25

özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kırmızı katı olarak formülün (1-3) istenen bileşiğini (0.15 g, %50) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(pirimidin-5-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 659) sentezi



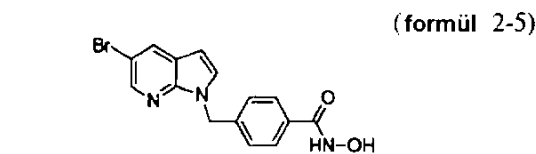
Adım 1'de hazırlanan formülün (1-3) bileşiği (0.15 g, 0.44 mmol), potasyum hidroksit (0.24 g, 4.36 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.56 mL, 8.712 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon solüsyonu düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (30 mL) solüsyonu konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve kahverengi katı olarak istenen bileşiği (659) (0.13 g, %87) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 7.83-7.84 (m, 1H), 7.68 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 4.7 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.77-6.78 (m, 1H), 5.59 (s, 2H); MS (ESI) m/z 346.1 (M⁺ + H).

Örnek 25: Bileşik 685 sentezi

25

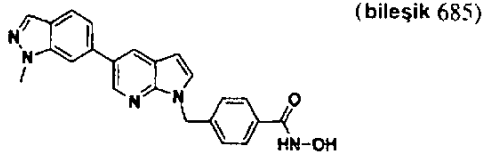
Adım 1: 4-((5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (formül 2-5) sentezi



30

Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (1.36 g, 3.56 mmol), hidroksilamin hidroklorid (1.23 g, 17.78 mmol), potasyum hidroksit (0.99 g, 17.78 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (4.57 mL, 71.13 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (50 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı, metanolü uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir, buna doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak formülün (2-5) istenen bileşiğini (1.2 g, %97) sağlamak üzere kurutulmuştur.

10 **Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 685) sentezi**

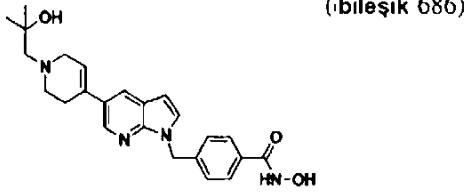


15 Adım 1'de hazırlanan formülün (2-5) bileşiği (0.100 g, 0.29 mmol), 1-metil-1H-indazol-6-boronic asit (0.061 g, 0.34 mmol), sodyum karbonat (0.067 g, 0.64 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.024 g, 0.029 mmol), oda sıcaklığında 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonuna su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik bir filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetonitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (685) (0.003 g, %3) elde edilmiştir.

25 ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.82 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.74 (s, 2H), 4.17 (s, 3H); MS (ESI) m/z 398.1 (M⁺ + H).

30 **Örnek 26: Bileşik 686 sentezi**

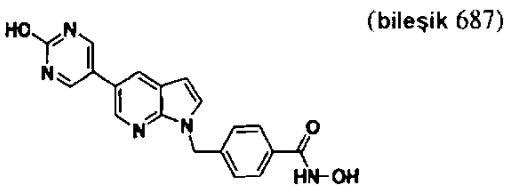
(N-hidroksi-4-((5-(1-(2-hidroksi-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid)



- Örnek 9'un adım 4'ünde hazırlanan formülün (5-3) bileşiği (metil 4-((5-(1-(2-hidroksi-2-
5 metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat)
(0.100 g, 0.238 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.083 g, 1.19 mmol), potasyum
hidroksit (0.067 g, 1.19 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.31 mL, 4.77
mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı
sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir,
10 akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile
yıkamıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında
konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetonitril / %0.1
TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır,
böylelikle sarı sıvı olarak istenen bileşik (686) (0.009 g, %9) elde edilmiştir.
- 15 ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.67 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.75
(dd, 1H, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 8.3, 2.3 Hz), 6.90
(d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.24-3.92 (m, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H),
3.37 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 1.42 (s, 6H); MS (ESI) m/z 421.2 (M⁺ + H).

20 **Örnek 27: Bileşik 687 sentezi**

(N-hidroksi-4-((5-(2-hidroksipirimidin-5-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid)



25

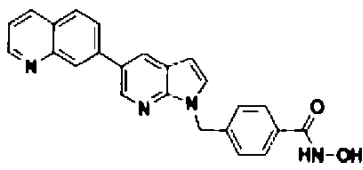
Örnek 25'in adım 1'inde hazırlanan formülün (2-5) bileşiği (4-((5-bromo-1H-pirol[2,3-
b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid) (0.100 g, 0.29 mmol), (2-metoksipiridin-5-
il)boronik asit (0.053 g, 0.347 mmol), sodyum karbonat (0.067 g, 0.64 mmol) ve

Pd(dppf)Cl₂ (0.024 g, 0.029 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetonitril / 0.1% TFA aqueous solution = from 5% to 70%) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (687) (0.015 g, %14) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 2H), 8.57 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.35 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.63 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.58 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 362.1 (M⁺ + H).

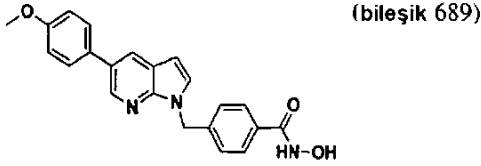
Örnek 28: Bileşik 688 sentezi

15 (N-hidroksi-4-((5-(kinolin-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid)



Örnek 25'in adım 1'inde hazırlanan formülün (2-5) bileşiği (4-((5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid, 0.10 g, 0.29 mmol), kinolin-7-ilboronik asit (0.06 g, 0.35 mmol), sodyum karbonat (0.067 g, 0.64 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.024 g, 0.029 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik bir filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, (Waters, C18, asetonitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik 688 (0.042 g, %37) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 9.07 (dd, 1H, *J* = 4.8, 1.4 Hz), 9.02 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.54 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.40 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.31 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.06 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.73 (d, 2H, *J* = 3.4 Hz), 5.69 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 395.1 (M⁺ + H).

Örnek 29: Bileşik 689 sentezi**(N-hidroksi-4-((5-(4-metoksifenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid)**

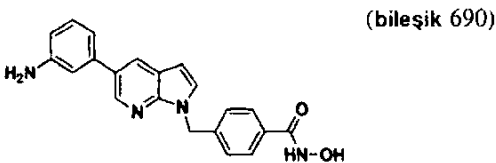
5

Örnek 25'in adım 1'inde hazırlanan formülün (2-5) bileşiği (4-((5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid, 0.100 g, 0.289 mmol), 4-metoksifenilboronik asit (0.053 g, 0.35 mmol), sodyum karbonat (0.067 g, 0.64 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.024 g, 0.029 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga 10 ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon 15 kromatografisi (Waters, C18, asetronitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle mavi katı olarak istenen bileşik (689) (0.051 g, %47) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.71-7.64 (m, 5H), 7.29 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 20 5.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS (ESI) m/z 374.1 (M⁺ + H).

Örnek 30: Bileşik 690 sentezi**(4-((5-(3-aminofenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid)**

25



Örnek 25'in adım 1'inde hazırlanan formülün (2-5) bileşiği (4-((5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid) (0.100 g, 0.289 mmol), 3-aminofenilboronik asit 30 (0.047 g, 0.35 mmol), sodyum karbonat (0.067 g, 0.636 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.024 g,

0.029 mmol), 1,2-dietoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile

5 filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetonitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (690) (0.05 g, %48) elde edilmiştir.

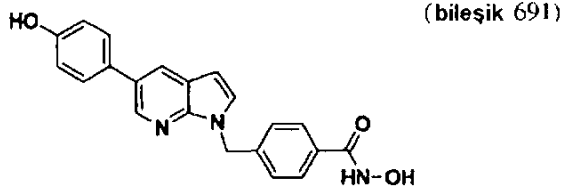
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79-7.68 (m, 5H), 7.61 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 6.65 (s, 1H), 5.59 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 359.1 (*M*⁺ + H).

10

Örnek 31: Bileşik 691 sentezi

(N-hidroksi-4-((5-(4-hidroksifenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid)

15



Örnek 25'in adım 1'inde hazırlanan formülün (2-5) bileşiği (4-((5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid) (0.10 g, 0.29 mmol), 4-hidroksifenilboronik asit

20 (0.048 g, 0.35 mmol), sodyum karbonat (0.067 g, 0.64 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.024 g, 0.029 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile

25 filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetonitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle sarı katı olarak istenen bileşik (691) (0.02 g, %19) elde edilmiştir.

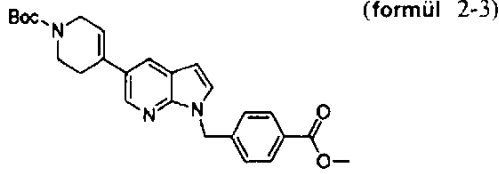
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.17 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.57 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.56 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 360.1 (*M*⁺ + H).

30

Örnek 32: Bileşik 692 sentezi

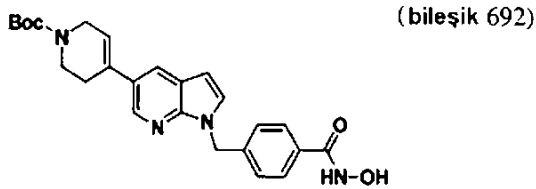
Adım 1: Tert-bütül 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin -1(2H)-karboksilat(formül 2-3) sentezi

5



Örnek 9'un adım 1'inde hazırlanan formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (3.5 g, 10.14 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-bütoksikarbonil-4-boronik asit pinakol ester (3.61 g, 11.660 mmol), sodyum karbonat (2.15 g, 20.28 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.83 g, 1.01 mmol), 1,2-dimetoksietan (40 mL) / su (10 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (4.04 g, %89) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 40 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Tert-bütül 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat(bileşik 692) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.500 g, 1.117 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.388 g, 5.586 mmol), potasyum hidroksit (0.313 g, 5.586 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (1.436 mL, 22.345 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (20 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı, metanolü uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında

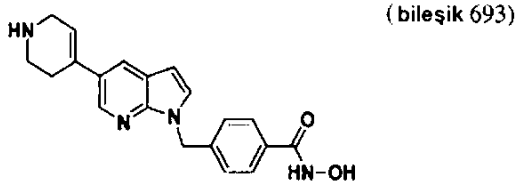
konsantre edilmiştir ve buna aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (692) (0.44 g, %88) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.64 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.51 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.14 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.57 (t, 2H, *J* = 5.2 Hz), 2.53 (t, 2H, *J* = 2.4 Hz), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 449.2 (M⁺ + H).

Örnek 33: Bileşik 693 sentezi

10

(N-hidroksi-4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid)



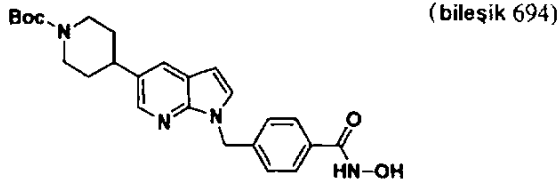
15

Örnek 9'un adım 3'ünde hazırlanan formülün (5-2) bileşiği (6-1) (metil 4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.200 g, 0.576 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.200 g, 2.878 mmol), potasyum hidroksit (0.162 g, 2.878 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.740 mL, 11.514 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı, metanolü uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve buna aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir. Çöken katı filtrelenmiştir ve soluk turuncu katı olarak istenen bileşiği (693) (0.17 g, %85) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.97 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.62 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.50 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 6.18 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.93 (t, 2H, *J* = 2.6 Hz), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 349.1 (M⁺ + H).

Örnek 34: Bileşik 694 (tert-bütül 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)piperidin-1-karboksilat) sentezi

30

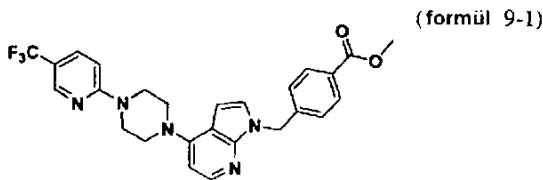


Örnek 9'un adım 2'sinde hazırlanan formülün (5-1) bileşiği (2-4) (tert-bütül 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)piperidin-1-karboksilat) (0.100 g, 0.223 mmol), oda sıcaklığında metanol (10 mL) / THF (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / diklorometan = %5 ila %10) ile saflaştırılmıştır ve akabinde dondurularak kurutulmuştur, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (694) (0.058 g, %58) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.46 (d, 2H, J = 3.4 Hz), 5.50 (s, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 2H), 1.80-1.52 (m, 5H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 451.2 (M⁺ + H).

Örnek 35: Bileşik 700 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(4-(5-(triflorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 9-1) sentezi

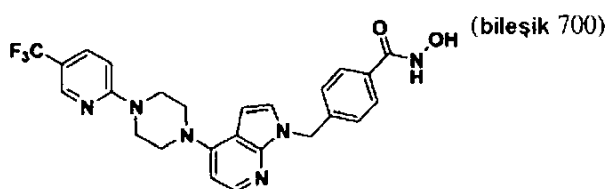


Formülün (8-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.10 g, 0.26 mmol), 2-kloro-5-(triflorometil)piridin (0.06 g, 0.31 mmol) ve potasyum karbonat (0.05 g, 0.34 mmol), 80°C'de N,N-dimetilformamid (2 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Akabinde doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu reaksiyon karışımına eklenmiştir, akabinde

etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (9-1) istenen bileşiğini (0.08 g, %62) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(4-(5-(triflorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 700) sentezi

10



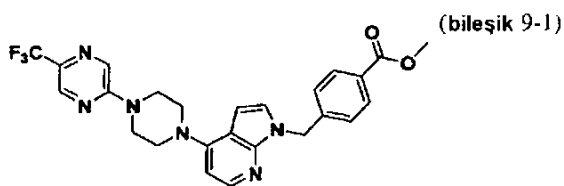
Adım 1'de hazırlanan formülün (9-1) bileşiği (0.08 g, 0.15 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.04 g, 0.76 mmol) ve ağırlıkça %50 hidroksilamin (0.05 g, 1.51 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu konsantreye eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (1 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (700) (0.02 g, %29) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 5.46 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.64 (m, 4H); MS (ESI) m/z 426.2 (M⁺ + H).

Örnek 36: Bileşik 701 sentezi

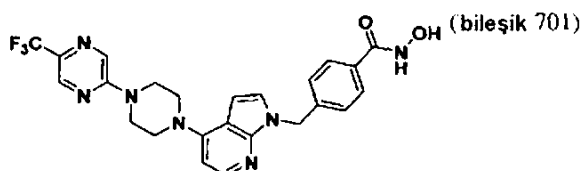
30

Adım 1: Metil 4-((4-(4-(5-(triflorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (bileşik 9-1) sentezi



Formülün (8-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.10 g, 0.26 mmol), 2-kloro-5-(triflorometil)pirazin (0.06 g, 0.31 mmol) ve potasyum karbonat (0.05 g, 0.34 mmol), 80°C'de N,N-dimetilformamid (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (9-1) istenen bileşiğini (0.1 g, %74) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(4-(5-(triflorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 701) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (9-1) bileşiği (0.09 g, 0.18 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.05 g, 0.91 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.06 g, 1.81 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (2 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (701) (0.03 g, %27) sağlamak üzere kurutulmuştur.

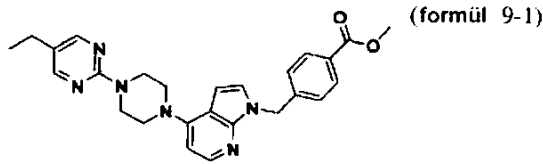
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz), 7.66 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.46 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.20 (m, 2H), 6.65 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.51 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 5.47 (s, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.58 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 498.1 (*M*⁺ + H).

5

Örnek 37: Bileşik 702 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(4-(5-etilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil) benzoat(formül 9-1) sentezi

10



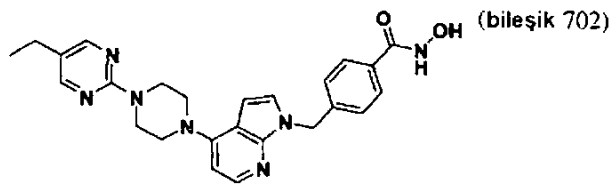
Formülün (8-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.10 g, 0.26 mmol), 2-kloro-5-etilpirimidin (0.04 g, 0.31 mmol) ve potasyum karbonat (0.05 g, 0.34 mmol), 80°C'de N,N-dimetilformamid (2 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (9-1) istenen bileşiğini (0.09 g, %72) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

15

20

Adım 2: 4-((4-(4-(5-etilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 702) sentezi

25



Adım 1'de hazırlanan formülün (9-1) bileşiği (0.09 g, 0.19 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum

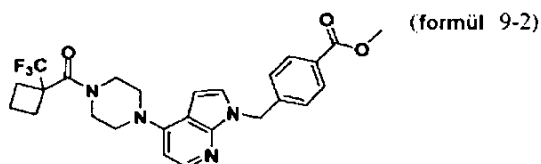
30

hidroksit (0.05 g, 0.93 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.06 g, 1.86 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (2 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (703) (0.07 g, %82) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.00 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.45 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.23 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 6.64 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.51 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 5.47 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 1.14 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz); MS (ESI) *m/z* 458.2 (M⁺ + H).

15 **Örnek 38: Bileşik 703 sentezi**

Adım 1: Metil 4-((4-(4-(1-(triflorometil)siklobütankarbonil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 9-2) sentezi

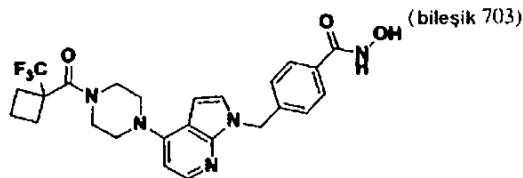


20

1-(triflorometil)siklobütankarboksilik asit (0.09 g, 0.52 mmol), EDC (0.10 g, 0.52 mmol), HOBT (0.07 g, 0.52 mmol) ve DIPEA (0.10 g, 0.78 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (2 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona formülün (8-1) bileşiği(metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.10 g, 0.26 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 8 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (9-2) istenen bileşiğini (0.09 g, %70) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

30

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(4-(1-(triflorometil)siklobütankarbonil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 703) sentezi



5

Adım 1'de hazırlanan formülün (9-2) bileşiği (0.08 g, 0.16 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.05 g, 0.80 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.05 g, 1.60 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (2 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır.

Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (703) (0.07 g, %81) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.46 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.62 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.49 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz), 5.47 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 502.1 (*M*⁺ + H).

Örnek 39: Bileşik 704 sentezi

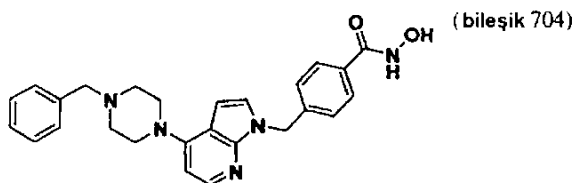
Adım 1: Metil 4-((4-(4-benzilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 9-3) sentezi

Formülün (8-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.10 g, 0.26 mmol) ve DIPEA (0.07 mL, 0.39 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (4 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona benzaldehit (0.06 g, 0.52 mmol) ve asetik asit (0.03 mL, 0.52 mmol) eklenmiştir, akabinde 10 dakika karıştırılmıştır. Akabinde aynı sıcaklıkta 8 saat karıştırılan karıştırılmış solüsyona

NaBH₃CN (0.02 g, 0.31 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (9-3) istenen bileşiğini (0.08 g, %70) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Sentezi 4-((4-(4-benzilpiperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 704)

10



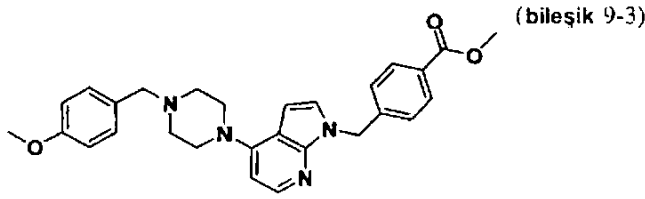
Adım 1'de hazırlanan formülün (9-3) bileşiği (0.07 g, 0.160 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.05 g, 0.79 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.05 g, 1.59 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (2 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Akabinde çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (704) (0.05 g, %71) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.35 (d, 4H, J = 4.4 Hz), 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.56 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442.1 (M⁺ + H).

30

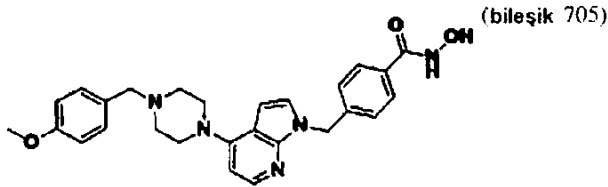
Örnek 40: Bileşik 705 sentezi

Adım 1: metil 4-((4-(4-(4-metoksibenzil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (bileşik 9-3) sentezi



Formülün (8-1) bileşiği (0.06 g, 0.16 mmol) ve DIPEA (0.02 g, 0.19 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (4 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona 4-
 5 metoksibenzamid (0.04 g, 0.31 mmol) ve asetik asit (0.02 g, 0.31 mmol) eklenmiştir, akabinde 10 dakika karıştırılmıştır. Karıştırılmış solüsyona NaCNBH₃ (0.01 g, 0.19 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 8 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile
 10 kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (9-3) istenen bileşiğini (0.07 g, %89) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(4-(4-metoksibenzil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-benzamid (bileşik 705) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (9-3) bileşiği (0.06 g, 0.13 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.04 g, 0.64 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.04 g, 1.28 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat
 25 ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (2 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Akabinde çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (705) (0.03 g, %49) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.24 (m, 4H), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.55 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 6.45 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.52 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 472.2 (M⁺ + H).

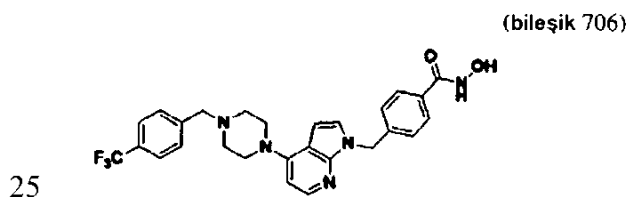
5

Örnek 41: Bileşik 706 sentezi

Sep 1: 4-((4-(4-(4-(triflorometil)benzil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 9-3) sentezi

- 10 Formülün (8-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.06 g, 0.16 mmol) ve DIPEA (0.02 g, 0.19 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (4 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona 4-(triflorometil)benzaldehit (0.05 g, 0.31 mmol) ve asetik asit (0.02 g, 0.31 mmol) eklenmiştir, akabinde 10 dakika karıştırılmıştır. Karıştırılmış solüsyona NaCNBH₃ (0.01
- 15 g, 0.19 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 8 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (9-3) istenen bileşiğini (0.06 g, %74) sağlamak üzere kolon
- 20 kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %70) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(4-(4-(triflorometil)benzil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 706) sentezi



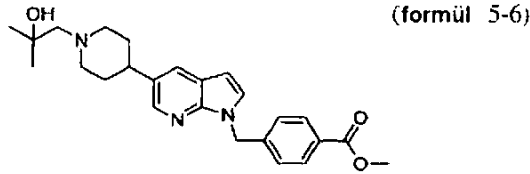
- Adım 1'de hazırlanan formülün (9-3) bileşiği (0.05 g, 0.10 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.03 g, 0.49 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.03 g, 0.98 mmol)
- 30 solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat

ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (2 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (706) (0.04 g, %80) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.55 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.47 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.43 (m, 4H), 2.58 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 510.2 (*M*⁺ + H).

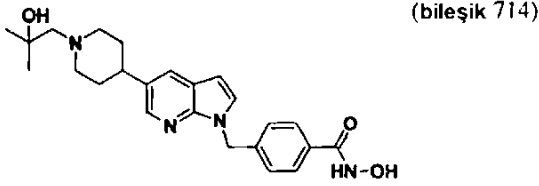
Örnek 42: Bileşik 714 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(2-hidroksi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 5-6) sentezi



Örnek 9'un adım 4'ünde hazırlanan formülün (5-3) bileşiği (metil 4-((5-(1-(2-hidroksi-2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.40 g, 0.95 mmol), oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözölmüştür. Bu solüsyona Pd/C (0.02 g) eklenmiştir ve solüsyon üzerine hidrojen balonu yerleştirilmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı katı olarak formülün (5-6) istenen bileşiğini (0.350 g, 87%) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(2-hidroksi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin -1-il)metil)benzamid (bileşik 714) sentezi

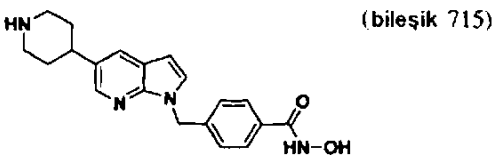


Adım 1'de hazırlanan formülün (5-6) bileşiği (0.13 g, 0.31 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.11 g, 1.54 mmol), potasyum hidroksit (0.087 g, 1.54 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.396 mL, 6.17 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetronitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (714) (0.015 g, %12) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.47 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.38-2.24 (m, 4H), 1.89-1.65 (m, 4H), 1.12 (s, 6H); MS (ESI) m/z 423.2 (M⁺ + H).

Örnek 43: Bileşik 715 sentezi

(N-hidroksi-4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid)



Örnek 33'te hazırlanan formülün (6-5) bileşiği (N-hidroksi-4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid) (0.100 g, 0.287 mmol), oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetronitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (715) (0.085 g, %85) elde edilmiştir.

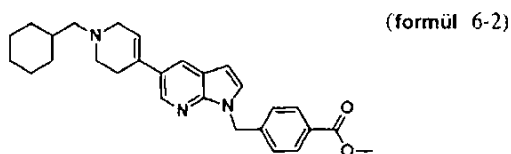
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.81 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.67 (dd, 2H, *J* = 18.0, 9.7 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.46 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.49 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 3H), 1.74-1.55 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 351.1 (*M*⁺ + H).

5

Örnek 44: Bileşik 721 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(sikloheksilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 6-2) sentezi

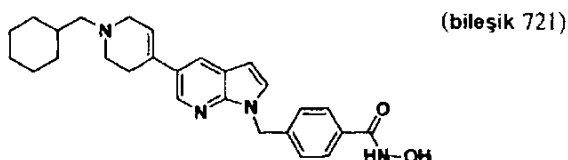
10



Formülün (6-1) bileşiği (metil 4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.288 mmol), (bromometil)sikloheksan (0.044 mL, 0.317 mmol) ve Cs₂ CO₃ (0.113 g, 0.345 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde çözülmüştür ve karışım aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman, doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (6-2) istenen bileşiğini (0.061 g, 4%8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(1-(sikloheksilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 721) sentezi

25



Adım 1'de hazırlanan formülün (6-2) bileşiği (0.050 g, 0.113 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.039 g, 0.56 mmol), potasyum hidroksit (0.032 g, 0.564 mmol) ve

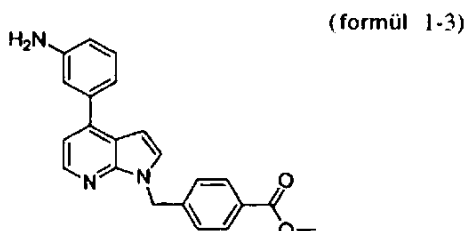
30

ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.15 mL, 2.25 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kolon kromatografisi (Waters, C18, asetonitril / %0.1 TFA aköz solüsyonu = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır ve TFA uzaklaştırılmıştır, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (721) (0.012 g, %24) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.06 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.43 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.57 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.15 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 2.69 (s, 2H), 2.36 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.90 (d, 2H, *J* = 14.0 Hz), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.38-1.22 (m, 4H), 1.03-1.00 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 445.2 (M⁺ + H).

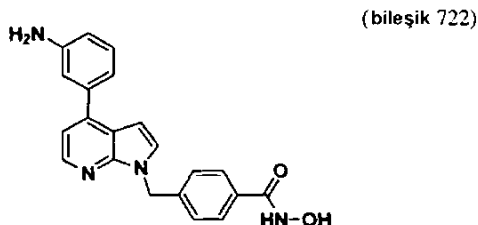
15 **Örnek 45: Bileşik 722 sentezi**

Adım 1: Metil 4-((4-(3-aminofenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-3) sentezi



Formülün (1-2) (0.200 g, 0.523 mmol) bileşiği, 3-aminofenilboronik asit (0.086 g, 0.628 mmol), sodyum karbonat (0.122 g, 1.151 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.043 g, 0.052 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 10 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (1-3) istenen bileşiğini (0.12 g, 64%) sağlamak üzere kolon kromatografisi(SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((4-(3-aminofenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 722) sentezi



5

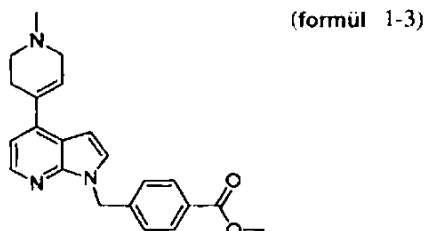
Adım 1'de hazırlanan formülün (1-3) bileşiği (0.12 g, 0.336 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.117 g, 1.679 mmol), potasyum hidroksit (0.094 g, 1.679 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.432 mL, 6.715 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır.

- 10 Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre karıştırılmıştır ve çöken katı filtrelenmiştir ve kahverengi katı olarak istenen bileşiği (722) (0.110 g, %91) sağlamak üzere kurutulmuştur.
- 15 ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.79-7.66 (m, 3H), 7.24 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.67 (d, 2H, J = 3.5 Hz), 5.54 (s, 2H), 5.28 (s, 2H); MS (ESI) m/z 359.1 (M⁺ + H).

Örnek 46: Bileşik 723 sentezi

20

Adım 1: Metil 4-((4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil) benzoat(formül 1-3) sentezi

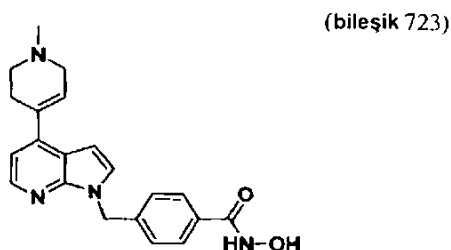


25

Formülün (1-2) bileşiği (metil 4-((4-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.2 g, 0.523 mmol), 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-boronik asit pinakol ester (0.140 g, 0.63 mmol), sodyum karbonat (0.122 g, 1.151 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.043 g, 0.052

mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 10 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kahverengi katı olarak formülün (1-3) istenen bileşiğini (0.1 g, %53) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / diklorometan = %5 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 723) sentezi

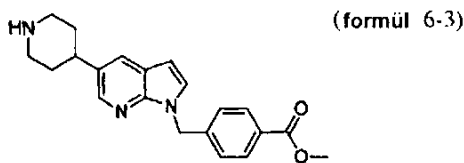


Adım 1'de hazırlanan formülün (1-3) bileşiği (0.10 g, 0.28 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.096 g, 1.38 mmol), potasyum hidroksit (0.078 g, 1.38 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.36 mL, 5.53 mmol) solüsyonu oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Çöken katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak istenen bileşiği (723) (0.021 g, %21) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.68-7.64 (m, 3H), 7.21 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.38 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.61-2.31 (m, 7H); MS (ESI) m/z 363.1 (M⁺ + H).

Örnek 47: Bileşik 724 sentezi

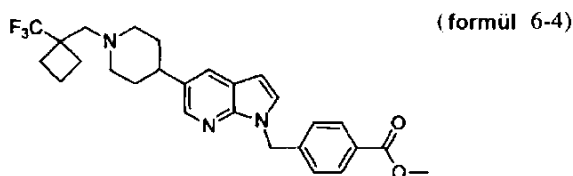
Adım 1: Metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 6-3) sentezi



Formülün (6-1) bileşiği (metil 4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (1.85 g, 5.33 mmol), oda sıcaklığında metanol (50 mL) içinde
5 çözülmüştür. Solüsyona Pd/C (0.02 g) eklenmiştir ve solüsyon üzerine hidrojen balonu yerleştirilmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, Pd/C'yi uzaklaştırmak üzere selit pedi ile filtrelenmiştir ve kalıntı, sarı sıvı olarak formülün (6-3) istenen bileşiğini (1.5 g, %81) sağlamak üzere kurutulmuştur.

10

Adım 2: metil 4-((5-(1-((1-(triflorometil)siklobütil)metil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 6-4) sentezi



15

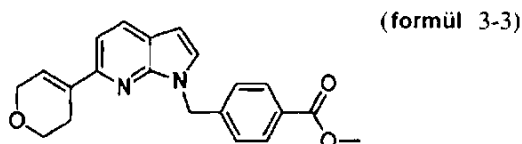
Adım 1'de hazırlanan formülün (6-3) bileşiği (0.2 g, 0.57 mmol), (1-(triflorometil)siklobütil)metil 4-metilbenzen sülfonat (0.212 g, 0.69 mmol) ve sezyum karbonat (0.205 g, 0.63 mmol), N,N-dimetilformamid (10 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 24 saat ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına
20 soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (6-4) istenen bileşiğini (0.021 g, %8) sağlamak üzere kolon kromatografisi
25 (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((5-(1-((1-(triflorometil)siklobütil)metil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 724) sentezi

Formülün (3-1) bileşiği (6-kloro-1H-pirol[2,3-b]piridin) (1.0 g, 6.55 mmol), metil 4-(bromometil)benzoat (1.65 g, 7.21 mmol) ve sodyum hidrit (%60.00, 0.315 g, 7.87 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (50 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, formülün (3-2) istenen bileşiğini (1.25 g, 63% beyaz katı olarak) sağlamak

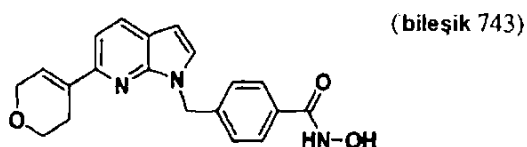
üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 40 g kartuş; etil asetat / hekzan = %5 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 3-3) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (3-2) bileşiği (0.5 g, 1.66 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaboran (0.402 g, 1.91 mmol), sodyum karbonat (0.35 g, 3.33 mmol) ve $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.14 g, 0.16 mmol), 1,2-dimetoksietan (10 mL) / su (5 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C 'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (3-3) istenen bileşiğini (0.46 g, %79) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %20) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: 4-((6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 743) sentezi



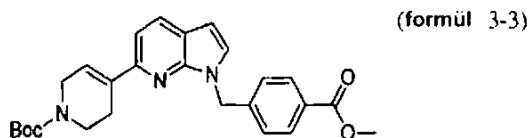
Adım 2'de hazırlanan formülün (3-3) bileşiği (0.150 g, 0.431 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.15 g, 2.15 mmol), potasyum hidroksit (0.12 g, 2.153 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.55 mL, 8.61 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su (20 mL) ve sodyum hidrojen karbonat (10 mL) eklenmiştir, akabinde

kariştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (743) (0.03 g, %20) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.74 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.50 (s, 2H), 4.28 (d, 2H, J = 2.6 Hz), 3.85 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.64 (s, 2H); MS (ESI) m/z 350.1 (M⁺ + H).

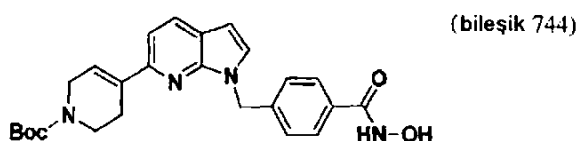
Örnek 49: Bileşik 744 sentezi

Adım 1: Tert-bütıl 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin -1(2H)-karboksilat(formül 3-3) sentezi



- 15 Formülün (3-2) bileşiği (metil 4-((6-kloro-1H-pirolol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.50 g, 1.66 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-bütoksikarbonil-4-boronik asit pinakol ester (0.59 g, 1.91 mmol), sodyum karbonat (0.352 g, 3.32 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.136 g, 0.166 mmol), 1,2-dimetoksietan (10 mL) / su (5 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur.
- 20 Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karişımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (3-3) istenen bileşiğini (0.55 g, %74) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %20) ile saflaştırılmıştır.
- 25

Adım 2: Tert-bütıl 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat(bileşik 744) sentezi



30

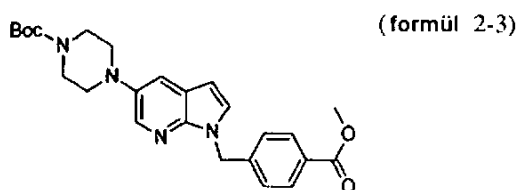
Adım 1'de hazırlanan formülün (3-3) bileşiği (0.100 g, 0.223 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.078 g, 1.117 mmol), potasyum hidroksit (0.063 g, 1.117 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.29 mL, 4.47 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır.

- 5 Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (744) (0.088 g, %88) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.67 (s, 1H), 6.48 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.48 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.57-3.56 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.1 (M⁺ + H).

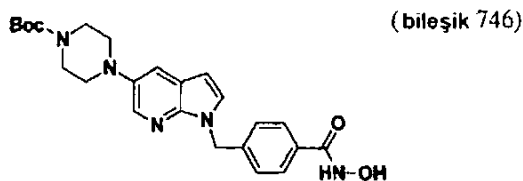
Örnek 50: Bileşik 746 sentezi

- 15 **Adım 1: Tert-bütil 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-il)piperazin-1-karboksilat(formül 2-3) sentezi**



- 20 Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.50 g, 1.45 mmol), 1-(tert-bütoksikarbonil)piperazin (0.325 g, 1.74 mmol), Pd(dppf)Cl₂ ([1,1-bis(difenilfosfino)ferrosen]dikloropaladyum (II)) (0.074 g, 0.15 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.17 g, 1.74 mmol), 120°C'de toluen (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur.
- 25 Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.28 g, 43%) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g
- 30 kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: tert-bütil 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)piperazin-1-karboksilat (bileşik 746) sentezi



5

Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.100 g, 0.22 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.077 g, 1.11 mmol), potasyum hidroksit (0.062 g, 1.110 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.285 mL, 4.44 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır.

10 Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su (20 mL) ve sodyum hidrojen karbonat (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, hekzan ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (746) (0.084 g, %84) elde edilmiştir.

15 ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.58-7.55 (m, 2 H), 7.22 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.46 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.03 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 452.2 (M⁺ + H).

Örnek 51: Bileşik 757 sentezi

20

Adım 1: Metil 4-((4-kloro-1H-pirol[3,2-c]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 11-2) sentezi

Formülün (11-1) bileşiği (4-kloro-1H-pirol[3,2-c]piridin) (0.300 g, 1.966 mmol), metil 4-(bromoetil)benzoat(0.495 g, 2.163 mmol) ve potasyum hidroksit (0.132 g, 2.359 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su (20 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Akabinde çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve

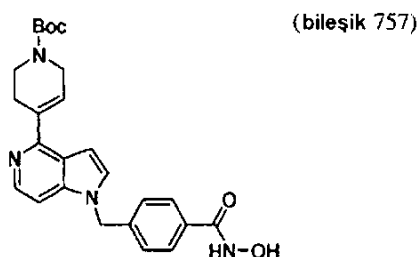
25 kurutulmuştur, böylelikle beyaz katı olarak formülün (11-2) istenen bileşiği (0.497 g, %84.2) elde edilmiştir.

30

Adım 2: Tert-bütıl 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[3,2-c]piridin-4-il)-5,6-dihidropiridin -1(2H)-karboksilat(formül 11-3) sentezi

Adım 1'de hazırlanan formülün (11-2) bileşiğı (0.100 g, 0.333 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-butylkarbonil-4-boronik asit pinakol ester (0.118 g, 0.382 mmol), Na₂CO₃ (0.070 g, 0.665 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.027 g, 0.033 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 10 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığında soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kahverengi yağ olarak formülün (11-3) istenen bileşiğini (0.050 g, %33.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: Tert-bütıl 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirololo[3,2-c]piridin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat(bileşik 757) sentezi



Adım 2'de hazırlanan formülün (11-3) bileşiğı (0.050 g, 0.112 mmol), NH₂OH (0.039 g, 0.559 mmol), potasyum hidroksit (0.031 g, 0.559 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.144 mL, 2.234 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve kahverengi katı olarak istenen bileşiğı (757) (0.004 g, %8.0) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.85 (d, 1H, J =

3.0 Hz), 6.54 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.2 (M⁺ + H).

Örnek 52: Bileşik 758 sentezi

5

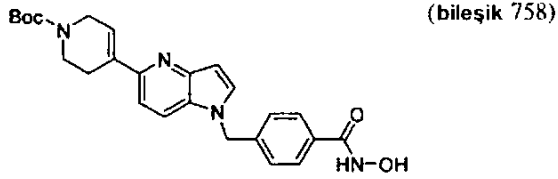
Adım 1: Metil 4-((5-kloro-1H-pirololo[3,2-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 11-2) sentezi

Formülün (11-1) bileşiği (5-kloro-1H-pirololo[3,2-b]piridin) (0.300 g, 1.966 mmol), metil 4-(bromometil)benzoat(0.495 g, 2.163 mmol) ve potasyum hidroksit (0.132 g, 2.359 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su (20 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken aktı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (0.488 g, %82.7) sağlamak üzere kurutulmuştur.

Adım 2: Tert-bütül 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[3,2-b]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin -1(2H)-karboksilat(formül 11-3) sentezi

Adım 1’de hazırlanan formülün (11-2) bileşiği (0.100 g, 0.333 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-bütoksikarbonil-4-boronik asit pinakol ester (0.118 g, 0.382 mmol), Na₂CO₃ (0.070 g, 0.665 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.027 g, 0.033 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C’de 10 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (11-3) istenen bileşiğini (0.050 g, %33.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: Tert-bütül 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirololo[3,2-b]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat(bileşik 758) sentezi

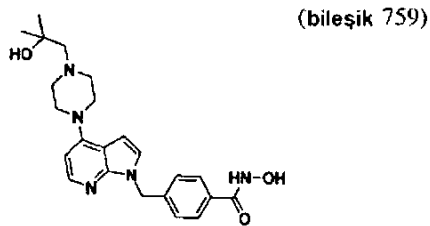


Adım 2'de hazırlanan formülün (11-3) bileşiği (0.050 g, 0.112 mmol), NH_2OH (0.039 g, 0.559 mmol), potasyum hidroksit (0.031 g, 0.559 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.144 mL, 2.234 mmol) solüsyonu oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (758) (0.021 g, %41.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.52 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Örnek 53: Bileşik 759 sentezi

(N-hidroksi-4-((4-(4-(2-hidroksi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid)



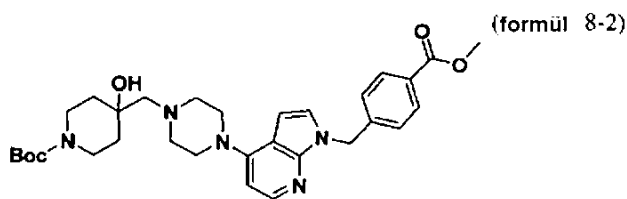
Formülün (8-2) bileşiği (metil 4-((4-(4-(2-hidroksi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.10 g, 0.24 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.07 g, 1.18 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.08 g, 2.36 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş

aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (1 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (759) (0.07 g, %69) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CH₃OD) δ 7.93 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.15 (m, 3H), 6.55 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 5.44 (s, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.84 (m, 4H), 2.44 (s, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.20 (s, 6H); MS (ESI) m/z 424.2 (M⁺ + H).

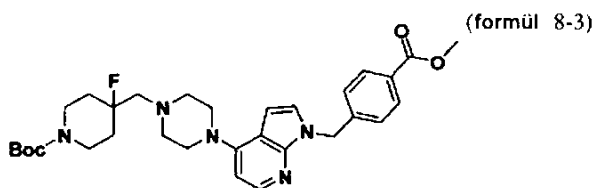
Örnek 54: Bileşik 760 sentezi

Adım 1: Tert-bütil 4-hidroksi-4-((4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-karboksilat(formül 8-2) sentezi



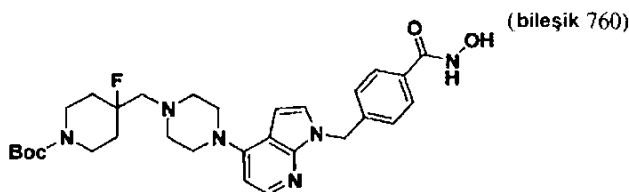
Formülün (8-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.12 g, 0.31 mmol), tert-bütil 1-oksa-6-azaspiro[2,5]oktan-6-karboksilat(0.20 g, 0.93 mmol) ve potasyum karbonat (0.09 g, 0.62 mmol), etanol (6 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ürün, ek saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır (0.17 g, %97, sarı yağ).

Adım 2: Tert-bütil 4-floro-4-((4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)piperazi n-1-il)metil)piperidin-1-karboksilat(formül 8-3) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (8-2) bileşiği (0.16 g, 0.28 mmol), 0°C'de diklorometan (6 mL) içinde çözülmüştür, Bu solüsyona (dietilamino)sülfür triflorid (0.06 g, 0.37 mmol) eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 5 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ürün ek saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır (0.15 g, %93, sarı yağ).

Adım 3: Tert-bütül 4-floro-4-((4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-karboksilat(bileşik 760) sentezi



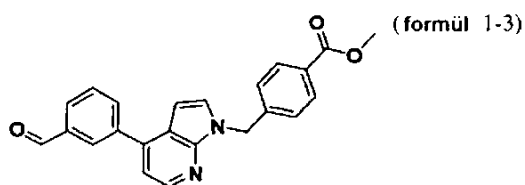
Adım 2'de hazırlanan formülün (8-3) bileşiği (0.14 g, 0.25 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.07 g, 1.24 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.08 g, 2.47 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (1 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (760) (0.11 g, %78) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CH₃OD) δ 7.96 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.19 (m, 3H), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 5.47 (s, 2H), 3.89-3.85 (m,

2H), 3.50 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.27 (s, 9H); MS (ESI) m/z 567.2 ($M^+ + H$).

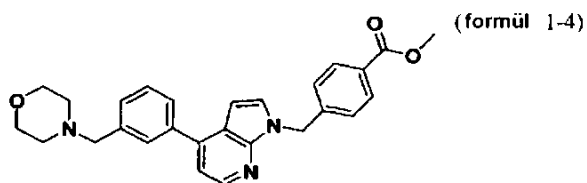
Örnek 55: Bileşik 761 sentezi

5 Adım 1: Metil 4-((4-(3-formilfenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-3) sentezi



- 10 Formülün (1-2) bileşiği (0.30 g, 0.87 mmol), 3-formilfenilboronik asit (0.15 g, 1.04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.07 g, 0.09 mmol) ve sodyum karbonat (0.18 g, 1.74 mmol), dimetoksietan (9 mL) / su (3 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 15 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve doymuş aköz
- 15 sodyum karbonat solüsyonu filtrata eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (0.25 g, %77) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %30) ile
- 20 saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((4-(3-(mopholinometil)fenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-4) sentezi



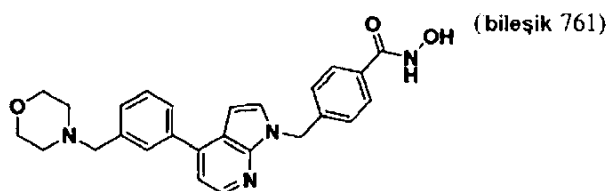
25

- Adım 1'de hazırlanan formülün (1-3) bileşiği (0.07 g, 0.19 mmol) ve morfolin (0.02 g, 0.19 mmol), oda sıcaklığında diklorometan (2 mL) içinde çözülmüştür ve buna asetik asit (0.02 g, 0.38 mmol) eklenmiştir, akabinde 10 dakika karıştırılmıştır. Karıştırılmış
- 30 solüsyona NaBH₃CN (0.01 g, 0.23 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 8 saat

karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (0.05 g, %65) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((4-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 761) sentezi

10



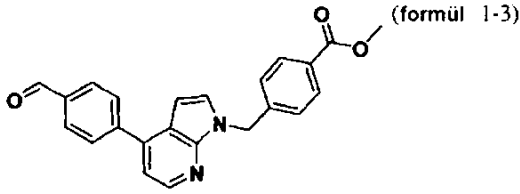
Adım 2'de hazırlanan formülün (1-4) bileşiği (0.05 g, 0.11 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.03 g, 0.56 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.04 g, 1.13 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (1 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (761) (0.04 g, %89) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, CH_3OD) δ 8.31 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 5.61 (s, 2H), 3.73 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz), 3.63 (s, 2H), 2.53 (m, 4H); MS (ESI) m/z 443.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Örnek 56: Bileşik 762 sentezi

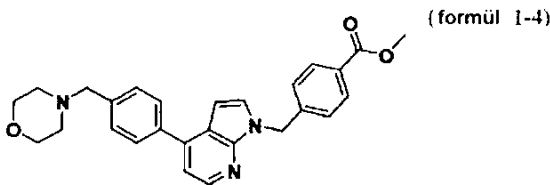
30

Adım 1: Metil 4-((4-(4-formilfenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-3) sentezi



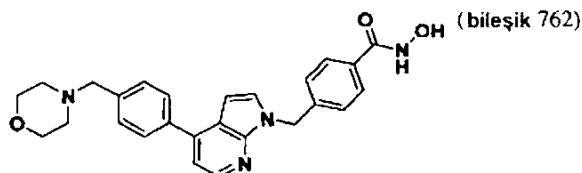
Formülün (1-2) bileşiği (metil 4-((4-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.30 g, 0.87 mmol), 4-formilfenilboronik asit (0.15 g, 1.04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.07 g, 0.09 mmol) ve sodyum karbonat (0.18 g, 1.74 mmol), dimetoksietan (9 mL) / su (3 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 15 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu filtrata eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (1-3) istenen bileşiğini (0.23 g, %71) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-4) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (1-3) bileşiği (0.07 g, 0.19 mmol) ve morfolin (0.02 g, 0.19 mmol), oda sıcaklığında diklorometan (2 mL) içinde çözülmüştür ve buna asetik asit (0.02 g, 0.38 mmol) eklenmiştir, akabinde 10 dakika karıştırılmıştır. Karıştırılmış solüsyona NaBH₃CN (0.01 g, 0.23 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 8 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (1-4) istenen bileşiğini (0.04 g, %47) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 762) sentezi



5

Adım 2'de hazırlanan formülün (1-4) bileşiği (0.05 g, 0.11 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.03 g, 0.45 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.03 g, 0.91 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (1 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (762) (0.03 g, %79) sağlamak üzere kurutulmuştur.

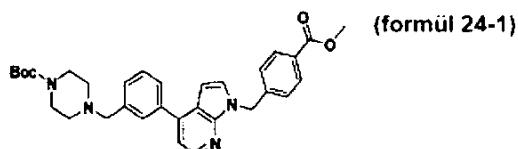
¹H NMR (400 Mhz, CH₃OD) δ 8.32 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.52 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 6.76 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.63 (s, 2H), 3.73 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 3.66 (s, 2H), 2.55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 443.1 (M⁺ + H).

20

Örnek 57: Bileşik 763 sentezi

Adım 1: Tert-bütül 4-(3-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)benzil)piperazin -1-karboksilat(formül 24-1) sentezi

25



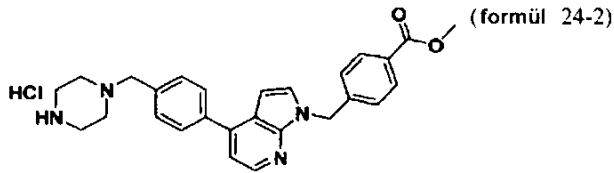
Formülün (1-3) bileşiği 4-((4-(4-formilfenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (0.15 g, 0.41 mmol) ve tert-bütül piperazin-1-karboksilat(0.08 g, 0.41 mmol), oda

30

sıcaklığında diklorometan (6 mL) içinde çözülmüştür ve buna asetik asit (0.05 g, 0.81 mmol) eklenmiştir, akabinde 10 dakika karıştırılmıştır. Karıştırılmış solüsyona NaBH₃CN (0.03 g, 0.49 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 8 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (24-1) istenen bileşiğini (0.11 g, %50) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

10

Adım 2: Metil 4-((4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat hidroklorid (formül 24-2) sentezi

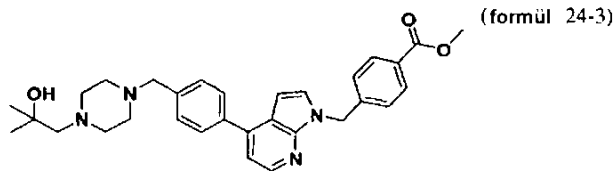


15

Adım 1'de hazırlanan formülün (24-1) bileşiği (0.08 g, 0.15 mmol), oda sıcaklığında diklorometan (2 mL) içinde çözülmüştür ve buna hidroklorik asit (1,4-dioksan içinde 4.00 M solüsyon, 0.04 mL, 0.18 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak formülün (24-2) istenen bileşiğini (0.07 g, %99) sağlamak üzere kurutulmuştur.

20

Adım 3: Metil 4-((4-(4-((4-(2-hidroksi-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 24-3) sentezi



25

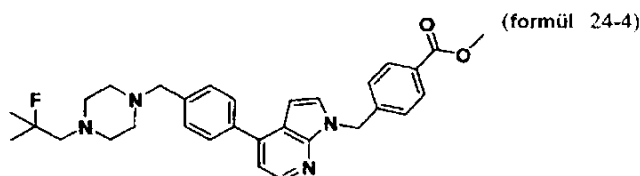
Adım 2'de hazırlanan formülün (24-2) bileşiği (0.09 g, 0.20 mmol), 2,2-dimetiloksiran (0.07 g, 0.99 mmol) ve potasyum karbonat (0.05 g, 0.40 mmol), etanol (8 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı,

30

solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ürün, ek
5 saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır (0.10 g, %97, renksiz yağ).

Adım 4: Metil 4-((4-(4-((4-(2-floro-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 24-4) sentezi

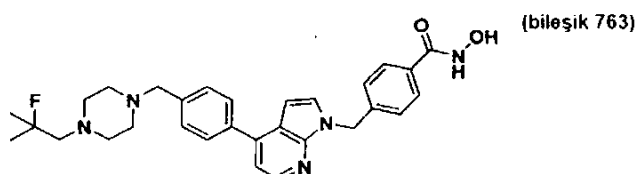
10



Adım 3'te hazırlanan formülün (24-3) bileşiği (0.10 g, 0.19 mmol), 0°C'de metilen klorid (4 mL) içinde çözülmüştür ve buna DAST (0.04 g, 0.25 mmol) eklenmiştir, akabinde
15 oda sıcaklığında 5 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (24-4) istenen bileşiğini
20 (0.06 g, %64) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

Adım 5: 4-((4-(4-((4-(2-floro-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 763) sentezi

25



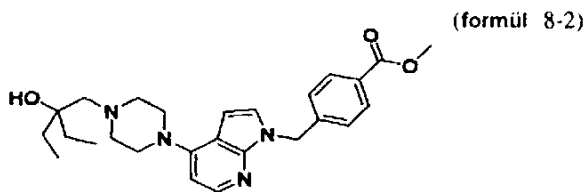
Formülün (24-4) bileşiği (0.06 g, 0.12 mmol), oda sıcaklığında tetrahidrofuran (1 mL) / metanol (3 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.03 g, 0.63
30 mmol) ve aköz hidroksilamin (%50.00, 0.04 g, 1.26 mmol) solüsyonu eklenmiştir,

akabinde aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve istenen bileşiği (763) (0.05 g, %76, beyaz katı) elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen bileşik ek saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır.

¹H NMR (400 Mhz, CH₃OD) δ 8.30 (m, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.59 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 6H), 7.12 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 6.24 (m, 1H), 5.62 (d, 2H, J = 10.6 Hz), 3.50 (d, 2H, J = 13.7 Hz), 2.36-2.31 (m, 6H), 2.22 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 6H); MS (ESI) m/z 516.2 (M⁺ + H).

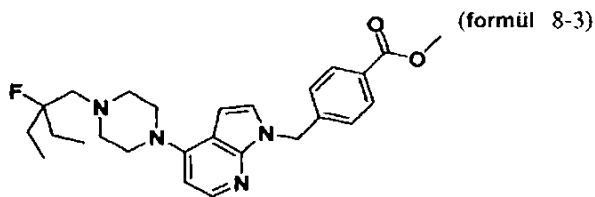
Örnek 58: Bileşik 764 sentezi

Adım 1: metil 4-((4-(4-(2-etil-2-hidroksibütil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 8-2) sentezi



Formülün (8-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.28 g, 0.724 mmol), 2,2-dietiloksiran (0.36 g, 3.62 mmol) ve potasyum karbonat (0.20 g, 1.44 mmol), etanol (8 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ürün ek saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır (0.27 g, %84, sarı yağ).

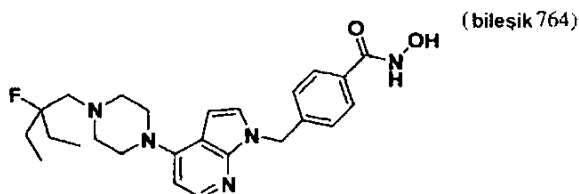
Adım 2: Metil 4-((4-(4-(2-etil-2-florobütil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil) benzoat(formül 8-3) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (8-2) bileşiği (0.25 g, 0.55 mmol), 0°C'de metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve buna DAST (0.11 g, 0.72 mmol) eklenmiştir, akabinde
 5 oda sıcaklığında 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (0.11 g, %43)
 10 sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: 4-((4-(4-(2-etil-2-florobütül)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 764) sentezi

15



Adım 2'de hazırlanan formülün (8-3) bileşiği (0.11 g, 0.24 mmol), oda sıcaklığında tetrahidrofuran (1 mL) / metanol (4 mL) içinde çözülmüştür ve buna potasyum hidroksit
 20 (0.07 g, 1.21 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.16 g, 2.43 mmol) solüsyonu eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonu solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile
 25 yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve istenen bileşiği (764) (0.07 g, %61, beyaz katı) elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen bileşik ek saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır.

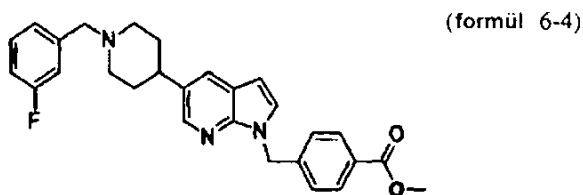
¹H NMR (400 Mhz, CH₃OD) δ 7.98 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.62 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 5.50 (d, 2H, J = 10.7 Hz), 3.54 (t, 4H, J =

4.8 Hz), 2.77 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 2.60 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.80-1.73 (m, 4H), 0.94 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz); MS (ESI) m/z 516.2 ($M^+ + H$).

Örnek 59: Bileşik 781 sentezi

5

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(3-florobenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 6-4) sentezi

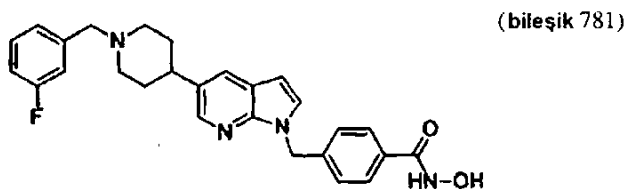


10

Örnek 47'nin adım 1'inde hazırlanan formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 1-(bromometil)-3-florobenzen (0.039 mL, 0.315 mmol) ve sezyum karbonat (0.112 g, 0.343 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (6-4) istenen bileşiğini (0.053 g, %40.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: 4-((5-(1-(3-florobenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 781) sentezi



25

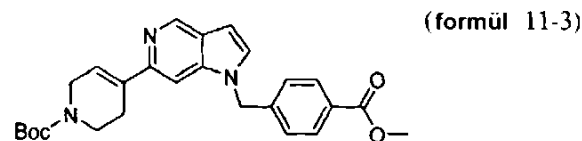
Adım 1'de hazırlanan formülün (6-4) bileşiği (0.050 g, 0.109 mmol), hidroksilamin hidroklorid (0.038 g, 0.546 mmol), potasyum hidroksit (0.031 g, 0.546 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.140 mL, 2.186 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında

metanol (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur, böylelikle beyaz katı olarak istenen bileşik (781) (0.025 g, %49.1) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.60 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 5H), 6.45 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 5.48 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.93 (d, 2H, *J* = 11.4 Hz), 2.56-2.53 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 459.1 (*M*⁺ + H)

Örnek 60: Bileşik 783 sentezi

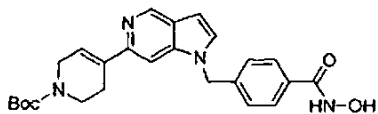
Adım 1: Tert-bütül 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirololo[3,2-c]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat(formül 11-3) sentezi



Formülün (11-2) bileşiği (metil 4-((6-kloro-1H-pirololo[3,2-c]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.333 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-bütoksikarbonil-4-boronik asit pinakol ester (0.118 g, 0.382 mmol), Na₂CO₃ (0.070 g, 0.665 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.027 g, 0.033 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 10 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (11-3) istenen bileşiğini (0.040 g, %26.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Tert-bütül 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirololo[3,2-c]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat(bileşik 783) sentezi

(bileşik 783)

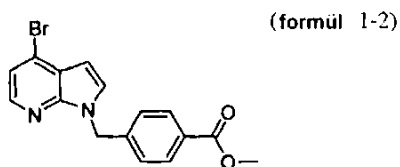


Adım 1'de hazırlanan formülün (11-3) bileşiği (0.050 g, 0.112 mmol), NH₂OH (0.039 g, 0.559 mmol), potasyum hidroksit (0.031 g, 0.559 mmol) ve su içindeki ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.144 mL, 2.234 mmol), oda sıcaklığında metanol (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklemiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (783) (0.010 g, %20.0) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, MeOD-d₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.71 (s, 1H), 6.44-6.38 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 449.1 (M⁺ + H)

Örnek 61: Bileşik 784 sentezi

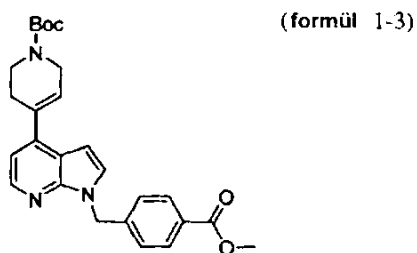
Adım 1: Metil 4-((4-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-2) sentezi



4-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin (10.000 g, 50.751 mmol), metil 4-(bromometil)benzoat(12.788 g, 55.826 mmol) ve potasyum hidroksit (3.417 g, 60.901 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (150 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (1-2) istenen bileşiğini (11.000 g, %62.8) sağlamak üzere

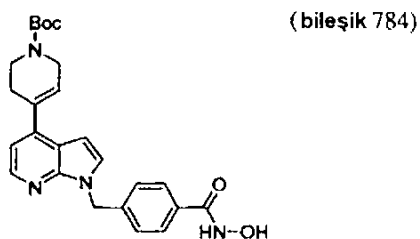
kolon kromatografisi (SiO_2 , 40 g kartuş; metilen klorid / hekzan = %30 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Tert-bütıl 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)-3,6-dihidropiridin -1(2H)-karboksilat(formül 1-3) sentezi



- 10 Adım 1'de hazırlanan formülün (1-2) bileşiği (10.500 g, 30.418 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-bütoksikarbonil-4-boronik asit pinakol ester (10.816 g, 34.981 mmol), sodyum karbonat (6.448 g, 60.836 mmol) ve Pd(dppf)Cl_2 (2.484 g, 3.042 mmol), 1,2-dimetoksietan (50 mL) / su (25 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C 'de 20 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun
- 15 tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (1-3) istenen bileşiğini (11.000 g, %80.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %20) ile saflaştırılmıştır.
- 20

Adım 3: Tert-bütıl 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirol[3,2-b]piridin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat(bileşik 784) sentezi

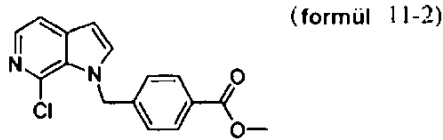


Adım 2'de hazırlanan formülün (1-3) bileşiği (0.150 g, 0.335 mmol), potasyum hidroksit (0.094 g, 1.676 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin (0.465 g, 6.703 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (784) (0.140 g, %93.1) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.05 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 6.71 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.38 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 449.1 (M⁺ + H)

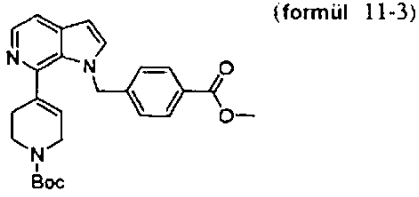
Örnek 62: Bileşik 785 sentezi

Adım 1: Metil 4-((7-bromo-1H-pirololo[2,3-c]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 11-2) sentezi



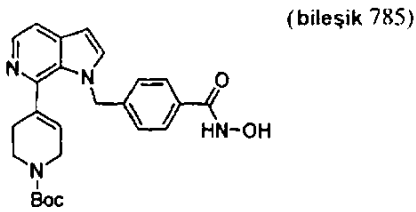
Formülün (11-1) bileşiği (7-bromo-1H-pirololo[2,3-c]piridin) (0.300 g, 1.523 mmol), metil 4-(bromometil)benzoat(0.384 g, 1.675 mmol) ve potasyum hidroksit (0.103 g, 1.827 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve sarı katı olarak formülün (11-2) istenen bileşiğini (0.432 g, %82.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

Adım 2: Tert-bütül 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[2,3-c]piridin-7-il)-5,6-dihidropiridin -1(2H)-karboksilat (formül 11-3) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (11-2) bileşiği (0.100 g, 0.290 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-bütoksikarbonil-4-boronik asit pinakol ester (0.103 g, 0.333 mmol), sodyum karbonat (0.061 g, 0.579 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.024 g, 0.029 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 10 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra konsantreye ekleme yapılmıştır, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kahverengi yağ olarak formülün (11-3) istenen bileşiğini (0.070 g, %54.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: Tert-bütü 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirol[3.2-c]piridin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (bileşik 785) sentezi



Adım 2'de hazırlanan formülün (11-3) bileşiği (0.070 g, 0.156 mmol), NH₂OH (0.054 g, 0.782 mmol), potasyum hidroksit (0.044 g, 0.782 mmol) ve su içinde ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.201 mL, 3.128 mmol), oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve kahverengi katı olarak istenen bileşiği (785) (0.067 g, %95.5) sağlamak üzere kurutulmuştur.

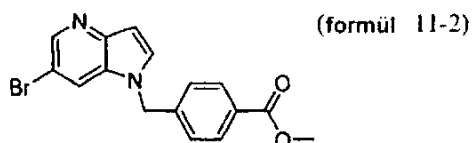
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.65 (m, 2H), 5.57

(m, 3H), 4.01 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.2 (M⁺ + H)

Örnek 63: Bileşik 786 sentezi

5

Adım 1: Metil 4-((6-bromo-1H-pirol[3.2-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 11-2) sentezi

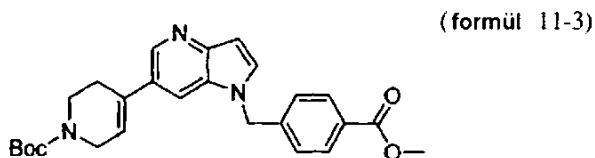


10

Formülün (11-1) bileşiği (6-bromo-1H-pirol[3,2-b]piridin) (0.300 g, 1.523 mmol), metil 4-(bromometil)benzoat(0.384 g, 1.675 mmol) ve potasyum hidroksit (0.103 g, 1.827 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak istenen bileşiği (0.300 g, %57.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: Tert-bütül 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirol[3.2-b]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin -1(2H)-karboksilat (formül 11-3) sentezi



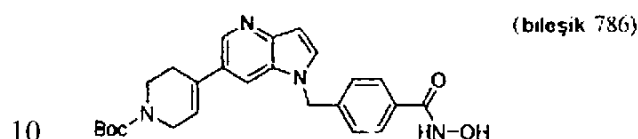
25

Adım 1'de hazırlanan formülün (11-2) bileşiği (0.100 g, 0.290 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-bütoksikarbonil-4-boronik asit pinakol ester (0.103 g, 0.333 mmol), sodyum karbonat (0.061 g, 0.579 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.024 g, 0.029 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 10 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile

30

özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kahverengi yağ olarak formülün (11-3) istenen bileşiğini (0.050 g, %38.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: Tert-bütül 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirololo[3.2-b]piridin-6-il)-5.6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (bileşik 786) sentezi

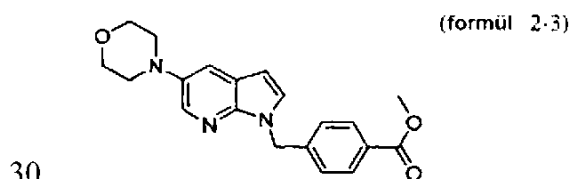


Adım 2'de hazırlanan formülün (11-3) bileşiği (0.050 g, 0.112 mmol), NH₂OH (0.039 g, 0.559 mmol), potasyum hidroksit (0.031 g, 0.559 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.144 mL, 2.234 mmol), oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (768) (0.019 g, %37.9). sağlamak üzere kurutulmuştur.

20 ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 6.60 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 6.19 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 449.1 (M⁺ + H).

25 **Örnek 64: Bileşik 787 sentezi**

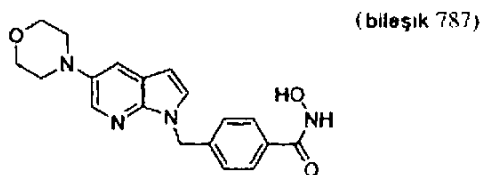
Adım 1: Metil 4-((5-morfolino-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 2-3) sentezi



Formülün (2-2) bileşiği (4-((5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (1.000 g, 2.897 mmol), morfolin (0.304 mL, 3.476 mmol), bis(tri-tert-bütilfosfin)paladyum(0) (0.148 g, 0.290 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.334 g, 3.476 mmol), 120°C'de toluen (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır, akabinde
 5 oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.260 g, %25.5) sağlamak üzere
 10 kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-morfolino-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 787) sentezi

15

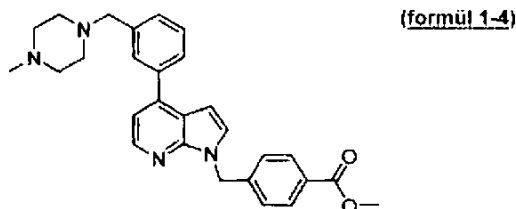


Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.200 g, 0.569 mmol), NH₂OH (0.198 g, 2.846 mmol), potasyum hidroksit (0.160 g, 2.846 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz
 20 hidroksilamin solüsyonu (0.732 mL, 11.383 mmol), oda sıcaklığında metanol (20 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, hekzan ile yıkanmıştır ve açık
 25 kahverengi katı olarak istenen bileşiği (787) (0.162 g, %80.8) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.46 (s, 2H), 3.77 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 3.07 (t, 4H, J = 4.7 Hz); MS (ESI) m/z
 30 353.2 (M⁺ + H).

Örnek 65: Bileşik 799 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 1-4) sentezi

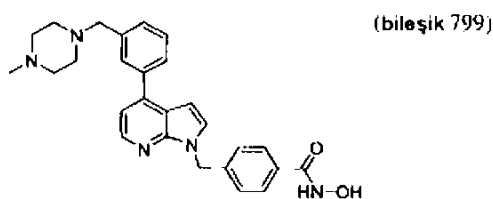


5

Formülün (1-3) bileşiği (metil 4-((4-(3-formilfenil)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.1 g, 0.27 mmol), N-metilpiperazin (0.032 g, 0.324 mmol) ve asetik asit (0.0016 g, 0.027 mmol), oda sıcaklığında tetrahidrofuran (2 ml) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına sodyum siyanoborohidrit (0.021 g, 0.324 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 14 saat karıştırılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (1-4) istenen bileşiğini (0.053 g, %43.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 80 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

15

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1 -il)metil)benzamid (bileşik 799) sentezi



20

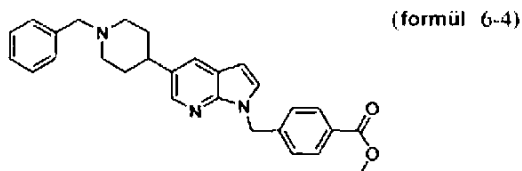
Adım 1'de hazırlanan formülün (1-4) bileşiği (0.03 g, 0.066 mmol), ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.081 mL, 1.32 mmol) ve potasyum hidroksit (0.037 g, 0.66 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle açık sarı katı olarak istenen bileşik (799) (0.014 g, %46.6) elde edilmiştir.

25

MS (ESI) m/z 456.17 (M⁺+1).

Örnek 66: Bileşik 804 sentezi**Adım 1: Metil 4-((5-(1-benzilpiperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 6-4) sentezi**

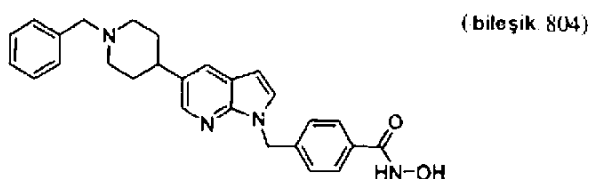
5



Formülün (1-4) bileşiği (metil 4-((5-(1-benzilpiperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), benzil bromid (0.037 mL, 0.315 mmol) ve Cs₂CO₃ (0.112 g, 0.343 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (6-4) istenen bileşiğini (0.019 g, %15.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(1-benzilpiperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 804) sentezi

20



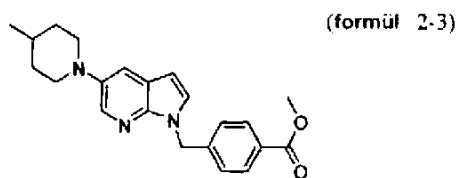
Adım 1'de hazırlanan formülün (6-4) bileşiği (0.020 g, 0.046 mmol), NH₂OH (0.016 g, 0.228 mmol), potasyum hidroksit (0.013 g, 0.228 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.058 mL, 0.910 mmol), oda sıcaklığında metanol (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde

kariştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (804) (0.006 g, %28.4) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.40-7.28 (m, 6H), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.52 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.53 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 441.1 (*M*⁺ + H).

Örnek 67: Bileşik 805 sentezi

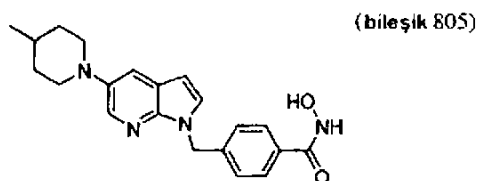
Adım 1: Metil 4-((5-(4-metilpiperidin-1-il)-1H-pirolol[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 2-3) sentezi



Formülün (2-2) bileşiği (0.500 g, 1.448 mmol), 4-metil piperidin (0.205 mL, 1.738 mmol), bis(tri-tert-bütilfosfin)paladyum(0) (0.074 g, 0.145 mmol) ve sodyum t-bütoksit (0.167 g, 1.738 mmol), 120°C'de toluen (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat kariştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karişımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.080 g, %15.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

25

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(4-metilpiperidin-1-il)-1H-pirolol[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 805) sentezi



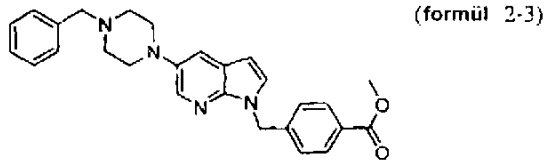
30

Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.080 g, 0.220 mmol), oda sıcaklığında metanol (30 mL) içinde çözülmüştür ve buna potasyum hidroksit (0.062 g, 1.101 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.283 mL, 4.402 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (805) (0.018 g, %22.4) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 0.96 (d, 3H, J = 6.4 Hz); MS (ESI) m/z 365.1 (M⁺ + H).

Örnek 68: Bileşik 806 sentezi

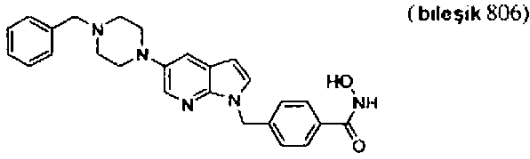
Adım 1: Metil 4-(((5-(4-benzilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 2-3) sentezi



Formülün (2-2) bileşiği (0.500 g, 1.448 mmol), 1-benzilpiperazin (0.297 mL, 1.738 mmol), bis(tri-tert-bütilfosfin)paladyum(0) (0.074 g, 0.145 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.167 g, 1.738 mmol), 120°C'de toluen (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur.

Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.089 g, %13.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-(((5-(4-benzilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 806) sentezi

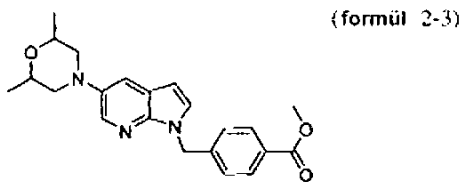


Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.089 g, 0.202 mmol), oda sıcaklığında metanol (30 mL) içinde çözülmüştür ve buna potasyum hidroksit (0.062 g, 1.101 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.283 mL, 4.402 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde ekarıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (806) (0.049 g, %54.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.35 (d, 4H, J = 4.4 Hz), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.42 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.09 (t, 4H, J = 4.2 Hz), 2.55 (t, 4H, J = 4.4 Hz); MS (ESI) m/z 442.2 (M⁺ + H).

Örnek 69: Bileşik 807 sentezi

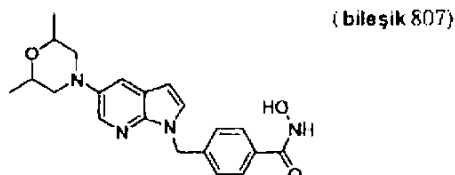
Adım 1: Metil 4-((5-(2,6-dimetilmorfolino)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 2-3) sentezi



Formülün (2-2) bileşiği (0.500 g, 1.448 mmol), 2,6-dimetilmorfolin (0.213 mL, 1.738 mmol), bis(tri-tert-bütilfosfin)paladyum(0) (0.074 g, 0.145 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.167 g, 1.738 mmol), 120°C'de toluen (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlemeye yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak

formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.050 g, %9.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(2,6-dimetilmorfolino)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 807) sentezi

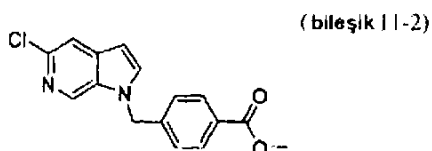


Formülün (2-3) bileşiği (0.05 g, 0.13 mmol), oda sıcaklığında metanol (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonu solveni uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve gri katı olarak istenen bileşiği (807) (0.031 g, %61.8) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.21 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 6.39 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.29 (t, 2H, *J* = 11.1 Hz), 1.15 (d, 6H, *J* = 6.0 Hz); MS (ESI) *m/z* 379.1 (*M*⁺ - H)

Örnek 70: Bileşik 808 sentezi

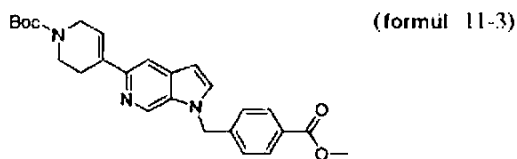
Adım 1: Metil 4-((5-kloro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)metil)benzoat (bileşik 11-2) sentezi



Formülün (11-1) bileşiği (5-kloro-1H-pirol[2,3-c]piridin) (0.300 g, 1.966 mmol), metil 4-(bromometil)benzoat (0.495 g, 2.163 mmol) ve potasyum hidroksit (0.132 g, 2.359 mmol), oda sıcaklığında N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solveni uzaklaştırmak üzere

düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su (20 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve sarı katı olarak formülün (11-2) istenen bileşiğini (0.488 g, %82.7) sağlamak üzere kurutulmuştur.

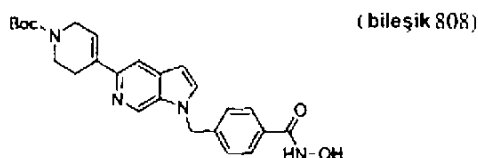
5 Adım 2: Tert-bütül 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[2.3-c]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin -1(2H)-karboksilat (formül 11-3) sentezi



- 10 Adım 1’de hazırlanan formülün (11-2) bileşiği (0.100 g, 0.333 mmol), 3,6-dihidro-2H-piridin-1-tert-bütoksikarbonil-4-boronik asit pinakol ester (0.118 g, 0.382 mmol), sodyum karbonat (0.070 g, 0.665 mmol) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.027 g, 0.033 mmol), 1,2-dimetoksietan (2 mL) / su (1 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C’de 10 dakika ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun
- 15 tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (11-3) istenen
- 20 bileşiğini (0.010 g, %6.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: Tert-bütül 4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirololo[2.3-c]piridin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (bileşik 808) sentezi

25



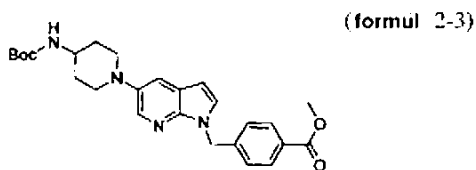
- Adım 2’de hazırlanan formülün (11-3) bileşiği (0.020 g, 0.045 mmol), potasyum hidroksit (0.013 g, 0.223 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.057 mL, 0.894 mmol), oda sıcaklığında metanol (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon
- 30

aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve turuncu katı olarak istenen bileşiği (808) (0.001 g, %6.0) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.75-7.55 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.54 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.1 (M⁺ + H).

10 **Örnek 71: Bileşik 809 sentezi**

Adım 1: metil 4-((5-(4-((tert-bütoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 2-3) sentezi



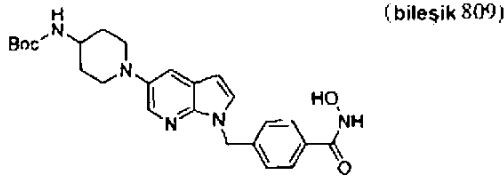
15

Formülün (2-2) bileşiği (0.500 g, 1.448 mmol), tert-bütül piperidin-4-ilcarbamate (0.348 g, 1.738 mmol), bis(tri-tert-bütilfosfin)paladyum(0) (0.074 g, 0.145 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.167 g, 1.738 mmol), 120°C'de toluen (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.054 g, %8.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

25

Adım 2: Tert-bütül (1-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)karbamat (bileşik 809) sentezi

30

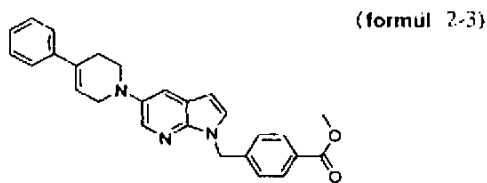


Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.054 g, 0.12 mmol), oda sıcaklığında metanol (30 mL) içinde çözülmüştür ve buna potasyum hidroksit (0.013 g, 0.223 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.057 mL, 0.894 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonu solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve gri katı olarak istenen bileşiği (809) (0.014 g, %25.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.13 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.40 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI) m/z 464.1 (M⁺ - H).

Örnek 72: Bileşik 810 sentezi

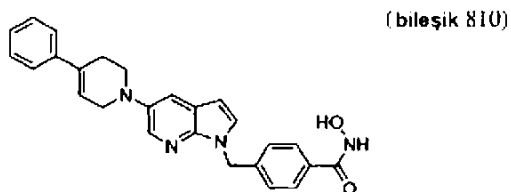
Adım 1: metil 4-((5-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 2-3) sentezi



Formülün (2-2) bileşiği (0.500 g, 1.448 mmol), 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (0.340 g, 1.738 mmol), bis(tri-tert-bütilfosfin)paladyum(0) (0.074 g, 0.145 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.167 g, 1.738 mmol), 120°C'de toluen (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak

formülün (2-3) istenen bileşiğini (0.023 g, %3.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %20 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-1H-pirol[2.3-b]piridin-1-il) metil)benzamid (bileşik 810) sentezi

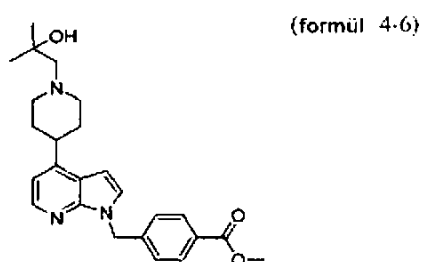


Adım 1'de hazırlanan formülün (2-3) bileşiği (0.023 g, 0.054 mmol), oda sıcaklığında metanol (30 mL) içinde çözülmüştür ve buna potasyum hidroksit (0.013 g, 0.223 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.057 mL, 0.894 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve (10 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve gri katı olarak istenen bileşiği (810) (0.002 g, %8.7) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.20 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.32 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 7.27 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.32 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z 423.1 (M⁺ - H).

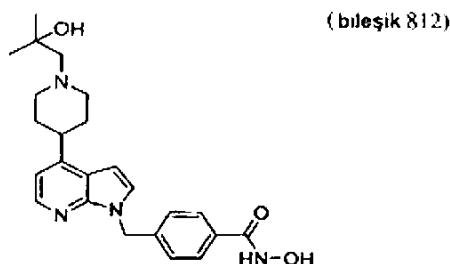
Örnek 73: Bileşik 812 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(2-hidroksi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 4-6) sentezi



Formülün (4-3) bileşiği (metil 4-((4-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.400 g, 0.953 mmol), oda sıcaklığında metanol (50 mL) içinde çözülmüştür ve buna yavaşça Pd/C (30 mg) eklenmiştir ve solüsyonun üzerine hidrojen balonu yerleştirilmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solveni uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantre, sarı yağ olarak formülün (4-6) istenen bileşiğini (0.310 g, %77.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %5 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

10 **Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(1-(2-hidroksi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin -1-il)metil)benzamid (bileşik 812) sentezi**

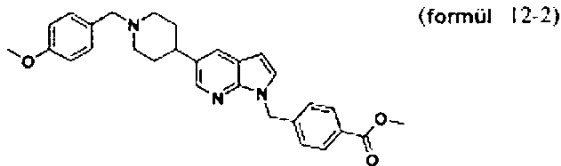


15 Adım 1'de hazırlanan formülün (4-6) bileşiği (0.310 g, 0.735 mmol), oda sıcaklığında (10 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.206 g, 3.677 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz hidroksilamin solüsyonu (0.945 mL, 14.708 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solveni uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye sodyum hidrojen karbonat (20 mL) ve su (10 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (812) (0.210 g, %67.6) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.46 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.32-2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.11 (s, 6H); MS (ESI) m/z 423.3 (M⁺ + H).

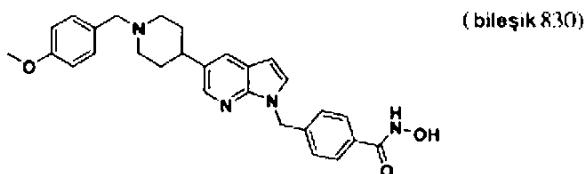
Örnek 74: Bileşik 830 sentezi

30 **Adım 1: Metil 4-((5-(1-(4-metoksibenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-2) sentezi**



Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 4-metoksibenzilklorid (0.067 g, 0.429 mmol) ve sezyum karbonat (0.186 g, 0.572 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.049 g, %36.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(4-metoksibenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 830) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.049 g, 0.104 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.064 mL, 1.044 mmol) ve potasyum hidroksit (0.059 g, 1.044 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (830) (0.039 g, %79.4) sağlamak üzere kurutulmuştur.

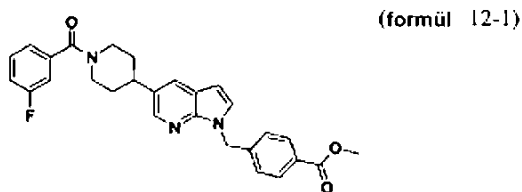
¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.14 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56

(s, 2H), 3.08 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 471.3 ($M^+ + 1$).

Örnek 75: Bileşik 831 sentezi

5

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(3-florobenzoil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-1) sentezi

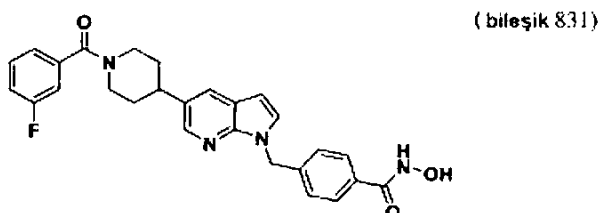


10

Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 3-florobenzoil klorid (0.054 g, 0.343 mmol) ve trietilamin (0.080 mL, 0.572 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-1) istenen bileşiğini (0.056 g, %41.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: 4-((5-(1-(3-florobenzoil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 831) sentezi



25

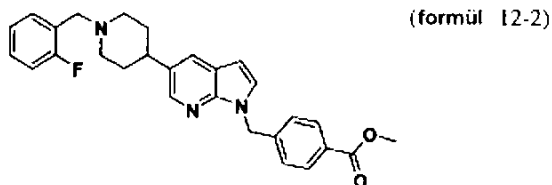
Adım 1'de hazırlanan formülün (12-1) bileşiği (0.056 g, 0.119 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.073 mL, 1.188 mmol) ve potasyum hidroksit (0.067 g, 1.188 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofur (1 mL) içinde

çözölmüştür ve solösyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırmıştır. Reaksiyon karışımı solvanti uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solösyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiğı (831)

(0.039 g, %69.5) sağlamak üzere kurutulmuştur.
¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.19 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.52 (q, 1H, J = 4.5 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.54 (s, 2H), 3.85 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 3.04 (d, 2H, J = 11.8 Hz), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.96-1.69 (m, 4H), 1.35-1.31 (m, 1H); MS (ESI) m/z 473.2 (M⁺+1).

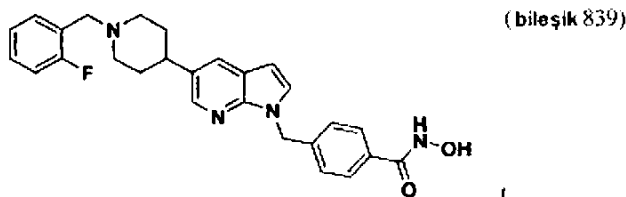
Örnek 76: Bileşik 839 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(2-florobenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formöl 12-2) sentezi



Formölün (6-3) bileşiğı (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 2-florobenzil klorid (0.050 g, 0.343 mmol) ve sezyum karbonat (0.186 g, 0.572 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (5 mL) içinde çözölmüştür ve solösyon, aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solösyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formölün (2-2) istenen bileşiğini (0.044 g, %33.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(1-(2-florobenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 839) sentezi

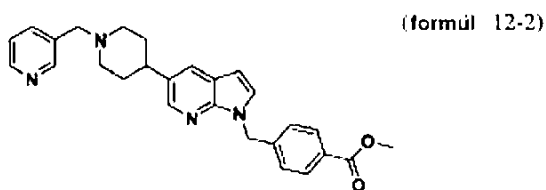


Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.044 g, 0.096 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.059 mL, 0.962 mmol) ve potasyum hidroksit (0.054 g, 0.962 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde
5 çözölmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (839)
10 (0.014 g, %31.7) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.19 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.26 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.56 (s, 2H), 3.71 (d, 2H, J = 1.2 Hz), 3.11 (d, 2H, J = 11.8 Hz), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.32-2.25
15 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 459.2 (M⁺+1).

Örnek 77: Bileşik 840 sentezi

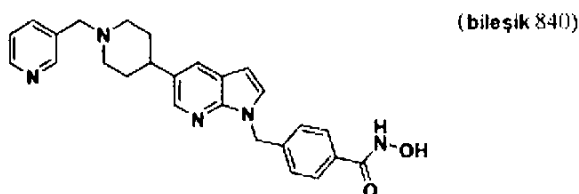
Adım 1: Metil 4-((5-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-2) sentezi
20



Formülün (6-3) bileşiği (0.100 g, 0.286 mmol), 3-(klorometil)piridin (0.055 g, 0.429 mmol) ve sezyum karbonat (0.186 g, 0.572 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (5 mL) içinde çözölmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre,
25

sarı sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.044 g, %34.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %20) ile saflaştırılmıştır.

5 **Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 840) sentezi**

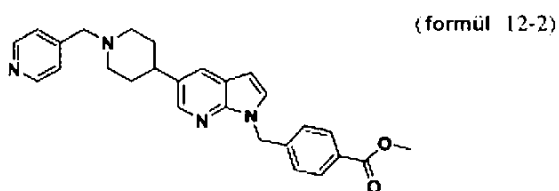


- 10 Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.044 g, 0.100 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.061 mL, 0.999 mmol) ve potasyum hidroksit (0.056 g, 0.999 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonu solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve doymuş aköz
- 15 sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenen bileşiği (840) (0.030 g, %67.6) sağlamak üzere kurutulmuştur.

- ^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J = 1.6$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 5.57 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.07 (d, 2H, $J = 11.2$ Hz), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442.3 ($\text{M}^+ + 1$)
- 20

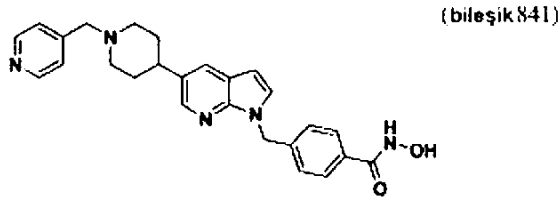
Örnek 78: Bileşik 841 sentezi

- 25 **Adım 1: metil 4-((5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-2) sentezi**



Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 4-(klorometil)piridin (0.055 g, 0.429 mmol) ve sezyum karbonat (0.186 g, 0.572 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (5 mL) içinde
 5 su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.044 g, %34.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %20) ile
 10 saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 841) sentezi



15

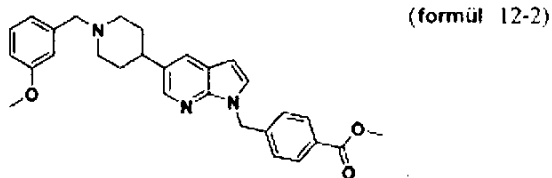
Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.044 g, 0.100 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.061 mL, 0.999 mmol) ve potasyum hidroksit (0.056 g, 0.999 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde
 20 çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenen bileşiği (841) (0.024 g, %54.4) elde etmek üzere kurutulmuştur.

25 ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.70 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.57 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.05 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442.2 (M⁺+1).

30

Örnek 79: Bileşik 842 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(3-metoksibenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-2) sentezi

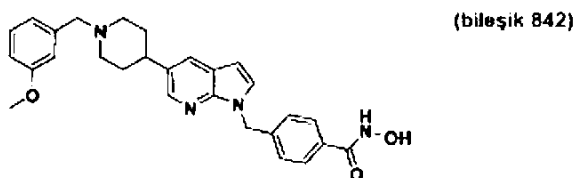


5

Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 3-metoksibenzil klorid (0.067 g, 0.429 mmol) ve sezyum karbonat (0.186 g, 0.572 mmol), asetonitril (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.044 g, %32.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

15

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(3-metoksibenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 842) sentezi



20

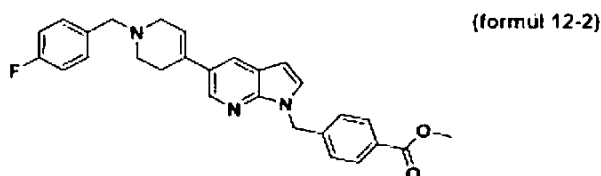
Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.044 g, 0.094 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.057 mL, 0.937 mmol) ve potasyum hidroksit (0.053 g, 0.937 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (842) (0.023 g, %52.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

25

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.19 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.47 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.32-6.97 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.55 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (d, 2H, *J* = 11.7 Hz), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 471.3 (M⁺+1).

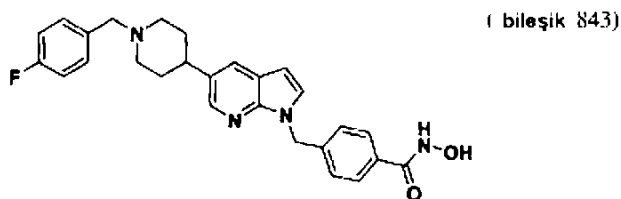
Örnek 80: Bileşik 843 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(4-florobenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 12-2) sentezi



Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.288 mmol), 1-(bromometil)-4-florobenzen (0.072 mL, 0.576 mmol) ve sezyum karbonat (0.188 g, 0.576 mmol), asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.070 g, %53.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %20) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(1-(4-florobenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2.3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 843) sentezi

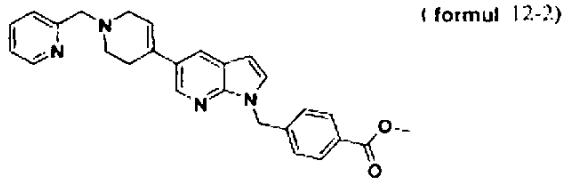


Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.058 g, 0.127 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.078 mL, 1.268 mmol) ve potasyum hidroksit (0.071 g, 1.268 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (10 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve pembe katı olarak istenen bileşiği (843) (0.044 g, %75.7) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 8.16 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.83 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 4 H), 6.44 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.44 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.91 (d, 2H, *J* = 11.3 Hz), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 459.3 (*M*⁺+1).

Örnek 81: Bileşik 844 sentezi

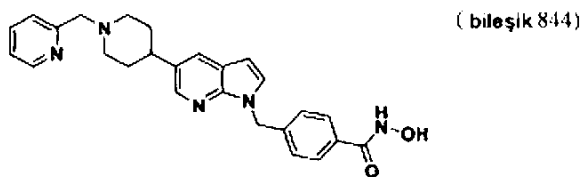
Adım 1: Metil 4-((5-(1-(piridin-2-ilmetil)-1.2.3.6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin -1-il)metil)benzoat(formül 12-2) sentezi



Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.288 mmol), 2-(bromometil)piridin bromid (0.146 g, 0.576 mmol) ve sezyum karbonat (0.188 g, 0.576 mmol), asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.062 g, %49.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

30

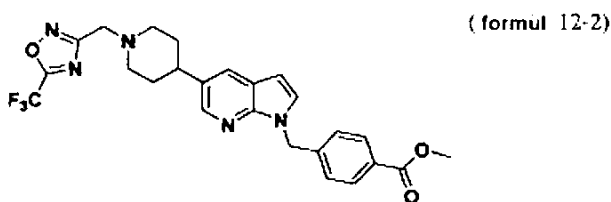
Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 844) sentezi



- Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.058 g, 0.132 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.081 mL, 1.317 mmol) ve potasyum hidroksit (0.074 g, 1.317 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde
- 5 çözölmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (10 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve pembe katı olarak istenen bileşiği (844)
- 10 (0.018 g, %31.0) sağlamak üzere kurutulmuştur.
- ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.45 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.44 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.95 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 2H), 1.77-
- 15 1.76 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442.3 (M⁺+1).

Örnek 82: Bileşik 845 sentezi

- Adım 1: Metil 4-((5-(1-((5-(triflorometil)-1,2,4-oksadiazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 12-2) sentezi**
- 20

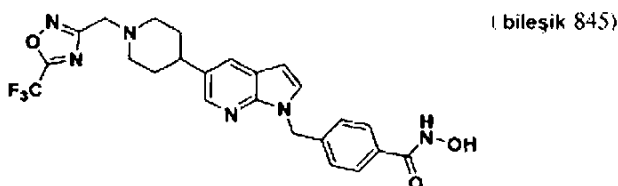


- Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 3-(klorometil)-5-(triflorometil)-1,2,4-oksadiazol (0.107 g, 0.572 mmol) ve sezyum karbonat (0.186 g, 0.572 mmol), asetonitril (2 mL) içinde çözölmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile
- 25

kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.051 g, %35.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %20) ile saflaştırılmıştır.

5

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-((5-(triflorometil)-1,2,4-oksadiazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 845)



10

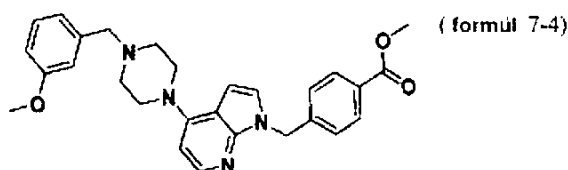
Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.051 g, 0.102 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.062 mL, 1.019 mmol) ve potasyum hidroksit (0.057 g, 1.019 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (10 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (845) (0.034 g, %66.1) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 5.43 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.92 (d, 2H, $J = 11.0$ Hz), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 4H).

25

Örnek 83: Bileşik 846 sentezi

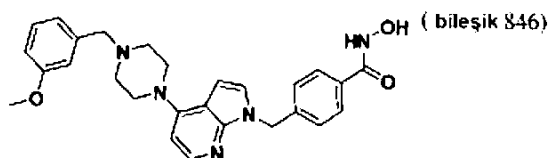
Adım 1: Metil 4-((4-(4-(3-metoksibenzil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 7-4) sentezi



30

Formülün (7-3) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.150 g, 0.388 mmol), 1-(klorometil)-3-metoksibenzen (0.121 g, 0.775 mmol) ve TEA (0.109 mL, 0.775 mmol), metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (7-3) istenen bileşiğini (0.090 g, %49.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(4-(3-metoksibenzil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 846) sentezi

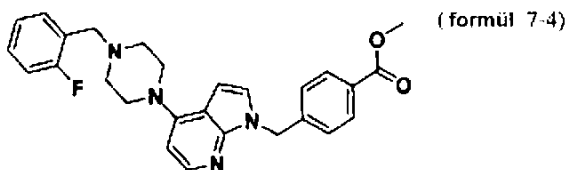


Adım 1'de hazırlanan formülün (7-4) bileşiği (0.090 g, 0.191 mmol), potasyum hidroksit (0.107 g, 1.913 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH₂OH (0.246 mL, 3.825 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (2 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve sarı katı olarak istenen bileşiği (846) (0.036 g, %39.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.19 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.49-3.40 (m, 8H); MS (ESI) m/z 472.3 (M⁺+1).

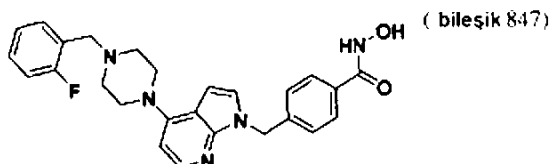
Örnek 84: Bileşik 847 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(4-(2-florobenzil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 7-4) sentezi



Formülün (7-3) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.150 g, 0.388 mmol), 1-(bromometil)-2-florobenzen (0.147 g, 0.775 mmol) ve TEA (0.109 mL, 0.775 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (7-4) istenen bileşiğini (0.095 g, %53.4) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((4-(4-(2-florobenzil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 847) sentezi



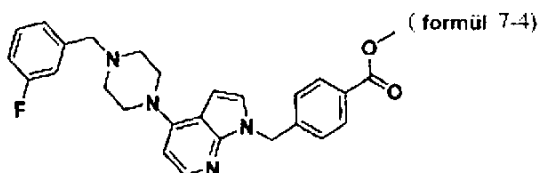
Adım 1'de hazırlanan formülün (7-4) bileşiği (0.095 g, 0.207 mmol), potasyum hidroksit (0.116 g, 2.072 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH₂OH (0.266 mL, 4.144 mmol) solüsyonu oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantre, beyaz katı olarak formülün (847) istenen bileşiğini (0.061 g, %64.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 6.53 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 5.39 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.55 (s, 2H); MS (ESI) m/z 460.3 (M⁺+1).

Örnek 85: Bileşik 848 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(4-(3-florobenzil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 7-4) sentezi

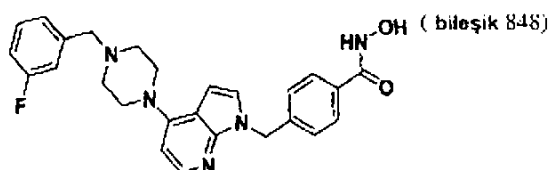
5



Formülün (7-3) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.150 g, 0.388 mmol), 1-(bromometil)-3-florobenzen (0.147 g, 0.775 mmol) ve TEA (0.109 mL, 0.775 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (7-4) istenen bileşiğini (0.100 g, %56.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((4-(4-(3-florobenzil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 848) sentezi

20



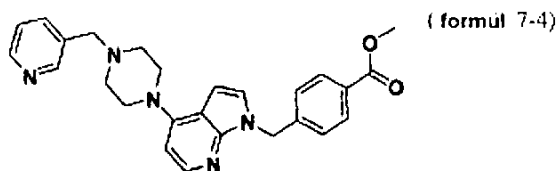
Adım 1'de hazırlanan formülün (7-4) bileşiği (0.100 g, 0.218 mmol), potasyum hidroksit (0.122 g, 2.181 mmol) ve ağırlıkça %50 NH₂OH (0.280 mL, 4.362 mmol) solüsyonu oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (10 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile

yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (848) (0.071 g, %70.8) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 4H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.53 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 5.38 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.53 (s, 4H); MS (ESI) m/z 460.3 (M⁺+1).

Örnek 86: Bileşik 849 sentezi

10 **Adım 1: metil 4-((4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 7-4) sentezi**

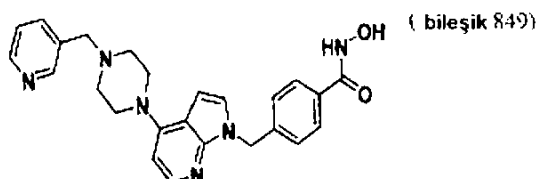


15 Formülün (7-3) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.150 g, 0.388 mmol), 3-(klorometil)piridin hidroklorid (0.127 g, 0.775 mmol) ve TEA (0.109 mL, 0.775 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır.

20 Organik katman doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (7-4) istenen bileşiğini (0.110 g, %64.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

25

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 849) sentezi

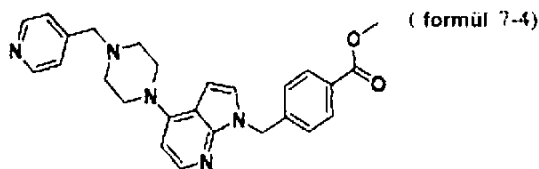


Adım 1'de hazırlanan formülün (7-4) bileşiği (0.110 g, 0.249 mmol), potasyum hidroksit (0.140 g, 2.491 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH_2OH (0.320 mL, 4.983 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür, solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (2 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (849) (0.081 g, %73.5) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 6.46 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 5.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.54 (s, 4H); MS (ESI) m/z 443.3 ($\text{M}^+ + 1$).

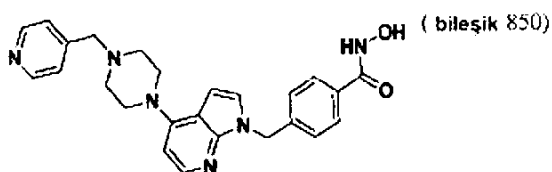
Örnek 87: Bileşik 850 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 7-4) sentezi



Formülün (7-3) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.150 g, 0.388 mmol), 4-(klorometil)piridin hidroklorid (0.127 g, 0.775 mmol) ve TEA (0.109 mL, 0.775 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlemeye yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (7-4) istenen bileşiğini (0.120 g, %70.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 850) sentezi

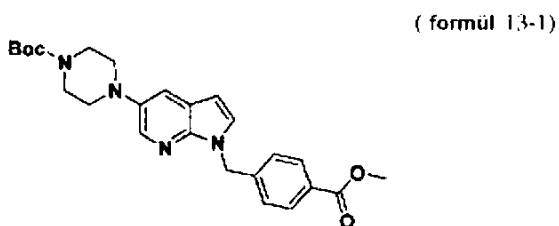


Adım 1'de hazırlanan formülün (7-4) bileşiği (0.120 g, 0.272 mmol), potasyum hidroksit (0.153 g, 2.718 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH_2OH (0.349 mL, 5.436 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür, solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (3 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (850) (0.077 g, %64.0) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.20 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 5.41 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.42 (s, 4H), 2.55 (s, 4H); MS (ESI) m/z 443.3 ($\text{M}^+ + 1$).

Örnek 88: Bileşik 851 sentezi

Adım 1: Tert-bütil 4-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-5-il)piperazin-1-karboksilat(formül 13-1) sentezi

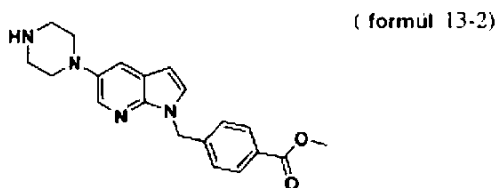


Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metilbenzoat) (3.000 g, 8.691 mmol), tert-bütil piperazin-1-karboksilat (1.942 g, 10.429 mmol), bis(tri-tert-bütilfosfino)paladyum(0) (0.444 g, 0.869 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (1.002 g, 10.429 mmol), 120°C de toluen (100 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid

solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, fil dişi katı olarak formülün (13-1) istenen bileşiğini (2.105 g, %53.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 40 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %20) ile saflaştırılmıştır.

5

Adım 2: Metil 4-((5-(piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 13-2) sentezi



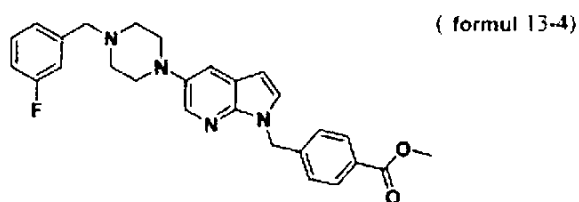
10

Adım 1'de hazırlanan formülün (13-1) bileşiği (2.105 g, 4.672 mmol) ve hidroklorik asit (4.00 M, 1,4-dioksan solüsyonu, 5.840 mL, 23.361 mmol), oda sıcaklığında 1,4-dioksan (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye dietil eter (100 mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak formülün (13-2) istenen bileşiğini (1.512 g, %92.4) sağlamak üzere kurutulmuştur.

15

Adım 3: Metil 4-((5-(4-(3-florobenzil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 13-4) sentezi

20

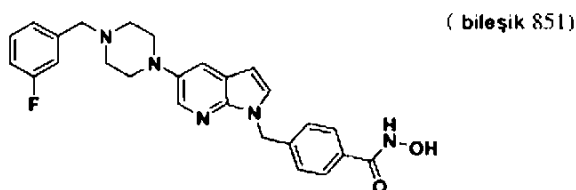


25

Adım 2'de hazırlanan formülün (13-2) bileşiği (0.100 g, 0.285 mmol), 1-(bromometil)-3-florobenzen (0.108 g, 0.571 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.102 mL, 0.571 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük

basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (13-4) istenen bileşiğini (0.062 g, %47.4) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

5 **Adım 4: 4-((5-(4-(3-florobenzil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 851) sentezi**

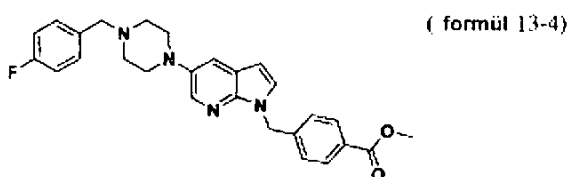


- 10 Adım 3'te hazırlanan formülün (13-4) bileşiği (0.062 g, 0.135 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.083 mL, 1.352 mmol) ve potasyum hidroksit (0.076 g, 1.352 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye
- 15 doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (10 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (0.020 g, %31.5) sağlamak üzere kurutulmuştur.

- ^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 4H), 7.10 (td, 1H, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 6.38 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 5.39 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 460.3 ($\text{M}^+ + 1$)
- 20

Örnek 89: Bileşik 852 sentezi

- 25 **Adım 1: Metil 4-((5-(4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 13-4) sentezi**

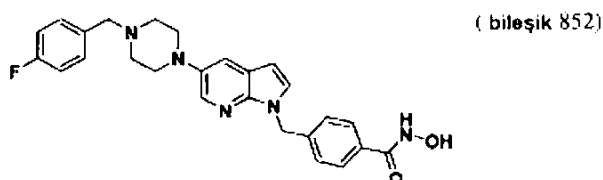


Formülün (13-2) bileşiği (0.100 g, 0.285 mmol), 1-(bromometil)-4-florobenzen (0.108 g, 0.571 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.102 mL, 0.571 mmol) oda sıcaklığında asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır.

5 Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (13-4) istenen bileşiğini (0.106 g, %81.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

10

Adım 2: 4-((5-(4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)-1H-pirol[2.3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 852) sentezi



15

Adım 1'de hazırlanan formülün (13-4) bileşiği (0.106 g, 0.231 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.141 mL, 2.312 mmol) ve potasyum hidroksit (0.130 g, 2.312 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı

20 solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (10 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (852) (0.080 g, %75.4) sağlamak üzere kurutulmuştur.

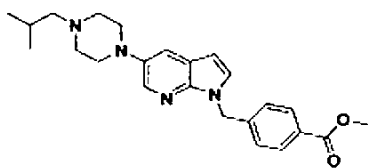
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 4H), 6.37 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 5.41 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 460.3 (M⁺ +1).

25

Örnek 90: Bileşik 853 sentezi

30 **Adım 1: Metil 4-((5-(4-izobütilpiperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 13-4) sentezi**

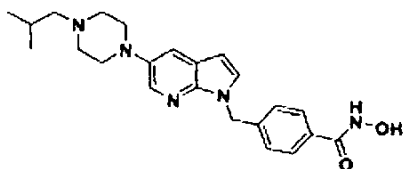
(formül 13-4)



Formülün (13-2) bileşiği (metil 4-((5-(piperazin-1-il)-1H-piolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.285 mmol), izobütil 4-metilbenzen sülfonat (0.078 g, 0.342 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.101 mL, 0.571 mmol) oda sıcaklığında asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (13-4) istenen bileşiğini (0.018 g, %15.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(4-izobütilpiperazin-1-il)-1H-piolo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 853) sentezi

(bileşik 853)

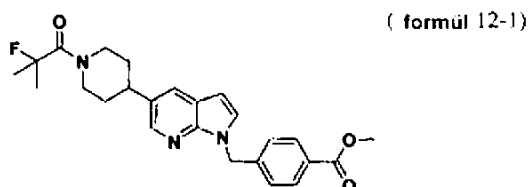


Adım 1'de hazırlanan formülün (13-4) bileşiği (0.018 g, 0.044 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.027 mL, 0.443 mmol) ve potasyum hidroksit (0.025 g, 0.443 mmol) oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (853) (0.012 g, %68.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.39 (s, 2H), 3.08-3.07 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 1H), 0.91 (s, 6H); MS (ESI) m/z 408.2 (M⁺+1).

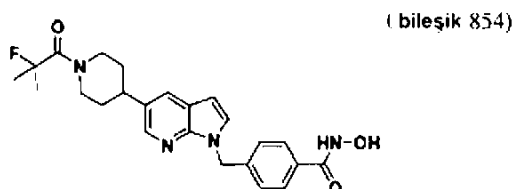
Örnek 91: Bileşik 854 sentezi**Adım 1: Metil 4-((5-(1-(2-floro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-1) sentezi**

5



Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.259 mmol), 2-floro-2-metilpropanoik asit (0.055 g, 0.518 mmol), 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]karbodiimid hidroklorid (0.099 g, 0.518 mmol), 1-hidroksibenzotriazol hidrat (0.070 g, 0.518 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.229 mL, 1.296 mmol) 40°C'de N,N-dimetilformamid (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-1) istenen bileşiğini (0.089 g, %78.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: 4-((5-(1-(2-floro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 854) sentezi

25

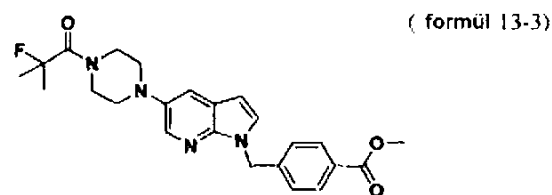
Adım 1'de hazırlanan formülün (12-1) bileşiği (0.089 g, 0.203 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.124 mL, 2.034 mmol) ve potasyum hidroksit (0.114 g, 2.034 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde

çözölmüştür ve solösyon aynı sıcaklıkta 1 saat çözülmüştür. Reaksiyon karışımı solvanti uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solösyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiğı (854)

(0.081 g, %90.8) sağlamak üzere kurutulmuştur.
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.45 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.45 (s, 2H), 4.51-4.45 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) m/z 439.2 (M⁺+1).

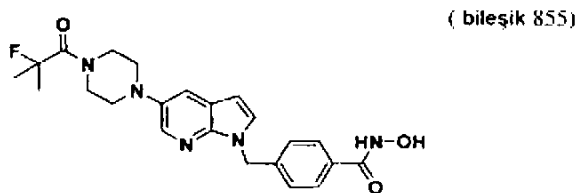
Örnek 92: Bileşik 855 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(4-(2-floro-2-metilpropanoil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formöl 13-3) sentezi



Formölün (13-2) bileşiğı (metil 4-((5-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.258 mmol), 2-floro-2-metilpropanoik asit (0.055 g, 0.517 mmol), 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]karbodiimid hidroklorid (0.099 g, 0.517 mmol), 1-hidroksibenzotriazol hidrat (0.070 g, 0.517 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.229 mL, 1.292 mmol), 40°C'de N,N-dimetilformamid (2 mL) içinde çözülmüştür ve solösyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solösyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formölün (13-3) istenen bileşiğini (0.026 g, %23.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(4-(2-floro-2-metilpropanoil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 855) sentezi

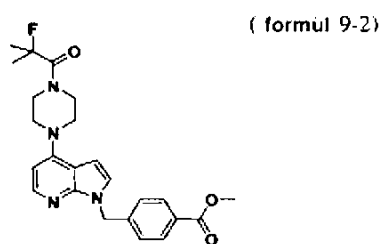


Adım 1'de hazırlanan formülün (13-3) bileşiği (0.026 g, 0.059 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.036 mL, 0.593 mmol) ve potasyum hidroksit (0.033 g, 0.593 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde
5 çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat çözölmüştür. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (0.020 g,
10 %76.7) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 2.5 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.44 (s, 2H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) m/z 440.3 (M⁺+1).

15 **Örnek 93: Bileşik 856 sentezi**

Adım 1: Metil 4-((4-(4-(2-floro-2-metilpropanoil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 9-2) sentezi

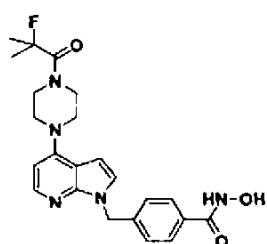


20

Formülün (8-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.258 mmol), 2-floro-2-metilpropanoik asit (0.055 g, 0.517 mmol), 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]karbodiimid hidroklorid (0.099 g, 0.517 mmol), 1-
25 hidroksibenzotriazol hidrat (0.070 g, 0.517 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.167 g, 1.292 mmol), 40°C'de N,N-dimetilformamid (2 mL) içinde çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde

etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (9-2) istenen bileşiğini (0.066 g, %58.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((4-(4-(2-il)piperazin-1-il)-1H-pirol[2.3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 856) sentezi



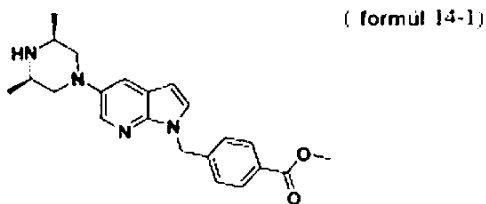
10 (bileşik 856)

Adım 1'de hazırlanan formülün (9-2) bileşiği (0.066 g, 0.151 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.092 mL, 1.505 mmol) ve potasyum hidroksit (0.084 g, 1.505 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat çözülmüştür. Reaksiyon karışımı düşük solveni uzaklaştırmak üzere basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak istenen bileşiği (856) (0.035 g, %52.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

20 ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.44 (s, 2H), 3.93-3.71 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) m/z 440.3 (M⁺+1).

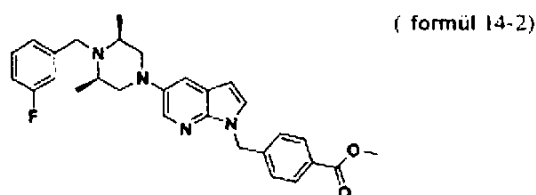
25 **Örnek 94: Bileşik 857 sentezi**

Adım 1: Metil 4-((5-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 14-1) sentezi



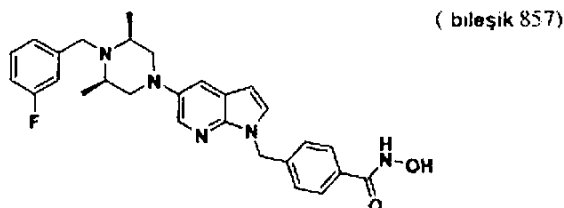
Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((5-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (3.000 g, 8.691 mmol), (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazin (2.235 g, 10.429 mmol), bis(tri-tert-
 5 bütülfosfino)paladyum(0) (0.444 g, 0.869 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (1.002 g, 10.429 mmol), 120°C'de toluen (100 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid
 10 solüsyonu, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (14-1) istenen bileşiğini (1.124 g, %27.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 40 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((5-((3S,5R)-4-(3-florobenzil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirol[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 14-2) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (14-1) bileşiği (0.100 g, 0.264 mmol), 1-(bromometil)-3-florobenzen (0.100 g, 0.528 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.090 mL, 0.528 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonuna su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile
 25 yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (14-2) istenen bileşiğini (0.040 g, %31.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat/hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: 4-((5-((3S,5R)-4-(3-florobenzil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 857) sentezi



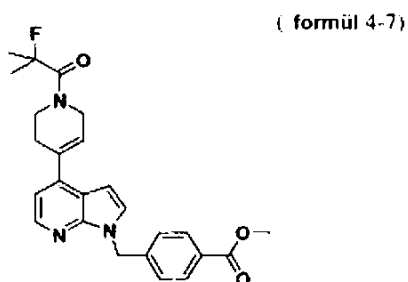
5

Adım 2'de hazırlanan formülün (14-2) bileşiği (0.040 g, 0.082 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.050 mL, 0.822 mmol) ve potasyum hidroksit (0.046 g, 0.822 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat çözülmüştür. Reaksiyon karışımı solveni uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (857) (0.007 g, %16.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 8.12 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.35 (q, 1H, J = 7.5 Hz), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.39 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488.3 (M⁺+1).

Örnek 95: Bileşik 858 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(2-floro-2-metilpropanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 4-7) sentezi

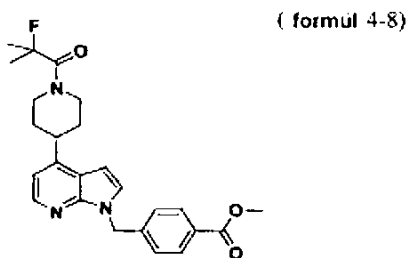


25

Formülün (4-2) bileşiği (0.100 g, 0.261 mmol), 2-floro-2-metilpropanoik asit (0.055 g, 0.521 mmol), 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]karbodiimid hidroklorid (0.100 g, 0.521 mmol), 1-hidroksibenzotriazol hidrat (0.070 g, 0.521 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.168 g, 1.303 mmol), 40°C'de N,N-dimetilformamid (2 mL) içinde çözülmüştür ve
 5 solüsyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı
 10 olarak formülün (4-7) istenen bileşiğini (0.044 g, %38.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((4-(1-(2-floro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 4-8) sentezi

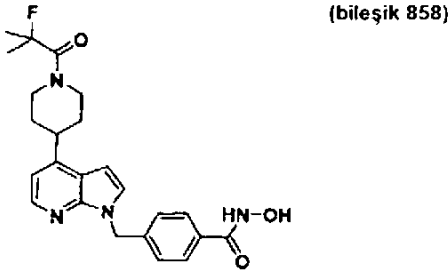
15



Adım 1'de hazırlanan formülün (4-7) bileşiği (0.044 g, 0.101 mmol), oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve buna yavaşça Pd/C (10 mg) eklenmiştir ve
 20 solüsyonun üzerine hidrojen balonu yerleştirilmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak 4-8'in istenen bileşiğini (0.044 g,
 25 %99.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: 4-((4-(1-(2-floro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)m sentezi

30



Adım 2'de hazırlanan formülün (4-8) bileşiği (0.044 g, 0.101 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.062 mL, 1.006 mmol) ve potasyum hidroksit (0.056 g, 1.006 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde
5 çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat çözölmüştür. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenen bileşiği (858)
10 (0.019 g, %42.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

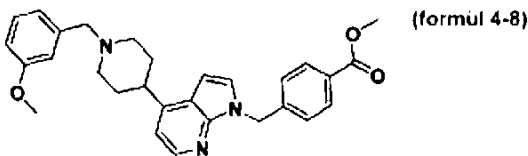
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.48 (s, 2H), 4.52-4.44 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); MS (ESI) m/z 439.3 (M⁺+1).

15

Örnek 96: Bileşik 859 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(3-metoksibenzil) piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 4-8) sentezi

20

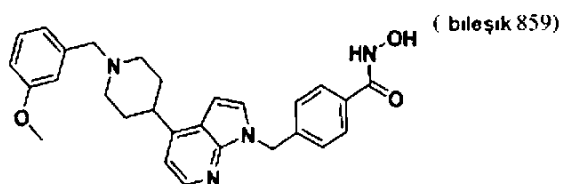


Formülün (4-7) bileşiği (metil 4-((4-(1-(3-metoksibenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.098 g, 0.210 mmol) ve Pd/C (30 mg), oda
25 sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözölmüştür ve solüsyon, aynı sıcaklıkta hidrojen gazı altında 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrata su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır,

anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (4-8) istenen bileşiğini (0.036 g, %36.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %80) ile saflaştırılmıştır.

5

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(1-(3-metoksibenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 859) sentezi



10

Adım 1'de hazırlanan formülün (4-8) bileşiği (0.036 g, 0.077 mmol), potasyum hidroksit (0.043 g, 0.767 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH_2OH (0.099 mL, 1.533 mmol) solüsyonu oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (2 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, hekzan ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (0.031 g, %85.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

15

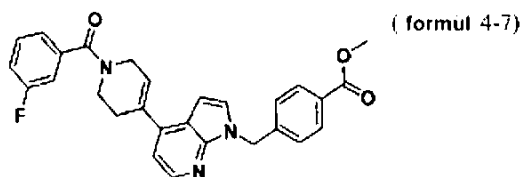
^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8.15 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 1H), 6.71-6.69 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.09-3.03 (m, 3H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 471.3 ($\text{M}^+ + 1$).

20

Örnek 97: Bileşik 860 sentezi

25

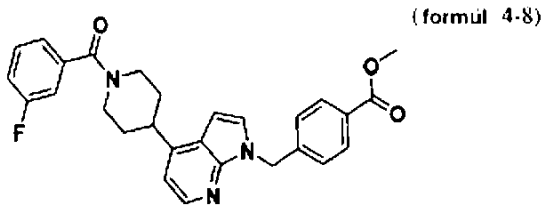
Adım 1: Metil 4-((4-(1-(3-florobenzoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 4-7) sentezi



30

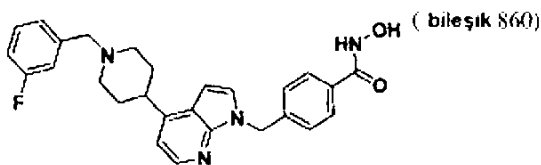
Formülün (4-2) bileşiği (metil 4-((4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.200 g, 0.521 mmol), 3-florobenzoil klorid (0.165 g, 1.042 mmol) ve TEA (0.146 mL, 1.042 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (4-7) istenen bileşiğini (0.084 g, %34.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((4-(1-(3-florobenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 4-8) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (4-7) bileşiği (0.084 g, 0.179 mmol) ve Pd/C (30 mg) oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta hidrojen gazı altında 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrata su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (4-8) bileşiğini (0.039 g, %46.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %80) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: 4-((4-(1-(3-florobenzoil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 860) sentezi

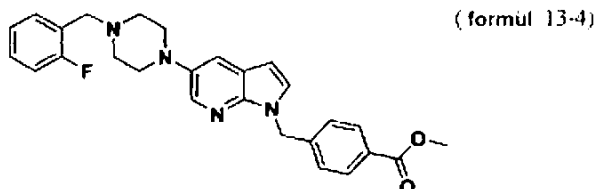


Adım 2'de hazırlanan formülün (4-8) bileşiği (0.039 g, 0.083 mmol), potasyum hidroksit (0.046 g, 0.827 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH_2OH (0.106 mL, 1.654 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (2 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (860) (0.025 g, %64.0) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.25 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 5.49 (s, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.95 (brs, 1H), 2.51 (s, 4H); MS (ESI) m/z 473.5 ($\text{M}^+ + 1$).

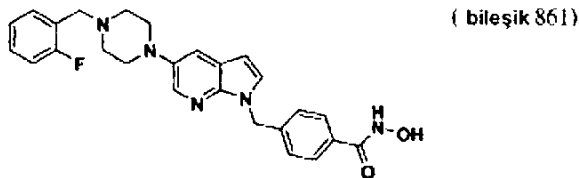
Örnek 98: Bileşik 861 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(4-(2-florobenzil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 13-4) sentezi



Formülün (13-2) bileşiği (metil 4-((5-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.285 mmol), 1-(bromometil)-2-florobenzen (0.108 g, 0.571 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.102 mL, 0.571 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (13-4) istenen bileşiğini (0.040 g, %30.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(4-(2-florobenzil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 861) sentezi



5

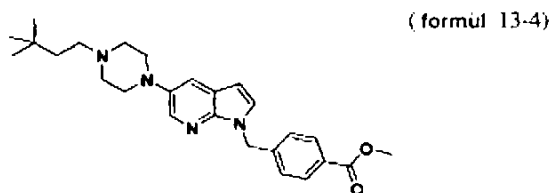
adım 1’de hazırlanan formülün (13-4) bileşiği (0.040 g, 0.087 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.053 mL, 0.872 mmol) ve potasyum hidroksit (0.049 g, 0.872 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solveni uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (10 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (861) (0.018 g, %44.7) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.41 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.60 (m, 4H); MS (ESI) m/z 460.3 (M⁺+1).

20

Örnek 99: Bileşik 862 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(4-(3,3-dimetilbütilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 13-4) sentezi



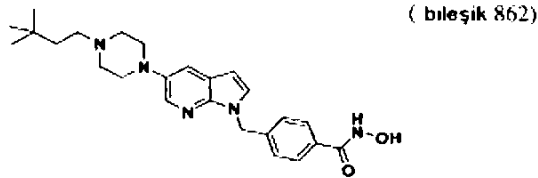
25

Formülün (13-2) bileşiği (metil 4-((5-(piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.285 mmol), 3,3-dimetilbütil 4-metilbenzen sülfonat (0.088 g, 0.342 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.101 mL, 0.571 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır.

Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (13-4) istenen bileşiğini (0.021 g, %16.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(4-(3,3-dimetilbütil)piperazin-1-il)-1H-pirollo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 862) sentezi

10



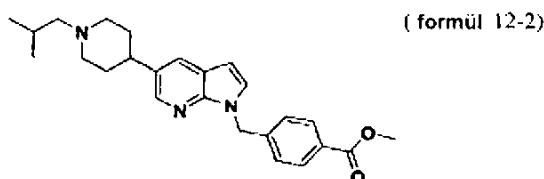
Adım 1'de hazırlanan formülün (13-4) bileşiği (0.021 g, 0.047 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.029 mL, 0.472 mmol) ve potasyum hidroksit (0.026 g, 0.472 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonu solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (862) (0.015 g, %72.0) sağlamak üzere kurutulmuştur.

20

^1H NMR (400 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.13 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 6.37 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); MS (ESI) m/z 436.3 (M^++1).

Örnek 100: Bileşik 863 sentezi

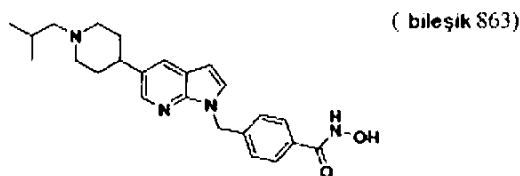
Adım 1: Metil 4-((5-(1-izobütilpiperidin-4-il)-1H-pyrrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-2) sentezi



30

Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), izobütil 4-metilbenzen sülfonat (0.078 g, 0.343 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.074 g, 0.572 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.055 g, %47.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-izobütilpiperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 863) sentezi

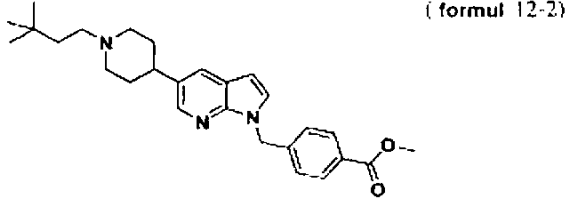


Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.055 g, 0.136 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.083 mL, 1.356 mmol) ve potasyum hidroksit (0.076 g, 1.356 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenilen bileşiği (863) (0.055 g, %99.8) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 5.42 (s, 2H), 2.94 (d, 2H, $J = 11.4$ Hz), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.06 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.97 (td, 1H, $J = 11.3, 2.8$ Hz), 1.83-1.67 (m, 5H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); MS (ESI) m/z 407.3 ($\text{M}^+ + 1$).

Örnek 101: Bileşik 864 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(3,3-dimetilbütül)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-2) sentezi

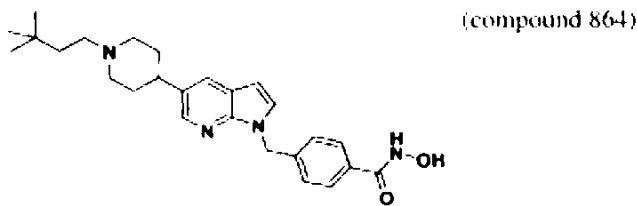


5

Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 3,3-dimetilbütül 4-metilbensensülfonat (0.088 g, 0.343 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.074 g, 0.572 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır.

- 10 Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.088 g, %70.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan =
- 15 %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(1-(3,3-dimetilbütül)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 864) sentezi



20

Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.088 g, 0.203 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.124 mL, 2.030 mmol) ve potasyum hidroksit (0.114 g, 2.030 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde

25

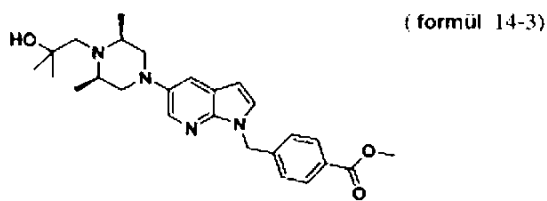
kariştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenen bileşiği (864) (0.062 g, %70.7) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.43 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.42 (s, 2H), 2.99 (d, 2H, J = 11.1 Hz), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.98 (t, 2H, J = 10.3 Hz), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.40-1.36 (m, 2H), 0.90 (s, 9H); MS (ESI) m/z 435.3 (M⁺+1).

rnek 102: Bileşik 865 sentezi

10

Adım 1: Metil 4-((5-((3S,5R)-4-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 14-3) sentezi

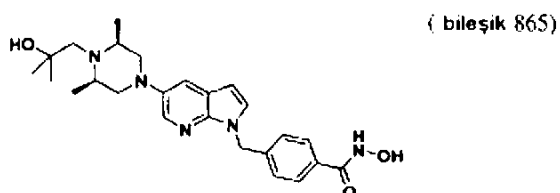


15

Formülün (14-1) bileşiği (0.200 g, 0.528 mmol), 2,2-dimetiloksiran (0.191 g, 2.642 mmol) ve potasyum karbonat (0.365 g, 2.642 mmol), etanol (3 mL) içine eklenmiştir ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, reaksiyon karişımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (14-3) istenen bileşiğini (0.124 g, %50.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %80) ile saflaştırılmıştır.

25

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-((3S,5R)-4-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1 H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 865) sentezi



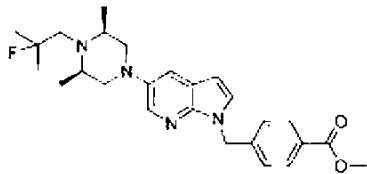
Adım 1'de hazırlanan formülün (14-3) bileşiği (0.040 g, 0.089 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.054 mL, 0.888 mmol) ve potasyum hidroksit (0.050 g, 0.888 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solveni uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenen bileşiği (865) (0.009 g, %21.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.01 (brs, 1H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 6H); MS (ESI) m/z 452.3 (M⁺+1).

Örnek 103: Bileşik 866 sentezi

Adım 1: Sentezi metil 4-((5-((3S,5R)-4-(2-floro-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2, 3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 14-4)

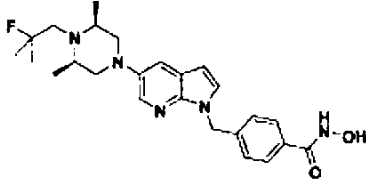
(formül 14-4)



Formülün (14-3) bileşiği (metil 4-((5-((3S,5R)-4-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.080 g, 0.178 mmol) ve dietilaminosülfür triflorid (0.043 g, 0.266 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak istenen bileşiği (0.051 g, %61.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-((3S,5R)-4-(2-floro-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2, 3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 866) sentezi

(bileşik 866)



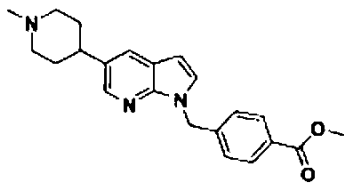
Adım 1'de hazırlanan formülün (14-4) bileşiği (0.051 g, 0.109 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.067 mL, 1.093 mmol) ve potasyum hidroksit (0.061 g, 1.093 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde
5 çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (866)
10 (0.027 g, %55.1) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.49 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 9.4 Hz), 6.38 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 5.43 (s, 2H), 3.31 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz), 2.79-2.78 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*
15 454.3 (M⁺+1).

Örnek 104: Bileşik 867 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat
20 **(formül 2-4) sentezi**

(formül 2-4)

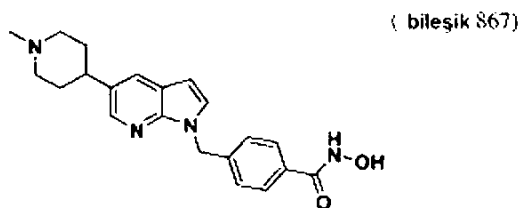


Formülün (2-3) bileşiği (metil 4-((5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil) benzoat) (0.429 g, 1.187 mmol), oda sıcaklığında metanol (30 mL) içinde çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta hidrojen gazı altında 48 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrata su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz

magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kahverengi sıvı olarak formülün (2-4) istenen bileşiğini (0.254 g, %59.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = from 0% to 10%) ile saflaştırılmıştır.

5

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 867) sentezi



10

Adım 1'de hazırlanan formülün (2-4) bileşiği (0.254 g, 0.699 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.427 mL, 6.989 mmol) ve potasyum hidroksit (0.392 g, 6.989 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve kahverengi katı olarak istenen bileşiği (867) (0.149 g, %58.3) sağlamak üzere kurutulmuştur.

15

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 6.46 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.87 (d, 2H, J = 10.4 Hz), 2.57 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.74 (m, 4H); MS (ESI) m/z 365.2 (M⁺ +1).

20

Örnek 105: Bileşik 868 sentezi

25

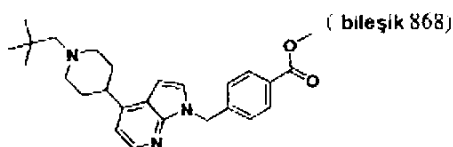
Adım 1: Metil 4-((4-(1-nepentilpiperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 16-2) sentezi

30

Formülün (16-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.080 g, 0.207 mmol), oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve buna DIPEA (0.073 mL, 0.415 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 10 dakika karıştırılmıştır, pivalaldehit (0.089 g, 1.037 mmol) ve NaBH(OAc)₃

(0.132 g, 0.622 mmol) eklenmiştir, akabinde 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (16-2) istenen bileşiğini (0.046 g, %52.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(1-neopentilpiperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 868) sentezi

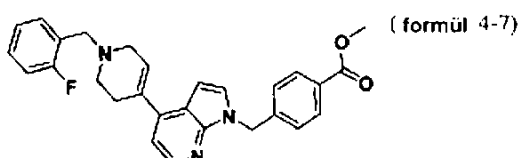


Adım 1'de hazırlanan formülün (16-2) bileşiği (0.046 g, 0.110 mmol), potasyum hidroksit (0.062 g, 1.096 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH_2OH (0.141 mL, 2.193 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (2 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (868) (0.021 g, %45.5) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.61 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.99-6.98 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.94-2.88 (brs, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.80 (s, 4H), 0.92 (s, 9H); MS (ESI) m/z 421.6 ($\text{M}^+ + 1$).

Örnek 106: Bileşik 869 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(2-florobenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 4-7) sentezi

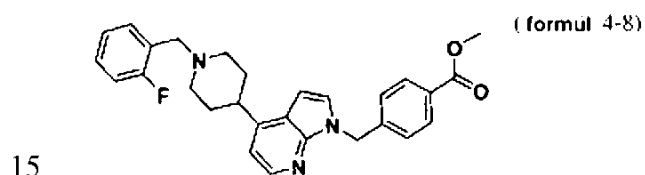


Formülün (4-2) bileşiği (metil 4-((4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.300 g, 0.782 mmol), 1-(bromometil)-2-florobenzen (0.189 mL, 1.563 mmol) ve TEA (0.219 mL, 1.563 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır.

5 Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (4-7) istenen bileşiğini (0.120 g, %33.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila

10 %70) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((4-(1-(2-florobenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 4-8) sentezi

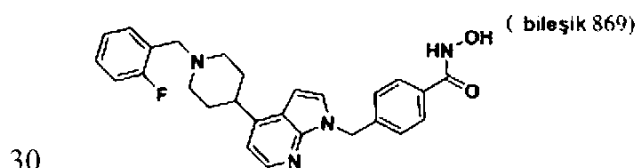


Adım 1'de hazırlanan formülün (4-7) bileşiği (0.120 g, 0.263 mmol) ve Pd/C (50 mg), metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon hidrojen gazı altında 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden

20 filtrelenmiştir ve filtrata su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (4-8) istenen bileşiğini (0.081 g, %67.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila

25 %60) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: 4-((4-(1-(2-florobenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 869) sentezi

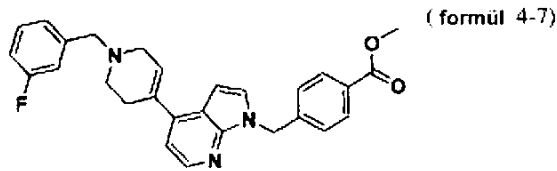


Adım 2'de hazırlanan formülün (4-8) bileşiği (0.081 g, 0.177 mmol), potasyum hidroksit (0.099 g, 1.770 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH_2OH (0.228 mL, 3.541 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (2 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (869) (0.051 g, %62.8) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 6.98 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 5.45 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 4H); MS (ESI) m/z 459.5 ($\text{M}^+ + 1$).

Örnek 107: Bileşik 870 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(3-florobenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 4-7) sentezi



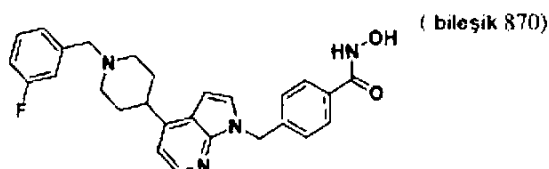
Formülün (4-2) bileşiği (metil 4-((4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid) (0.300 g, 0.782 mmol), 1-(bromometil)-3-florobenzen (0.194 mL, 1.563 mmol) ve TEA (0.219 mL, 1.563 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütlemeye yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (4-2) istenen bileşiğini (0.150 g, %42.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %70) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((4-(1-(3-florobenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 4-8) sentezi

Adım 1'de hazırlanan formülün (4-7) bileşiği (0.150 g, 0.329 mmol) ve Pd/C (50 mg) metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon hidrojen gazı altında 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrata su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (4-8) istenen bileşiğini (0.096 g, %63.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %65) ile saflaştırılmıştır.

10

Adım 3: 4-((4-(1-(3-florobenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 870) sentezi



15

Adım 2'de hazırlanan formülün (4-8) bileşiği (0.096 g, 0.210 mmol), potasyum hidroksit (0.118 g, 2.098 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH₂OH (0.270 mL, 4.196 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (2 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (870) (0.050 g, %52.0) sağlamak üzere kurutulmuştur.

20

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 7.40-7.35 (m, 1 H), 7.21-7.15 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.46 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.95-2.93 (m, 3H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 4H); MS (ESI) m/z 459.5 (M⁺+1).

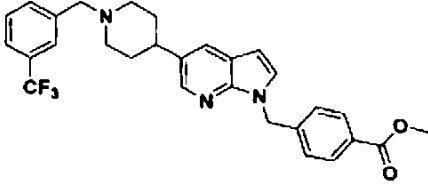
25

Örnek 108: Bileşik 871 sentezi

30

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(3-(triflorometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 12-2) sentezi

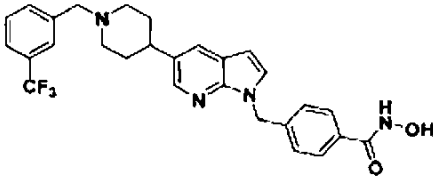
(formül 12-2)



Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 3-(triflorometil)benzaldehit (0.055 g, 0.315 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.091 g, 0.429 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı katı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.059 g, %42.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(3-(triflorometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 871) sentezi

(bileşik 871)



Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.059 g, 0.116 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.071 mL, 1.162 mmol) ve potasyum hidroksit (0.065 g, 1.162 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak istenen bileşiği (871) (0.046 g, %77.0) sağlamak üzere kurutulmuştur.

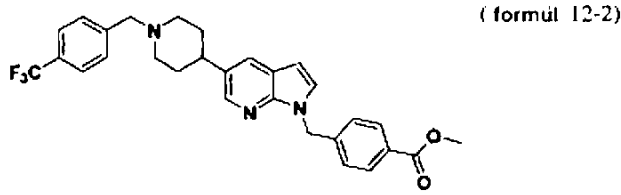
¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 8.15 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8.3

Hz), 6.51 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 5.51 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.06 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 509.3 ($M^+ + 1$).

Örnek 109: Bileşik 872 sentezi

5

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(4-(triflorometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 12-2) sentezi

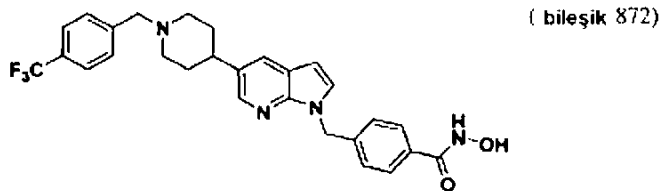


10

Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 4-(triflorometil)benzaldehit (0.075 g, 0.429 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.091 g, 0.429 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.046 g, %31.4) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = from 0% to 10%) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(4-(triflorometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 872) sentezi



25

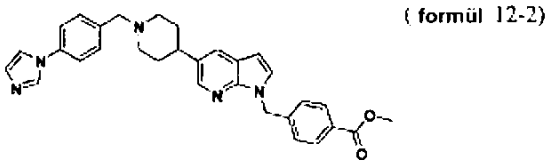
Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.046 g, 0.090 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.055 mL, 0.898 mmol) ve potasyum hidroksit (0.050 g, 0.898 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı

sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, parlak sarı katı olarak istenen bileşiği (872) (0.042 g, %91.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu) ile saflaştırılmıştır.

- 5 ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.15 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.70-7.66 (m, 4 H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.51 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.51 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.07 (d, 2H, *J* = 11.6 Hz), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 509.3 (*M*⁺+1).

10 **Örnek 110: Bileşik 873 sentezi**

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(4-(1H-imidazol-1-il)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 12-2) sentezi

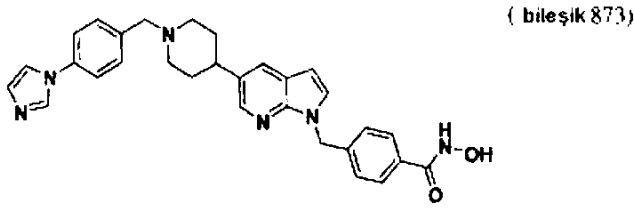


15

- Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehit (0.074 g, 0.429 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.091 g, 0.429 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşimini (0.077 g, %52.9)
- 20 sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0
- 25 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(1-(4-1H-imidazol-1-il)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 873) sentezi

30

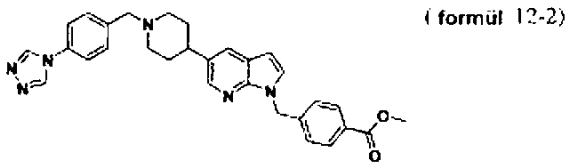


Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.077 g, 0.151 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.093 mL, 1.513 mmol) ve potasyum hidroksit (0.085 g, 1.513 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonu solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak istenen bileşiği (873) (0.071 g, %93.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8.18 (t, 1H, $J = 1.1$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.60-7.56 (m, 4H), 7.39 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.18-7.17 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.52 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 5.51 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.10 (d, 2H, $J = 11.7$ Hz), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 4H); MS (ESI) m/z 507.3 ($\text{M}^+ + 1$).

Örnek 111: Bileşik 874 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-2) sentezi

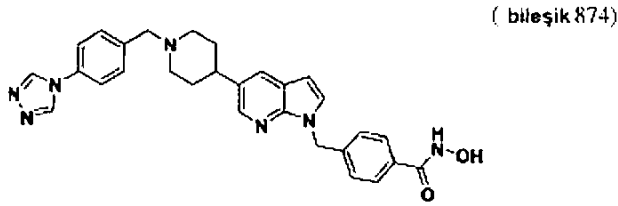


Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzaldehit (0.074 g, 0.429 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.091 g, 0.429 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile

yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşimini (0.068 g, %46.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

5

Adım 2: 4-((5-(1-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 874) sentezi



10

Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.068 g, 0.133 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.082 mL, 1.334 mmol) ve potasyum hidroksit (0.075 g, 1.334 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve parlak sarı katı olarak istenen bileşiği (874) (0.064 g, %94.6) sağlamak üzere kurutulmuştur.

15

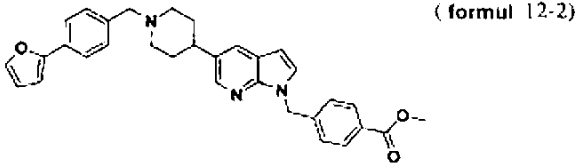
^1H NMR (400 Mhz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 5.54 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.11 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 508.3 (M^++1).

20

Örnek 112: Bileşik 875 sentezi

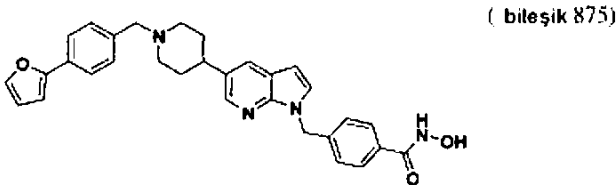
25

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(4-(furan-2-il)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-2) sentezi



Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 4-(furan-2-il)benzaldehit (0.074 g, 0.429 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.091 g, 0.429 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.095 g, %65.4) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(1-(4-(furan-2-il)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 875) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.095 g, 0.187 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.115 mL, 1.873 mmol) ve potasyum hidroksit (0.105 g, 1.873 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak istenen bileşiği (875) (0.058 g, %60.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.76-7.73 (m, 4H), 7.67 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.22 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.61 (dd, 1H, $J = 3.3, 1.8$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz),

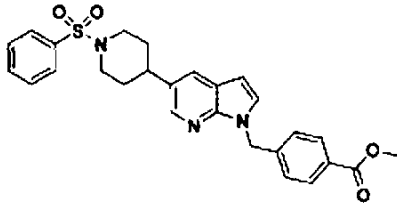
5.54 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.11 (d, 2H, $J = 11.4$ Hz), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 4H); MS (ESI) m/z 507.3 ($M^+ + 1$).

Örnek 113: Bileşik 876 sentezi

5

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(fenilsülfonil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-1) sentezi

(formül 12-1)



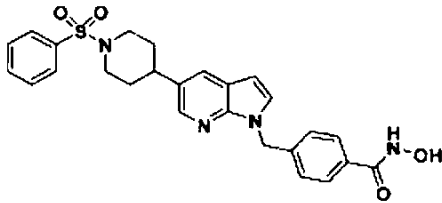
10

Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), benzensülfonil klorid (0.076 g, 0.429 mmol) ve trietilamin (0.058 g, 0.572 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-1) istenen bileşiğini (0.107 g, %84.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = from 0% to 50%) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(fenilsülfonil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 876) sentezi

(bileşik 876)



25

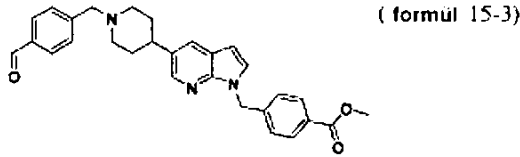
Adım 1'de hazırlanan formülün (12-1) bileşiği (0.107 g, 0.219 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.134 mL, 2.186 mmol) ve potasyum hidroksit (0.123

g, 2.186 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde
 5 çözölmüştür ve solüsyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon
 karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve
 konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir,
 10 akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği
 (876) (0.099 g, %92.3) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD+DMSO-d₆) δ 8.14 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.90-7.86 (m, 3H),
 7.76-7.68 (m, 5H), 7.46 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.52 (d, 1H, *J* =
 3.5 Hz), 5.51 (s, 2H), 3.96 (d, 2H, *J* = 11.7 Hz), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H),
 10 1.99-1.83 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 491.2 (M⁺+1).

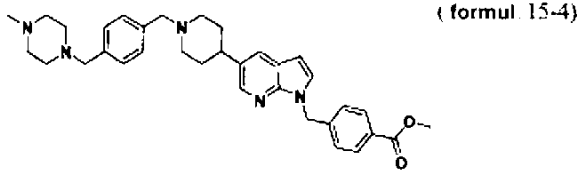
Örnek 114: Bileşik 877 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(3-formilbenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 15-3) sentezi



Formülün (6-2) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-
 20 il)metil)benzoat) (1.000 g, 2.862 mmol), 4-(bromometil)benzaldehit (0.684 g, 3.434
 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (1.013 mL, 5.724 mmol), oda sıcaklığında asetonitril
 (5 mL) içinde çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon
 karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman
 doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile
 25 kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre,
 beyaz katı olarak formülün (15-3) istenen bileşiğini (0.586 g, %43.8 sağlamak üzere
 kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile
 saflaştırılmıştır.

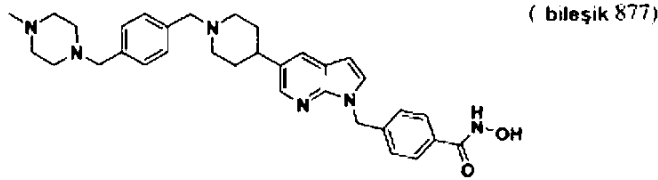
Adım 2: Metil 4-((5-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b] piridin-1-ilmetil)benzoat (formül 15-4) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (15-3) bileşiği (0.200 g, 0.428 mmol), 1-metilpiperazin (0.086 mL, 0.856 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.181 g, 0.856 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (15-4) istenen bileşiğini (0.230 g, %97.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((5-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 877) sentezi

15

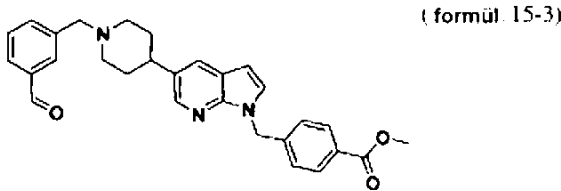


Adım 2'de hazırlanan formülün (15-4) bileşiği (0.230 g, 0.417 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.0 aköz solüsyon, 0.255 mL, 4.172 mmol) ve potasyum hidroksit (0.234 g, 4.172 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak istenen bileşiği (877) (0.156 g, %67.6) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.14 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.40-7.27 (m, 5 H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.53 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.07 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 2.81-2.28 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 4H), 2.62-2.34 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 553.4 (M⁺+1).

Örnek 115: Bileşik 878 sentezi**Adım 1: Metil 4-((5-(1-(3-formilbenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 15-3) sentezi**

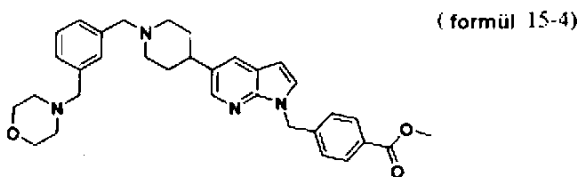
5



Formülün (6-2) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (1.000 g, 2.862 mmol), 4-(bromometil)benzaldehit (0.684 g, 3.434 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (1.013 mL, 5.724 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (15-3) istenen bileşiğini (0.586 g, %43.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((5-(1-(3-(morfolinometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il) metil)benzoat (formül 15-4) sentezi

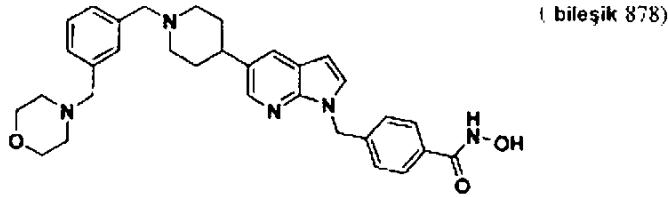
20



Adım 1'de hazırlanan formülün (15-3) bileşiği (0.200 g, 0.428 mmol), morfolin (0.075 g, 0.856 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.181 g, 0.856 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük

basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (15-4) istenen bileşiğini (0.124 g, %53.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

5 Adım 3: N-hidroksi-4-((5-(1-(3-(morfolinometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 878) sentezi



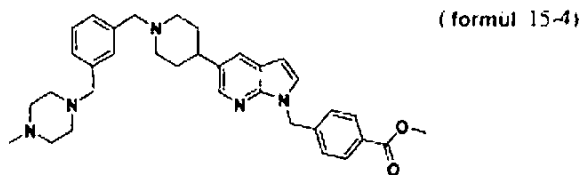
- 10 Adım 2’de hazırlanan formülün (15-4) bileşiği (0.124 g, 0.229 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.140 mL, 2.294 mmol) ve potasyum hidroksit (0.129 g, 2.294 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve
- 15 konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak istenen bileşiği (878) (0.117 g, %94.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

- ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.14 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.37-7.36 (m, 4H), 7.15 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz),
- 20 6.51 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.50 (s, 2H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.07 (d, 2H, *J* = 11.8 Hz), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 540.3 (*M*⁺+1).

Örnek 116: Bileşik 879 sentezi

25

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b] piridin-1-il)metil)benzoat (formül 15-4) sentezi

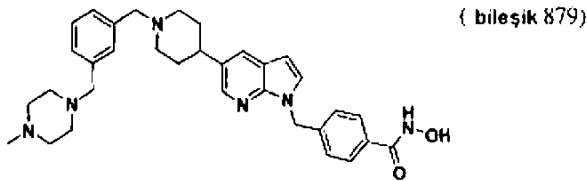


Formülün (15-3) bileşiği (metil 4-((5-(1-(3-formilbenzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.214 mmol), 1-metilpiperizin (0.043 g, 0.428 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.091 g, 0.428 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır.

5 Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (15-4) istenen bileşiğini (0.075 g, %63.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0

10 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 879) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (15-4) bileşiği (0.075 g, 0.136 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.083 mL, 1.359 mmol) ve potasyum hidroksit (0.076 g, 1.359 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon

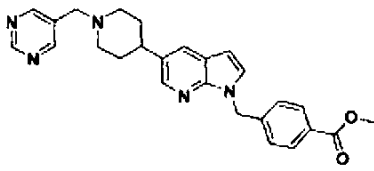
20 karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve sarı katı olarak istenen bileşiği (0.055 g, %73.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

25 ^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8.15 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 5.50 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (d, 2H, $J = 12.4$ Hz), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 4H), 2.63-2.35 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 553.4 ($\text{M}^+ + 1$).

30

Örnek 117: Bileşik 880 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil) benzoat (formül 12-2) sentezi



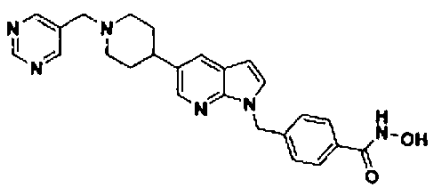
(formül 12-2)

5

Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 5-(klorometil)pirimidin (0.044 g, 0.343 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.101 mL, 0.572 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.054 g, %42.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

15

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 880) sentezi



(bileşik 880)

20

Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.054 g, 0.122 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.075 mL, 1.223 mmol) ve potasyum hidroksit (0.069 g, 1.223 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (880) (0.042 g, %77.4) sağlamak üzere kurutulmuştur.

25

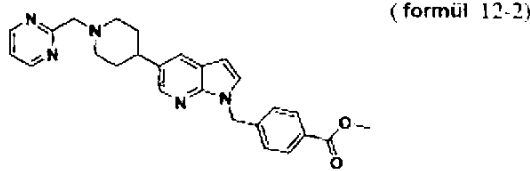
¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.15 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.42 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.53 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.55 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.05 (d, 2H, *J* = 11.7 Hz), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 443.3 (*M*⁺+1).

5

Örnek 118: Bileşik 881 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil) benzoat (formül 12-2) sentezi

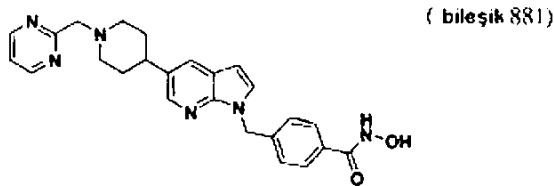
10



Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 2-(klorometil)pirimidin (0.044 g, 0.343 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.101 mL, 0.572 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı anda 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.064 g, %50.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 881) sentezi

25



Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.064 g, 0.145 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.089 mL, 1.450 mmol) ve potasyum hidroksit (0.081

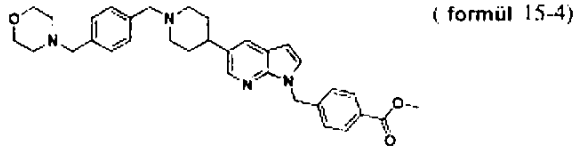
30

g, 1.450 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (881) (0.041 g, %63.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.84 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 4.2 Hz), 7.24 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.17 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 443.3 (M⁺+1).

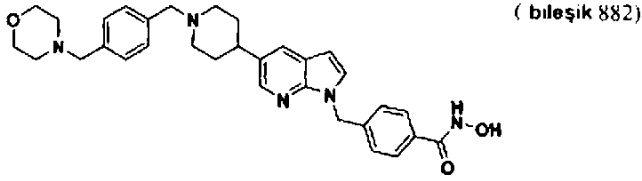
Örnek 119: Bileşik 882 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(4-(morfolinometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il) metil)benzoat (formül 15-4) sentezi



Formülün (15-3) bileşiği (metil 4-((5-(1-(4-formilbenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.214 mmol), morfolin (0.037 g, 0.428 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.091 g, 0.428 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (15-4) istenen bileşiğini (0.065 g, %56.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

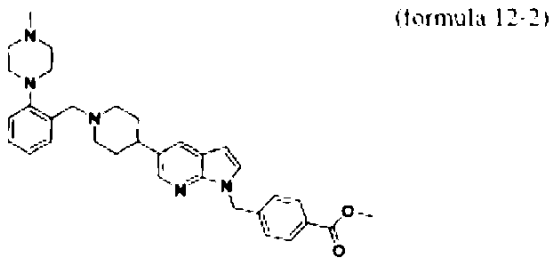
Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(4-(morfolinometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 882) sentezi



- Adım 1'de hazırlanan formülün (15-4) bileşiği (0.065 g, 0.120 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.0 aköz solüsyon, 0.074 mL, 1.203 mmol) ve potasyum hidroksit (0.067 g, 1.203 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde
- 5 çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenen bileşiği
- 10 (882) (0.059 g, %91.0) sağlamak üzere kurutulmuştur.
- ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.14 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.21 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.54 (s, 2H), 3.72-3.70 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.07 (d, 2H, J = 11.8 Hz), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.25-2.19 (m, 2H),
- 15 1.90-1.86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 540.3 (M⁺+1).

Örnek 120: Bileşik 883 sentezi

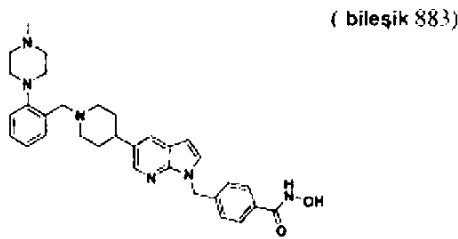
- Adım 1: Metil 4-((5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1 -il)metil)benzoat(formül 12-2) sentezi**
- 20



- Formülün (6-3) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.286 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehit (0.088 g, 0.429 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.091 g, 0.429 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözölmüştür ve solüsyon aynı anda 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır.
- 25

Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.038 g, %24.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(2-(4-metilpiperzin-1-il)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 883) sentezi



10

Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.100 g, 0.186 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.114 mL, 1.860 mmol) ve potasyum hidroksit (0.104 g, 1.860 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenen bileşiği (883) (0.043 g, %42.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8.15 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J = 3.5$ Hz), 7.28 (td, 1H, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 7.15-7.10 (m, 3H), 6.51 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 5.50 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.11 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 3.03 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H); MS (ESI) m/z 539.3 ($\text{M}^+ + 1$).

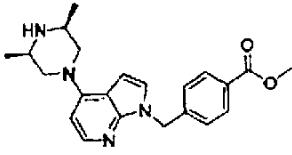
25

Örnek 121: Bileşik 884 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-((3S,5R)-3,5-dimetil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 26-1) sentezi

30

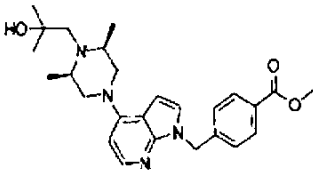
(formül. 26-1)



Formülün (1-2) bileşiği (metil 4-((4-bromo-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (2.000 g, 5.794 mmol), (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazin (0.794 g, 6.953 mmol), bis(tri-tert-
 5 bütülfosfin)paladyum(0) (0.296 g, 0.579 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.668 g, 6.953 mmol), 120°C'de toluen (50 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile
 10 özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (26-1) istenen bileşiğini (0.910 g, %41.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 40 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

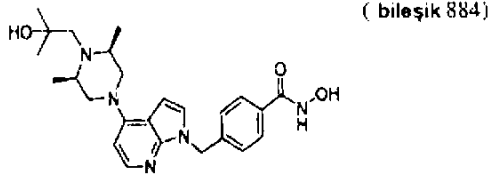
Adım 2: Metil 4-((4-((3S,5R)-4-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 26-3) sentezi

(formül 26-3)



Adım 1'de hazırlanan formülün (26-1) bileşiği (0.910 g, 2.404 mmol), dimetiloksiran (2.167 mL, 24.044 mmol) ve DIPEA (0.851 mL, 4.809 mmol) etanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve mikrodalga ışınlaması ile 110°C'de 3 saat ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman
 20 doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, kahverengi yağ olarak formülün (26-3) istenen bileşiğini (0.100 g, %9.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((4-((3S,5R)-4-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1 H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 884) sentezi



5

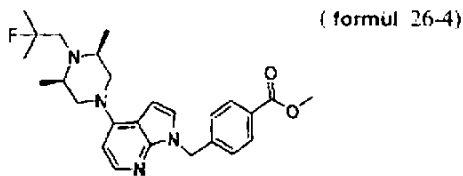
Adım 2'de hazırlanan formülün (26-3) bileşiği (0.050 g, 0.111 mmol), potasyum hidroksit (0.062 g, 1.110 mmol) ve ağırlık.a %50.00 aköz NH₂OH (0.143 mL, 2.219 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (3 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (884) (0.015 g, %29.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 5.41 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.12 (s, 12H); MS (ESI) m/z 452.3 (M⁺+1).

Örnek 122: Bileşik 885 sentezi

20

Adım 1: Metil 4-((4-((3S,5R)-4-(2-floro-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2, 3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 26-4) sentezi



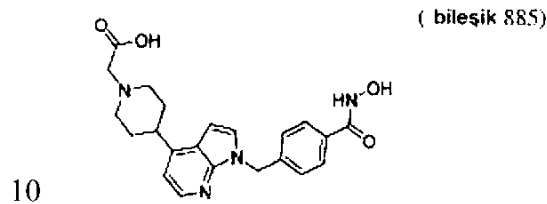
25

Formülün (26-3) bileşiği (metil 4-((4-((3S,5R)-4-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.050 g, 0.111 mmol) metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon aynı sıcaklıkta 5 dakika karıştırılmıştır ve buna 0°C'de triflorid (0.021 g, 0.133 mmol) eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil

30

asetat ile özütlenme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (26-4) istenen bileşiğini (0.021 g, %41.8) sağlamak üzere kolon
5 kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((4-((3S,5R)-4-(2-floro-2-metilpropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2, 3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 885) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (26-4) bileşiği (0.021 g, 0.046 mmol), potasyum hidroksit (0.026 g, 0.464 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH₂OH (0.060 mL, 0.928 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı
15 sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (3 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve sarı katı olarak istenen bileşiği (885) (0.010 g, %47.5) sağlamak üzere kurutulmuştur.

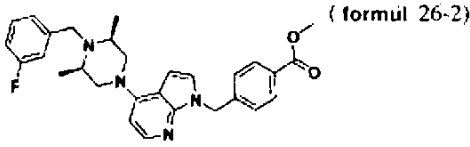
20 ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.41 (s, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z 454.5 (M⁺+1).

25

Örnek 123: Bileşik 886 sentezi

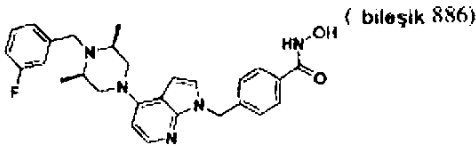
Adım 1: Metil 4-((4-((3S,5R)-4-(3-florobenzil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 26-2) sentezi

30



Formülün (26-1) bileşiği (metil 4-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.264 mmol), 1-(bromometil)-3-florobenzen (0.100 g, 0.528 mmol) ve DIPEA (0.094 mL, 0.528 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (26-2) istenen bileşiğini (0.036 g, %28.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((4-((3S,5R)-4-(3-florobenzil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 886) sentezi

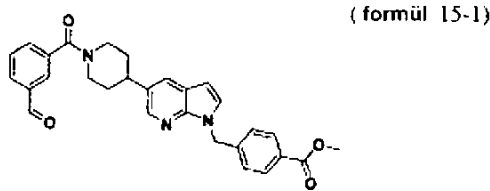


Adım 1'de hazırlanan formülün (26-2) bileşiği (0.036 g, 0.074 mmol), potasyum hidroksit (0.042 g, 0.740 mmol) ve ağırlıkça %50 aköz NH₂OH (0.095 mL, 1.480 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (3 ml) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (0.011 g, %30.5) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.55 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 5.41 (s, 2H), 3.85-3.80 (m, 4H), 2.83-2.78 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488.6 (M⁺+1).

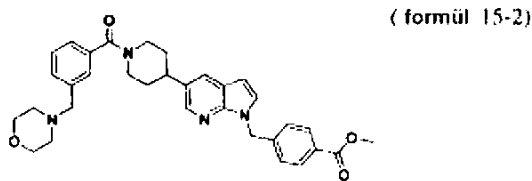
Örnek 124: Bileşik 895 sentezi**Adım 1: Metil 4-((5-(1-(3-formilbenzoil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 15-1) sentezi**

5



Formülün (6-2) bileşiği (metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (1.000 g, 2.862 mmol), 3-formilbenzoic asit (0.859 g, 5.724 mmol), 1-
 10 etil-3-[3-dimetilaminopropil]karbodiimid hidroklorid (1.097 g, 5.724 mmol), 1-hidroksibenzotriazol hidrat (0.773 g, 5.724 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (1.013 mL, 5.724 mmol), 40°C'de N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 6 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde
 15 etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı sıvı olarak formülün (15-1) istenen bileşiğini (1.051 g, %76.3) sağlamak üzere (SiO₂, 40 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

20

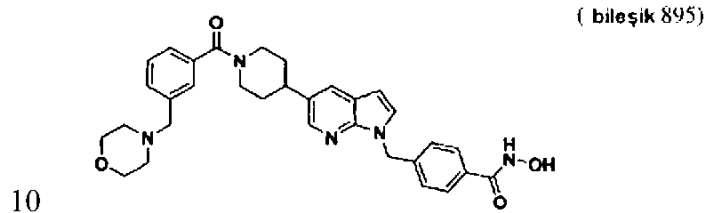
Adım 2: Metil 4-((5-(1-(3-(morfolinometil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il) metil)benzoat(formül 15-2) sentezi

25

Adım 1'de hazırlanan formülün (15-1) bileşiği (0.100 g, 0.208 mmol), morfolin (0.036 g, 0.415 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.088 g, 0.415 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile

5 özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz solüsyonu sodyum klorid, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (15-2) istenen bileşiğini (0.100 g, %86.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((5-(1-(3-(morfolinometilbenzoil)piperidin-4-il-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 895) sentezi



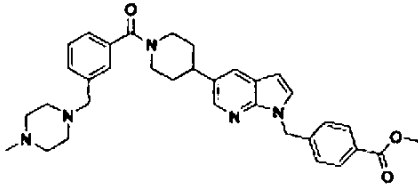
Adım 2'de hazırlanan formülün (15-2) bileşiği (0.100 g, 0.181 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.111 mL, 1.809 mmol) ve potasyum hidroksit (0.102 g, 1.809 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde
15 çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (895) (0.067 g, %67.3) sağlamak üzere kurutulmuştur.

20 ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.19 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.21 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.55 (s, 2H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H); MS (ESI) m/z 554.0 (M⁺ +1).

25 **Örnek 125: Bileşik 896 sentezi**

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 15-2) sentezi

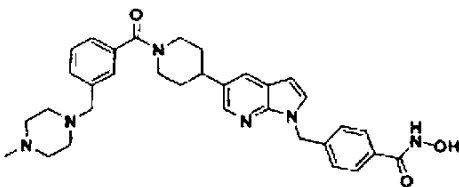
(formül 15-2)



Formülün (15-1) bileşiği (metil 4-((5-(1-(3-formilbenzoil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.208 mmol), 1-metilpiperazin (0.042 g, 0.415 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.088 g, 0.415 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (15-2) istenen bileşiğini (0.110 g, %93.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 896) sentezi

(bileşik 896)



Adım 1'de hazırlanan formülün (15-2) bileşiği (0.110 g, 0.194 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.119 mL, 1.944 mmol) ve potasyum hidroksit (0.109 g, 1.944 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenen bileşiği (896) (0.107 g, %96.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

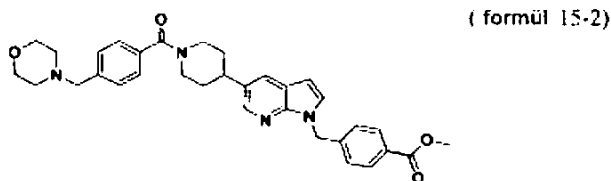
¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.19 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 3.5 Hz),

5.55 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.66-2.35 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H); MS (ESI) m/z 567.0 (M⁺+1).

Örnek 126: Bileşik 897 sentezi

5

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(4-(morfolinometil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 15-2) sentezi

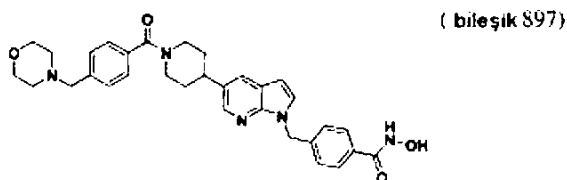


10

Formülün (15-1) bileşiği (metil 4-((5-(1-(4-formilbenzoil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.208 mmol), morfolin (0.036 g, 0.415 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.088 g, 0.415 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formülün (15-2) istenen bileşiğini (0.104 g, %90.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(4-(morfolinometil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 897) sentezi



25

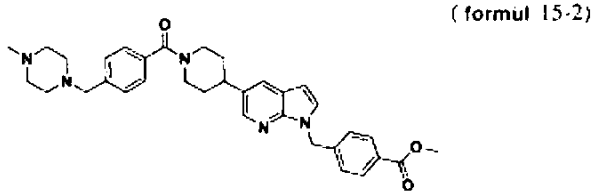
Adım 1'de hazırlanan formülün (15-2) bileşiği (0.104 g, 0.188 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.115 mL, 1.882 mmol) ve potasyum hidroksit (0.106 g, 1.882 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde

çözölmüştür ve solösyon aynı sıcaklıkta 1 saat çözülmüştür. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solösyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenen bileşiğı

(897) (0.054 g, %51.8) sağılamak üzere kurutulmuştur.
¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.19 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.51-7.42 (m, 5H), 7.21 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.55 (s, 2H), 3.72-3.70 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 4H); MS (ESI) m/z 554.0 (M⁺ +1).

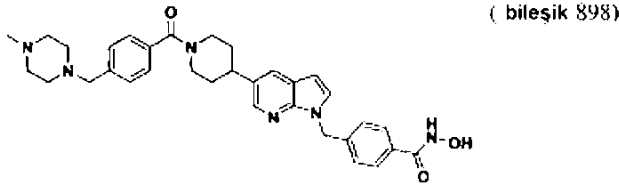
Adım 127: Bileşik 898 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formöl 15-2) sentezi



Formölün (15-1) bileşiğı (metil 4-((5-(1-(4-formilbenzoil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.208 mmol), 1-metilpiperazin (0.042 g, 0.415 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.088 g, 0.415 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür ve solösyon aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solösyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz sıvı olarak formölün (15-2) istenen bileşiğini (0.079 g, %67.2) sağılamak üzere (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = from 0% to 10%) kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 898) sentezi



Adım 2'de hazırlanan formülün (15-2) bileşiği (0.079 g, 0.140 mmol), hidroksilamin (ağırlıkça %50.00 aköz solüsyon, 0.085 mL, 1.396 mmol) ve potasyum hidroksit (0.078 g, 1.396 mmol), oda sıcaklığında metanol (1 mL) / tetrahidrofuran (1 mL) içinde
5 çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir ve fil dişi katı olarak istenen bileşiği
10 (898) (0.054 g, %68.4) sağlamak üzere kurutulmuştur.

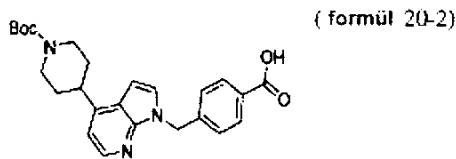
¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.19 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.49-7.43 (m, 5H), 7.22 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.55 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.77-2.39 (m, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.60-2.03 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 4H); MS (ESI) m/z 567.0 (M⁺+1).

15

Örnek 128: Bileşik 917 sentezi

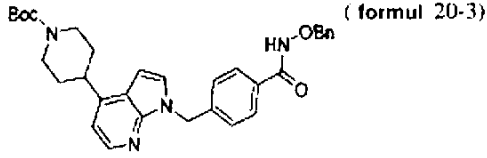
Adım 1: 4-((4-(1-(tert-bütoksikarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoik asit (formül 20-2) sentezi

20



Formülün (20-1) bileşiği (tert-bütül 4-(1-(4-metoksikarbonil)benzil-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-karboksilat) (0.900 g, 2.002 mmol) ve LiOH (0.096 g, 4.004 mmol), oda sıcaklığında metanol (10 mL) / su (5 mL) içinde çözölmüştür ve solüsyon 60°C'de 4
25 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve gri katı olarak formülün (20-2) istenen bileşiğini (0.900 g, %103.2) sağlamak üzere
30 kurutulmuştur.

Adım 2: tert-bütıl 4-(1-(4-((benziloksi)karbamoyl)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-karboksilat (formül 20-3) sentezi

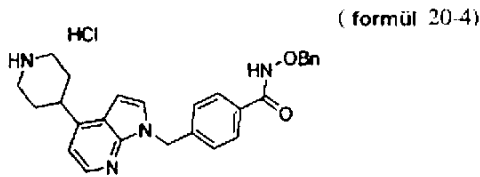


5

Adım 1'de hazırlanan formülün (20-2) bileşiği (0.900 g, 2.066 mmol), o-benzilhidroksilamin (0.509 g, 4.133 mmol), EDC (0.792 g, 4.133 mmol), HOBt (0.558 g, 4.133 mmol) ve DIPEA (1.335 g, 10.332 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, soluk sarı katı olarak formülün (20-3) istenen bileşiğini (0.759 g, %67.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %5 ila %60) ile saflaştırılmıştır.

15

Adım 3: N-(benziloksi)-4-((4-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid hidroklorid (formül 20-4) sentezi



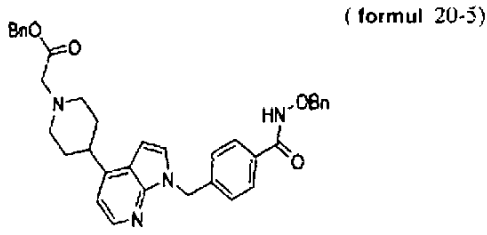
20

Adım 2'de hazırlanan formülün (20-3) bileşiği (0.759 g, 1.404 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür ve buna HCl (4.0 M solüsyon, 2.457 mL, 9.827 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, metilen klorid ile yıkanmıştır ve sarı katı olarak 20-4'ün istenen bileşiğini (0.629 g, %93.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

25

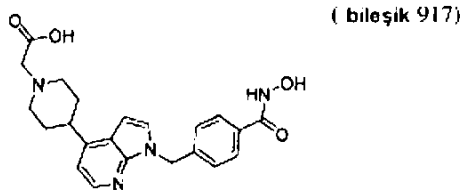
Adım 4: Benzil 2-(4-(1-(4-((benziloksi)karbamoyl)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)asetat (formül 20-5) sentezi

30



Adım 3'te hazırlanan formülün (20-4) bileşiği (0.200 g, 0.419 mmol) ve TEA (0.292 mL, 2.096 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (4 mL) içinde çözülmüştür ve buna benzil 2-bromoasetat (0.192 g, 0.839 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (20-5) istenen bileşiğini (0.163 g, %66.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %5 ila %20) ile saflaştırılmıştır.

Adım 5: 2-(4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)asetik asit (bileşik 917) sentezi



Adım 4'te hazırlanan formülün (20-5) bileşiği (0.163 g, 0.277 mmol), oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve buna yavaşça Pd/C (20 mg) eklenmiştir. Akabinde solüsyon hidrojen balonu altında 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (5 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, dietil eter ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (917) (0.068 g, %60.1) sağlamak üzere kurutulmuştur.

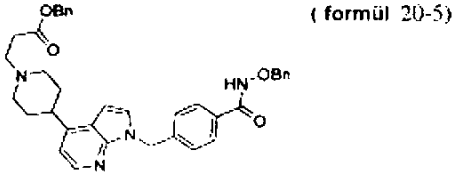
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.18 (brs, 1H), 8.20 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.64 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.99 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 6.72 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.51 (s, 2H), 3.37-3.31 (m, 4H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.78 (t, 2H,

$J = 11.0$ Hz), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.89 (d, 2H, $J = 12.1$ Hz); MS (ESI) m/z 409.3 ($M^+ + H$).

Örnek 129: Bileşik 927 sentezi

5

Adım 1: benzil 3-(4-(1-(4-((benziloksi)karbamoyl)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)propanoat (formül 20-5) sentezi

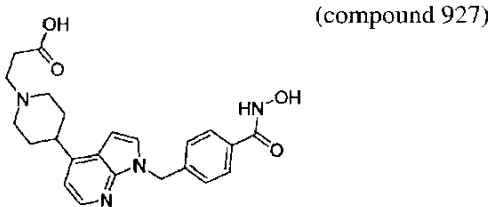


10

Formülün (20-4) bileşiği (N-(benziloksi)-4-((4-piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)metil)benzamid hidroklorid (0.100 g, 0.210 mmol) ve TEA (0.146 mL, 1.048 mmol), metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve buna benzil akrilat (0.041 g, 0.252 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütlemeye yapılmıştır. Ekstrakt katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (20-5) istenen bileşiğini (0.066 g, %52.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %50 ila %80) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: 3-(4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)propionik asit (bileşik 927) sentezi



25

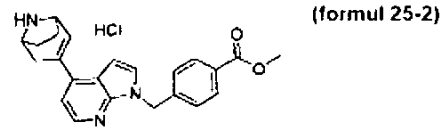
Adım 1'de hazırlanan formülün (20-5) bileşiği (0.066 g, 0.110 mmol), oda sıcaklığında metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve buna yavaşça Pd/C (10 mg) eklenmiştir. Akabinde solüsyon hidrojen balonu altında 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı,

katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Metanol (1 mL) ve dietil eter (10 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, dietil eter ile yıkanmıştır ve soluk mor katı olarak istenen bileşiği (927) (0.018 g, %38.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.18 (brs, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 6.99 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 6.63 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 3.06 (d, 2H, *J* = 11.5 Hz), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.67 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.41 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.43-2.40 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H).

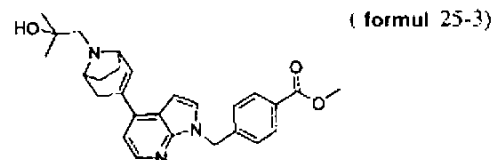
Örnek 130: Bileşik 930 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(8-aza-bisiklo[3.2.1]okt-2-en-3-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzo sentezi



Formülün (25-1) bileşiği (0.550 g, 1.156 mmol) ve 4 M HCl (4.0 M solüsyon, 1.446 mL, 5.782 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle beyaz köpük katı olarak formülün (25-2) istenen bileşiği (0.470 g, % 99.1) elde edilmiştir. Ürün ek saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır.

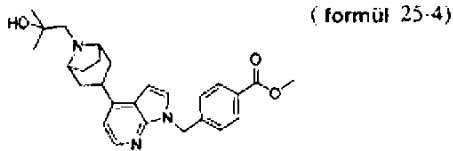
Adım 2: Metil 4-((4-(8-(2-hidroksi-2-metilpropil)-8-aza-bisiklo[3.2.1]okt-2-en-3-il)-1H-pirol[2, 3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 25-3) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (25-2) bileşiği (0.200 g, 0.488 mmol), 2,2-dimetiloksiran (0.220 mL, 2.440 mmol) ve sodyum karbonat (0.337 g, 2.440 mmol), etanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 30 saat ısıtılmıştır ve

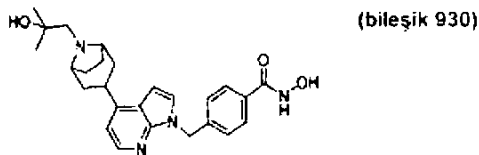
akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (25-3) istenen bileşiğini (0.063 g, %29.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %5 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: Metil 4-((4-(8-(2-hidroksi-2-metilpropil)-8-aza-bisiklo[3,2,1]oktan-3-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 25-4) sentezi



Adım 2'de hazırlanan formülün (25-3) bileşiği (0.240 g, 0.539 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür, buna yavaşça Pd/C (10 mg) eklenmiştir. Akabinde solüsyon hidrojen balonu altında 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonu solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle renksiz yağ olarak formülün (25-4) istenen bileşiği (0.200 g, %83.0) elde edilmiştir. Ürün ek saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır.

Adım 4: N-hidroksi-4-((4-(8-(2-hidroksi-2-metilpropil)-8-aza-bisiklo[3,2,1]oktan-3-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 930) sentezi



Adım 3'te hazırlanan formülün (25-4) bileşiği (0.096 g, 0.214 mmol), NH_2OH (%50.0 solüsyon, 0.131 mL, 2.145 mmol) ve potasyum hidroksit (0.120 g, 2.145 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon solüsyonu solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye etil asetat (20 mL) ve hekzan (10

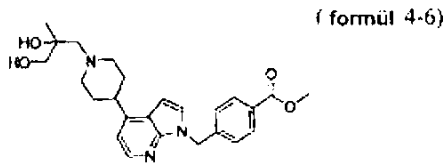
mL) eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, hekzan ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (930) (0.045 g, %46.8) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.14 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 7.64 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H, J = 6.8, 5.2 Hz), 6.67 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 449.0 (M⁺ + H).

Örnek 131: Bileşik 945 sentezi

10

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(2,3-dihidroksi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 4-6) sentezi



15

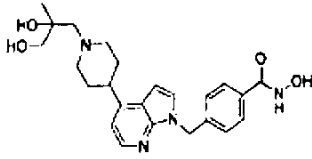
Başlangıç materyali olarak metil 4-((4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(0.300 g, 0.777 mmol), (2-metiloksiran-2-il)metanol (0.205 g, 2.332 mmol) ve sodyum karbonat (0.322 g, 2.332 mmol), etanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (4-6) istenen bileşiğini (0.150 g, %44.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

25

Adım 2: 4-((4-(1-(2,3-dihidroksi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 945) sentezi

30

(bileşik 945)



Adım 1'de hazırlanan formülün (4-6) bileşiği (0.160 g, 0.354 mmol) ve NH_2OH (%50.0 solüsyon, 0.217 mL, 3.543 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür.

- 5 Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.199 g, 3.543 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonuna 0°C 'de doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (20 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde 10 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid
- 10 solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (945) (0.085 g, %54.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30).

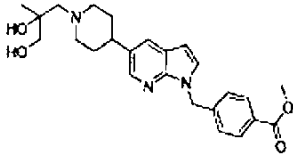
- ^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8.15 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.59-2.37 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.15 (s, 3H); MS (ESI) m/z 438.9 ($\text{M}^+ + \text{H}$).
- 15

Örnek 132: Bileşik 946 sentezi

20

Adım 1: Metil 4-((5-(1-(2,3-dihidroksi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 5-6) sentezi

(formül 5-6)

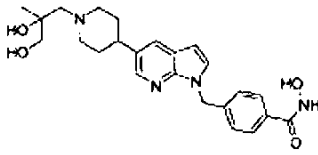


25

- Başlangıç materyali olarak metil 4-((5-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(0.300 g, 0.859 mmol), (2-metiloksiran-2-il)metanol (0.227 g, 2.576 mmol) ve sodyum karbonat (0.356 g, 2.576 mmol), etanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C 'de 20 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına
- 30 soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su

eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (5-6) istenen bileşiğini (0.200 g, %53.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-(1-(2,3-dihidroksi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 946) sentezi



10 (bileşik 946)

Adım 1'de hazırlanan formülün (5-6) bileşiği (0.230 g, 0.509 mmol) ve NH₂OH (%50.0 solüsyon, 0.312 mL, 5.093 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona potasyum hidroksit (0.286 g, 5.093 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (946) (0.035 g, %15.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

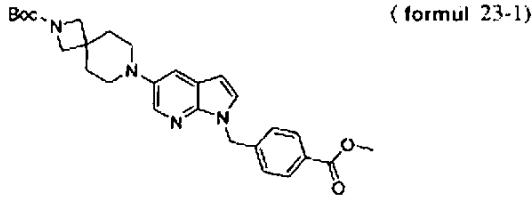
¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, 1H, J = 2.04 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.65 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J = 3.48 Hz), 7.23 (m, 2H), 6.45 (d, 1H, J = 3.40 Hz), 5.48 (s, 2H), 4.70 (brs, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.37-2.08 (m, 4H), 1.73 (m, 4H), 1.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 438.9 (M⁺ + H).

25

Örnek 133: Bileşik 956 sentezi

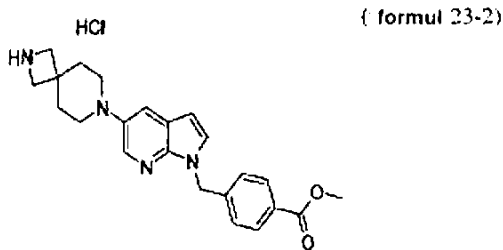
Adım 1: Tert-bütil 7-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2,7-diazaspiro[3,5] nonan-2-karboksilat(formül 23-1) sentezi

30



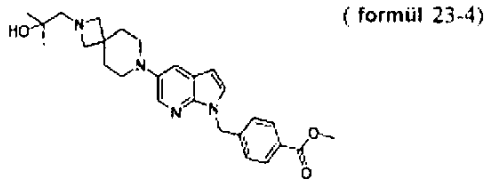
Formülün (2-2) bileşiği (2.000 g, 5.794 mmol), tert-bütıl 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-karboksilat(1.574 g, 6.953 mmol), bis(tri-tert-bütılfosfin)Paladyum(0) (0.296 g, 0.579 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.668 g, 6.953 mmol), 120°C'de tolúen (30 mL) içinde 5 çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz solüsyonu sodyum klorid, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, 10 filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı katı olarak formülün (23-1) istenen bileşiğini (0.690 g, %24.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((5-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid (formül 23-2) sentezi



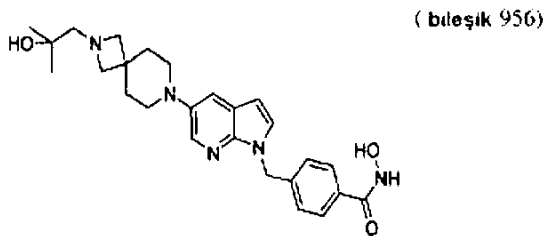
Adım 1'de hazırlanan formülün (23-1) bileşiği (0.690 g, 1.406 mmol) ve 4M HCl (dioksan içinde 4.00 M solüsyon, 1.406 mL, 5.626 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözölmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve ürün ek saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır (0.450 g, %74.9, sarı yağ).

Adım 3: metil 4-((5-(2-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 23-4) sentezi



Adım 2'de hazırlanan formülün (23-2) bileşiği (0.150 g, 0.351 mmol), 2,2-dimetiloksiran (0.038 mL, 0.422 mmol) ve DIPEA (0.123 mL, 0.703 mmol), etanol (3 mL) içinde
 5 çözülmüştür ve mikrodalga ışınlaması ile 110°C'de 20 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre,
 10 renksiz yağ olarak formülün (23-4) istenen bileşiğini (0.047 g, %31.4) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %40) ile saflaştırılmıştır.

Adım 4: N-hidroksi-4-((5-(2-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2,7-diazaspiro[3.5]nanan-7-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 956) sentezi



Adım 3'te hazırlanan formülün (23-4) bileşiği (0.024 g, 0.052 mmol), hidroksilamin (H₂O içinde %50.00 solüsyon, 0.064 mL, 1.042 mmol) ve potasyum hidroksit (0.029 g, 0.521 mmol), 0°C'de metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek
 25 saflaştırma yapılmadan beyaz köpük katı olarak istenen bileşik (956) (0.014 g, %58.0) elde edilmiştir.

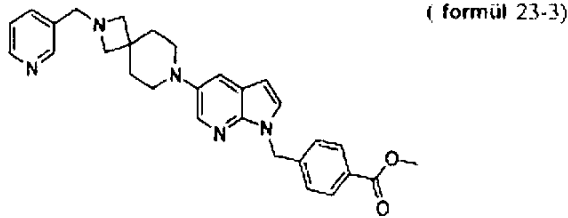
¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.09 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.69-7.66 (m, 3H), 7.38 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.49-6.47 (m, 1H), 5.52-5.51 (m, 2H), 3.43-3.42 (m, 4H), 3.08-3.06 (m, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.03-2.01 (m, 4H), 1.24 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 464.0 (*M*⁺ + H).

5

Örnek 134: Bileşik 957 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin -1-il)metil)benzoat (formül 23-3) sentezi

10

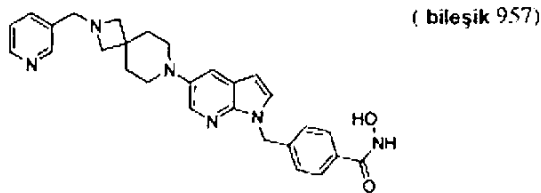


Formülün (23-2) bileşiği (0.150 g, 0.351 mmol), nikotinaldehit (0.036 mL, 0.386 mmol) ve NaBH(OAc)₃ (0.149 g, 0.703 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (23-3) istenen bileşiğini (0.100 g, %59.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 957) sentezi

25

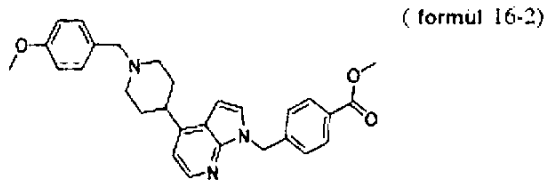


Adım 1'de hazırlanan formülün (23-3) bileşiği (0.100 g, 0.208 mmol), hidroksilamin (H_2O içinde %50.0 solüsyon, 0.254 mL, 4.153 mmol) ve potasyum hidroksit (0.117 g, 2.076 mmol), metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon 0°C'de 30 dakika karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan beyaz köpük katı olarak istenen bileşik (957) (0.040 g, %39.9) elde edilmiştir.

^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz), 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.66-7.65 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H, $J = 7.7, 4.8$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 6.46 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 5.51-5.50 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.37 (s, 4H), 3.04 (s, 4H), 1.97 (s, 4H); MS (ESI) m/z 483.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

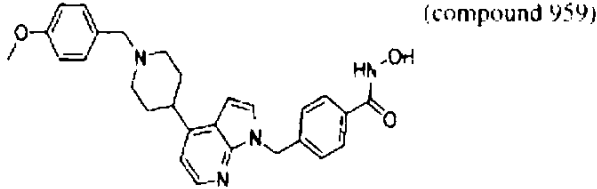
Örnek 135: Bileşik 959 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(4-metoksibenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 16-2) sentezi



Formülün (16-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.300 g, 0.859 mmol) ve p-anisaldehit (0.175 g, 1.288 mmol), metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve buna $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.364 g, 1.717 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (16-2) istenen bileşiğini (0.280 g, %69.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(1-(4-metoksibenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 959) sentezi



5

Adım 1'de hazırlanan formülün (16-2) bileşiği (0.100 g, 0.213 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.261 mL, 4.259 mmol) ve potasyum hidroksit (0.119 g, 2.130 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) / tetrahidrofuran (0.5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solveni uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (50 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (959) (0.084 g, %83.8) sağlamak üzere kurutulmuştur.

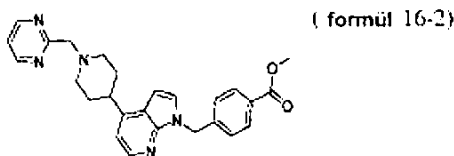
15

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.59 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.27-7.23 (m, 4H), 6.99 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.62 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.49 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.94 (d, 3H, *J* = 11.2 Hz), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 471.0 (*M*⁺ + H).

Örnek 136: Bileşik 966 sentezi

20

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(pirimidin-2-ilmetil)pipendin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil) benzoat (formül 16-2) sentezi



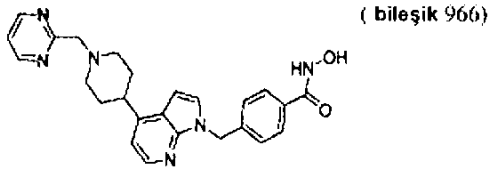
25

Formülün (16-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.500 g, 1.431 mmol), 2-(klorometil)pirimidin hidroklorid (0.260 g, 1.574 mmol) ve DIPEA (0.555 g, 4.293 mmol), oda sıcaklığında asetonyitril (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır Akabinde reaksiyon karışımı solveni uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre

30

edilmiştir ve konsantre, kahverengi yağ olarak formülün (16-2) istenen bileşiğini (0.365 g, %57.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

5 **Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 966) sentezi**



- 10 Adım 1'de hazırlanan formülün (16-2) bileşiği (0.100 g, 0.226 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.277 mL, 4.530 mmol) ve potasyum hidroksit (0.127 g, 2.265 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum
- 15 hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan soluk turuncu katı olarak istenen bileşik (966) (0.039 g, %38.9) elde edilmiştir.
- 20 ^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 3.77 (s, 2H), 3.03 (d, 2H, $J = 11.3$ Hz), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.31 (t, 2H, $J = 10.1$ Hz), 1.88-1.73 (m, 4H); MS (ESI) m/z 443.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

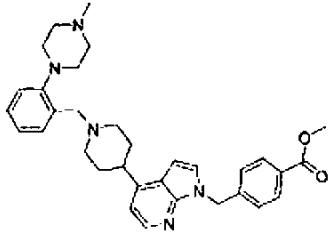
25

Örnek 1.37: Bileşik 984 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 16-4) sentezi

30

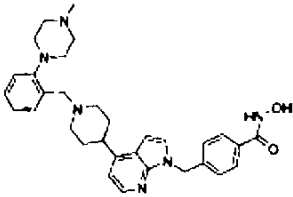
(formül 16-4)



Formülün (16-3) bileşiği (metil 4-((4-piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.250 g, 0.715 mmol) ve 2-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehit (0.219 g, 1.073 mmol), metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve buna Na(OAc)₃BH (0.303 g, 1.431 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile 10 filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, soluk sarı katı olarak formülün (16-4) istenen bileşiğini (0.280 g, %72.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

15 **Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b] piridin-1-ilmetil)benzamid (bileşik 984) sentezi**

(bileşik 984)

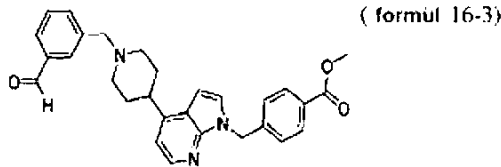


20 Adım 1'de hazırlanan formülün (16-4) bileşiği (0.140 g, 0.260 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.319 mL, 5.207 mmol) ve potasyum hidroksit (0.146 g, 2.604 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum 25 hidrojen karbonat (50 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (984) (0.071 g, %50.6) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.16 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.47 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.11 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.3 Hz), 7.03 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 6.70 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.54 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.12 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 3.03-3.01 (m, 5H), 2.67 (brs, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 539.0(M⁺ + H).

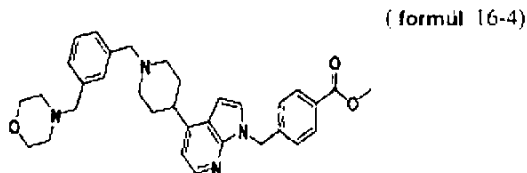
Örnek 138: Bileşik 985 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(3-formilbenzil)piperdin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 16-3) sentezi



Formülün (16-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperdin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.500 g, 1.296 mmol), 3-(bromometil)benzaldehit (0.284 g, 1.425 mmol) ve DIPEA (0.502 g, 3.887 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (8 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantre, sarı yağ olarak formülün (16-3) istenen bileşiğini (0.391 g, %64.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 24 g kartuş; etil asetat / hekzan = %40 ila %90) ile saflaştırılmıştır.

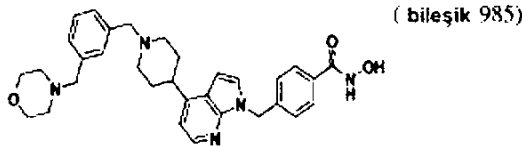
Adım 2: Metil 4-((4-(1-(3-(morfolinometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il) metil)benzoat (formül 16-4) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (16-3) bileşiği (0.200 g, 0.428 mmol) ve morfolin (0.056 mL, 0.642 mmol), metilen klorid (8 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve buna Na(OAc)₃BH (0.181 g, 0.856 mmol) eklenmiştir,

akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, açık sarı yağ olarak formülün (16-4) istenen bileşiğini (0.167 g, %72.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %5) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((4-(1-(3-(morpho)inometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 985) sentezi

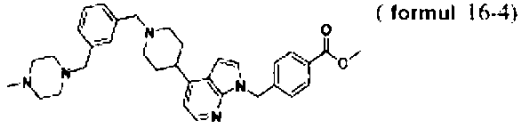


Adım 2'de hazırlanan formülün (16-4) bileşiği (0.070 g, 0.130 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.0 solüsyon, 0.159 mL, 2.599 mmol) ve potasyum hidroksit (0.073 g, 1.299 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, oda sıcaklığında dietil eterden (10 mL) kristalize edilmiştir ve filtrelenmiştir ve elde edilen katı, dietil eter ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (985) (0.052 g, %74.1) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.11 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.31-7.18 (m, 6H), 7.00 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.49 (s, 2H), 3.57 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 3.52 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.95 (d, 3H, J = 11.4 Hz), 2.34 (brs, 4H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 4H); MS (ESI) m/z 540.0 (M⁺ + H).

Örnek 139: Bileşik 986 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b] piridin-1-il)metil)benzoat (formül 16-4) sentezi

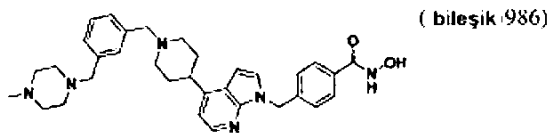


5

Formülün (16-3) bileşiği (metil 4-((4-(1-(3-formilbenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.200 g, 0.428 mmol) ve N-metilpiperazin (0.071 mL, 0.642 mmol), metilen klorid (8 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve buna Na(OAc)₃BH (0.181 g, 0.856 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, soluk sarı yağ olarak formülün (16-4) istenen bileşiğini (0.230 g, %97.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)metil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 986) sentezi



25

Adım 1'de hazırlanan formülün (16-4) bileşiği (0.135 g, 0.264 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.323 mL, 5.276 mmol) ve potasyum hidroksit (0.148 g, 2.638 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, oda sıcaklığında dietil eterden (10 mL) kristalize edilmiştir ve filtrelenmiştir ve elde edilen katı, dietil eter

30

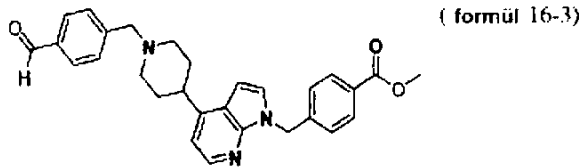
ile yıkanmıştır ve soluk turuncu katı olarak istenen bileşiği (986) (0.022 g, %16.3) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.27-7.19 (m, 5H), 7.16 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.47 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.95 (d, 3H, J = 11.9 Hz), 2.33 (brs, 8H), 2.14-2.12 (m, 5H), 1.85-1.83 (m, 4H); MS (ESI) m/z 553.0 (M⁺ + H).

Örnek 140: Bileşik 987 sentezi

10

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(4-formilbenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 16-3) sentezi

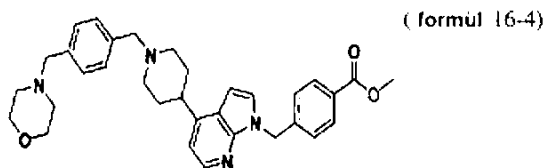


15

Formülün (16-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.500 g, 1.296 mmol), 4-(bromometil)benzaldehit (0.284 g, 1.425 mmol) ve DIPEA (0.502 g, 3.887 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (8 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantre, sarı yağ olarak formülün (16-3) istenen bileşiğini (0.448 g, %73.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 24 g kartuş; etil asetat / hekzan = %30 ila %70) ile saflaştırılmıştır.

20

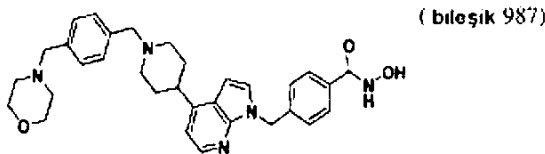
Adım 2: Metil 4-((4-(1-(4-(morfolinometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il) metil)benzoat (formül 16-4) sentezi



25

Adım 1'de hazırlanan formülün (16-3) bileşiği (0.200 g, 0.428 mmol) ve morfolin (0.056 mL, 0.642 mmol), metilen klorid (8 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve buna Na(OAc)₃BH (0.181 g, 0.856 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, soluk sarı yağ olarak formülün (16-4) istenen bileşiğini (0.189 g, %82.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %5) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((4-(1-(4-(morfolinometil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 987) sentezi

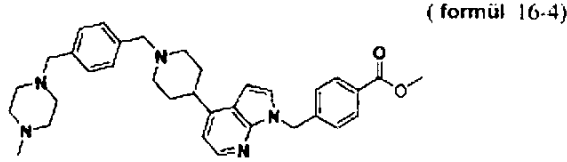


Adım 2'de hazırlanan formülün (16-4) bileşiği (0.080 g, 0.149 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.0 solüsyon, 0.182 mL, 2.970 mmol) ve potasyum hidroksit (0.083 g, 1.485 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (15 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (987) (0.047 g, %58.6) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.16 (brs, 1H), 8.97 (brs, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.31-7.25 (m, 6H), 6.99 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.49 (s, 2H), 3.57 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 3.51 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.95 (d, 3H, J = 10.6 Hz), 2.34-2.33 (m, 4H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.82-1.81 (m, 4H); MS (ESI) m/z 540.0 (M⁺ + H).

Örnek 141: Bileşik 988 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b] piridin-1-il)metil)benzoat (formül 16-4) sentezi

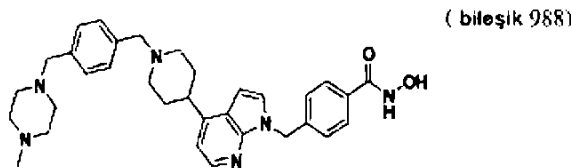


5

Formülün (16-3) bileşiği (metil 4-((4-(1-(4-formilbenzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.200 g, 0.428 mmol) ve N-metilpiperazin (0.064 g, 0.642 mmol), metilen klorid (8 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve buna Na(OAc)₃BH (0.181 g, 0.856 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, soluk sarı yağ olarak formülün (16-4) istenen bileşiğini (0.192 g, %81.4) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %5) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 988) sentezi



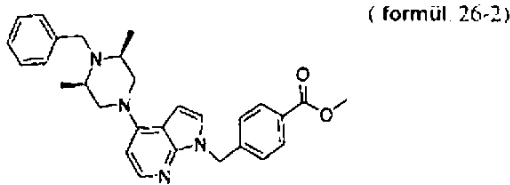
Adım 1'de hazırlanan formülün (16-4) bileşiği (0.090 g, 0.163 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.200 mL, 3.263 mmol) ve potasyum hidroksit (0.092 g, 1.631 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (15 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (988) (0.070 g, %77.6) sağlamak üzere kurutulmuştur.

30

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.15 (brs, 1H), 9.05 (brs, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.60 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.29-7.23 (m, 6H), 6.99 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 6.63 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.50 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.95 (d, 3H, *J* = 11.2 Hz), 2.34-2.33 (m, 8H), 2.14-2.12 (m, 5H), 1.82-1.81 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 553.0 (M⁺ + H).

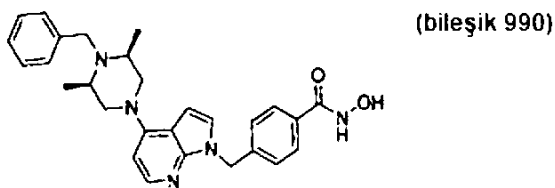
Örnek 142: Bileşik 990 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-((3S,5R)-4-benzil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 26-2) sentezi



Formülün (26-1) bileşiği (0.236 g, 0.624 mmol), benzil bromid (0.082 mL, 0.686 mmol) ve sezyum karbonat (0.305 g, 0.935 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (20 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (26-2) istenen bileşiğini (0.120 g, %41.1) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = from 0% to 10%) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((4-((3S,5R)-4-benzil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 990) sentezi

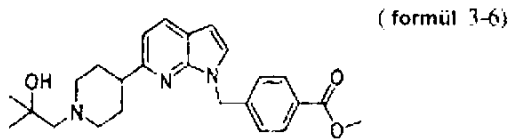


Adım 1'de hazırlanan formülün (26-2) bileşiği (0.054 g, 0.115 mmol), hidroksilamin (H₂O içinde %50.00 solüsyon, 0.141 mL, 2.305 mmol) ve potasyum hidroksit (0.065 g, 1.152 mmol), metanol (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon 0°C'de 30 dakika karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan renksiz yağ olarak istenen bileşik (990) (0.028 g, %51.7) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 7.97 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.31 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 6.53 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.45 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz), 5.40 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.83-2.74 (m, 4H), 1.05 (d, 6H, *J* = 5.4 Hz); MS (ESI) *m/z* 470.0 (M⁺ + H).

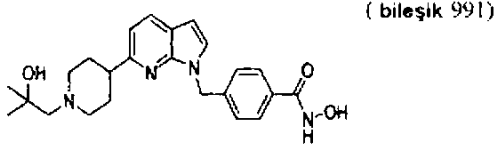
Örnek 143: Bileşik 991 sentezi

Adım 1: metil 4-((6-(1-(2-hidroksi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 3-6) sentezi



Formülün (3-5) bileşiği (0.170 g, 0.487 mmol), 2,2-dimetiloksiran (0.053 mL, 0.584 mmol) ve DIPEA (0.169 mL, 0.973 mmol), etanol (2 mL) içinde çözülmüştür ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (3-6) istenen bileşiğini (0.119 g, %58.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((6-(1-(2-hidroksi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin -1-il)metil)benzamid (bileşik 991) sentezi



5

Adım 1'de hazırlanan formülün (3-6) bileşiği (0.119 g, 0.282 mmol), hidroksilamin (H_2O içinde %50.0 solüsyon, 0.345 mL, 5.646 mmol) ve potasyum hidroksit (0.158 g, 2.823 mmol), metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon $0^\circ C$ 'de 30 dakika karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solveni uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan renksiz yağ olarak istenen bileşik (991) (0.080 g, %67.1) elde edilmiştir.

15

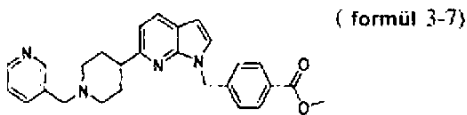
^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 7.87 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.03 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.46 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 5.54 (s, 2H), 3.13 (d, 2H, $J = 11.4$ Hz), 2.75-2.74 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 4H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.23 (s, 6H); MS (ESI) m/z 423.15 ($M^+ + H$).

20

Örnek 144: Bileşik 992 sentezi

Adım 1: Metil 4-((6-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 3-7) sentezi

25

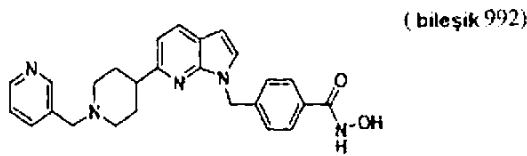


Formülün (3-5) bileşiği (0.190 g, 0.544 mmol), nikotinaldehit (0.056 mL, 0.598 mmol) ve $NaBH(OAc)_3$ (0.230 g, 1.087 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman

30

doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (3-7) istenen bileşiğini (0.149 g, %62.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((6-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 992) sentezi



10

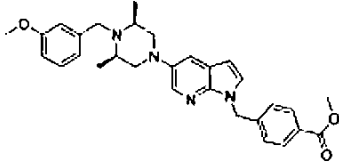
Adım 1'de hazırlanan formülün (3-7) bileşiği (0.149 g, 0.338 mmol), hidroksilamin (H₂O içinde %50.0 solüsyon, 0.414 mL, 6.764 mmol) ve potasyum hidroksit (0.190 g, 3.382 mmol), metanol (2 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon 0°C'de 30 dakika karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan renksiz yağ olarak istenen bileşik (992) (0.098 g, %65.6) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.47 (dd, 1H, *J* = 4.3, 1.9 Hz), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.44 (dd, 1H, *J* = 7.7, 4.9 Hz), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.46 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.53 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.00 (d, 2H, *J* = 11.4 Hz), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 441.97 (M⁺ + H).

Örnek 145: Bileşik 1003 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-((3S,5R)-4-(3-metoksibenzil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 14-2) sentezi

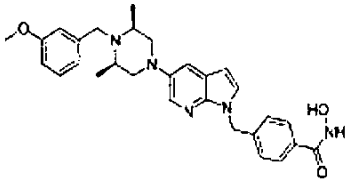
(formül 14-2)



Formülün (14-1) bileşiği (0.200 g, 0.528 mmol), 3-metoksibenzil bromid (0.081 mL, 0.581 mmol) ve sezyum karbonat (0.517 g, 1.585 mmol), oda sıcaklığında asetonitril (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (14-2) istenen bileşiğini (0.109 g, %41.4) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 24 g kartuş; etil asetat / hekzan = from 0% to 3%) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-((3S,5R)-4-(3-metoksibenzil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il-1H-pirol[2,3-b]metil)benzamid (bileşik 1003) sentezi

15



(bileşik 1003)

Adım 1'de hazırlanan formülün (14-2) bileşiği (0.101 g, 0.203 mmol) ve hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.124 mL, 2.026 mmol), 0°C'de metanol (2 mL) içinde çözülmüştür ve buna potasyum hidroksit (0.114 g, 2.026 mmol) eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz 1N sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (1003) (0.042 g, %41.5) sağlamak üzere kolon kromatografisi (Waters, C18; asetonitril / formik asit (metanoik asit) = %5 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

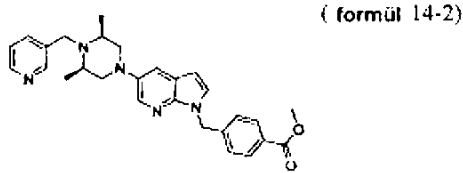
¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 7.96-7.95 (m, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 4H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.38 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 5.37 (s, 2H), 3.94-3.93 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.91-2.90 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 1.18-1.17 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 500.0 (*M*⁺ + H).

5

Örnek 146: Bileşik 1004 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)benzoat(formül 14-2) sentezi

10



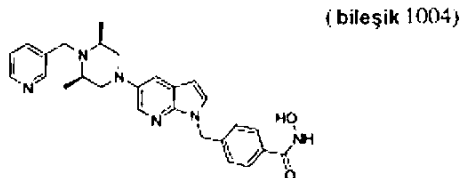
15

Formülün (14-1) bileşiği (0.200 g, 0.528 mmol), 3-piridinkarboksaldehit (0.055 mL, 0.581 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.224 g, 1.057 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (14-2) istenen bileşiğini (0.191 g, %77.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 24 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %3) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: 4-((5-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 1004) sentezi

25



30

Adım 1'de hazırlanan formülün (14-2) bileşiği (0.183 g, 0.390 mmol) ve hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.238 mL, 3.897 mmol), metanol (2 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon 0°C'de 20 dakika karıştırılmıştır ve buna potasyum hidroksit

(0.219 g, 3.897 mmol) eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz IN sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile

5 kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (1004) (0.079 g, %43.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (Waters, C18; asetonitril / formik asit (metanoik asit) = %5 ila %50) ile saflaştırılmıştır.

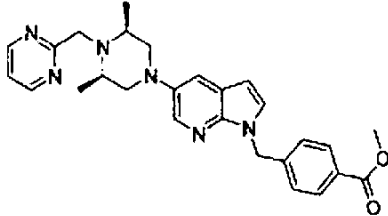
¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 8.64-8.63 (m, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.40 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 2H), 1.13-1.12 (m, 6H) ; MS (ESI) m/z 471.0 (M⁺ + H).

10

15 **Örnek 147: Bileşik 1005 sentezi**

Adım 1: Metil 4-((5-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-ilmetil)benzoat(formül 14-2) sentezi

(formül. 14-2)

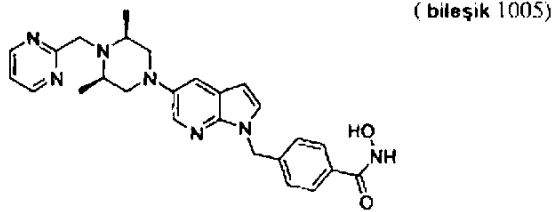


Formülün (14-1) bileşiği (0.200 g, 0.528 mmol), 2-(klorometil)pirimidin hidroklorid (0.096 g, 0.581 mmol) ve sezyum karbonat (0.517 g, 1.585 mmol), asetonitril (5 mL) içinde çözülmüştür ve mikrodalga ışınlaması ile 150°C'de 1.5 saat ısıtılmıştır ve

25 akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (14-2) istenen bileşiğini (0.099 g, %39.8)

30 sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 24 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 %ila 3) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 4-((5-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-1-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-N-hidroksibenzamid (bileşik 1005) sentezi



5

Adım 1'de hazırlanan formülün (14-2) bileşiği (0.093 g, 0.198 mmol) ve hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.121 mL, 1.976 mmol)i metanol (2 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon 0°C'de 20 dakika karıştırılmıştır ve buna potasyum hidroksit (0.111 g, 1.976 mmol) eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır.

- 10 Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, fil dişi katı olarak istenen bileşiği (1005) (0.033 g, %35.4) sağlamak üzere kolon kromatografisi (Waters, C18; asetonitril / formik asit (metanoik asit) = %5 ila %50) ile saflaştırılmıştır.
- 15

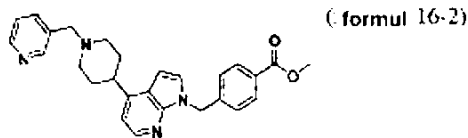
¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 8.73 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.29-7.28 (m, 2H), 7.20 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.72-2.70 (m, 2H), 1.31-1.30 (m, 6H) ; MS (ESI) m/z 472.0 (M⁺ + H).

20

Örnek 148: Bileşik 1014 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 16-2) sentezi

25

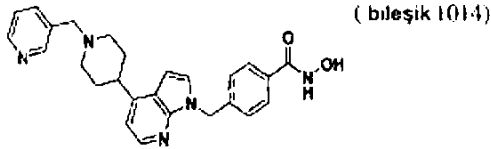


Formülün (16-1) bileşiği (metil 4-((4-(piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.250 g, 0.715 mmol) ve nikotinaldehit (0.115 g, 1.073 mmol), metilen klorid (5 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve

30

buna Na(OAc)₃BH (0.303 g, 1.431 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt katı kalıntıyı ve aköz solüsyonu uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, soluk sarı katı olarak formülün (16-2) istenen bileşiğini (0.116 g, %36.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %2.5 ila %5) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1014) sentezi

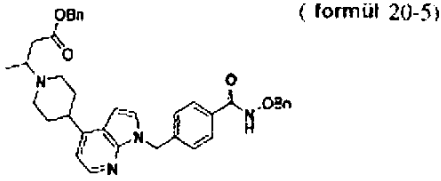


Adım 1'de hazırlanan formülün (16-2) bileşiği (0.060 g, 0.136 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.167 mL, 2.724 mmol) ve potasyum hidroksit (0.076 g, 1.362 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz solüsyonu uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan soluk turuncu katı olarak istenen bileşik (1014) (0.026 g, %43.2) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.45 (dd, 1H, J = 4.7, 1.6 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.75 (dt, 1H, J = 7.9, 1.9 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.48 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.96-2.93 (m, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442.0 (M⁺ + H).

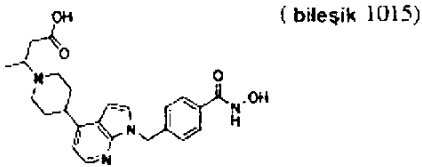
Örnek 149: Bileşik 1015 sentezi

Adım 1: Benzil 3-(4-(1-(4-((benziloksi)karbamoyl)benal)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)bütanoat (formül 20-5) sentezi



Formülün (20-4) bileşiği (N-(benziloksi)-4-((4-piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)benzamid hidroklorid) (0.300 g, 0.629 mmol), (E)-benzil 2-bütanoat (0.133 g, 0.755 mmol) ve TEA (0.438 mL, 3.145 mmol), metilen klorid (4 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 8 saat karıştırılmıştır ve ayrıca 50°C'de 17 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (20-5) istenen bileşiğini (0.056 g, %14.4) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 3-(4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)pyperidin-1-il)bütanoik asit (bileşik 1015) sentezi

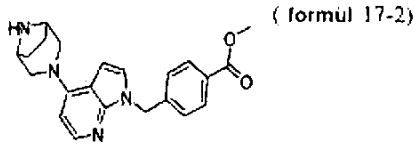


Adım 1'de hazırlanan formülün (20-5) bileşiği (0.056 g, 0.091 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür. %10 Pd/C (10 mg), akabinde hidrojen balonu altında 1 saat karıştırılan solüsyona yavaşça eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, oda sıcaklığında metanol (0.5 mL) ve dietil eterden (10 mL kristalize edilmiştir ve elde edilen katı, etil eter ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (1015) (0.006 g, %15.1) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.20 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.08-3.07 (m, 2H), 2.79 (t, 1H, J = 11.0 Hz), 2.16 (dd, 1H, J = 15.9, 6.0 Hz), 1.97 (d, 2H, J = 12.4 Hz), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.06 (d, 3H, J = 6.6 Hz); MS (ESI) m/z 437.5 (M⁺ + H).

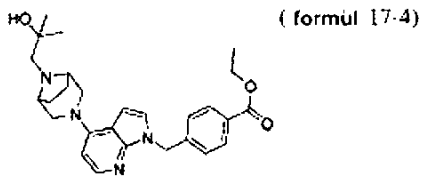
Örnek 150: Bileşik 1017 sentezi**Adım 1: Metil 4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 17-2) sentezi**

5



Formülün (17-1) bileşiği ((1R,5S)-tert-bütil 3-(1-(4-metoksikarbonil)benzil-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)-3,8-diazabisiklo[3.2. 1]oktan-8-karboksilat) (0.479 g, 1.005 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyona hidroklorik asit (4.0 M solüsyon 1,4-dioksan, 1.256 mL, 5.025 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz solüsyonu uzaklaştırmak üzere plastik bir filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan turuncu yağ olarak istenen bileşik (17-2) (0.375 g, %99.1) elde edilmiştir.

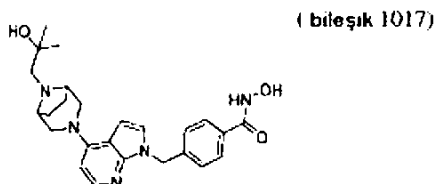
20

Adım 2: Etil 4-((4-((1R,5S)-8-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3,8-diazabisiklo[3,2,1]oktan-3-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 17-4) sentezi

Adım 1'de hazırlanan formülün (17-2) bileşiği (0.100 g, 0.266 mmol), 2,2-dimetiloksiran (0.239 mL, 2.656 mmol) ve potasyum karbonat (0.367 g, 2.656 mmol), etanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve mikrodalga ışınlaması ile 110°C'de 30 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak

formülün (17-4) istenen bileşiğini (0.031 g, %25.2) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / kloroform = %0 ila %5) ile saflaştırılmıştır.

Adım 3: N-hidroksi-4-((4-(8-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1017) sentezi

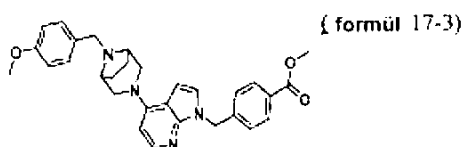


Adım 2'de hazırlanan formülün (17-4) bileşiği (0.031 g, 0.067 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.0 solüsyon, 0.082 mL, 1.340 mmol) ve potasyum hidroksit (0.038 g, 0.670 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (30 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı 15 filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (1017) (0.013 g, %43.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.15 (brs, 1H), 9.02 (brs, 1H), 7.90 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.35 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.60 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.35 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 5.47 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.69 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz), 3.19 (d, 2H, *J* = 10.2 Hz), 2.22 (s, 2H), 1.87-1.85 (m, 2H), 1.75 (d, 2H, *J* = 13.8 Hz), 1.69-1.68 (m, 2H), 1.13 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 450.0 (M⁺ + H).

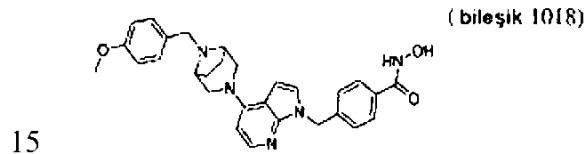
Örnek 151: Bileşik 1018 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-((1R,5S)-8-(4-metoksibenzil)-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 17-3) sentezi



Formülün (17-2) bileşiği (metil 4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.266 mmol), p-anisaldehit (0.048 mL, 0.398 mmol) ve Na(OAc)₃BH (0.113 g, 0.531 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (4 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 10 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz solüsyonu uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (17-3) istenen bileşiğini (0.079 g, %59.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(8-(4-metoksibenzil)-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)-1H-pirol[2, 3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1018) sentezi



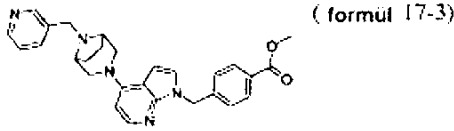
Adım 1'de hazırlanan formülün (17-3) bileşiği (0.079 g, 0.159 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.0 solüsyon, 0.195 mL, 3.182 mmol) ve potasyum hidroksit (0.089 g, 1.591 mmol), oda sıcaklığında metanol (4 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Dietil eter (10 mL) konsantreye eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, dietil eter ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (1018) (0.013 g, %16.4) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.92 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.08 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 5.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 3.49 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.13 (d, 2H, J = 9.8 Hz), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.74 (d, 2H, J = 7.7 Hz); MS (ESI) m/z 499.0 (M⁺ + H).

Örnek 152: Bileşik 1019 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-((1R,5S)-8-(piridin-3-ilmetil)-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 17-3) sentezi

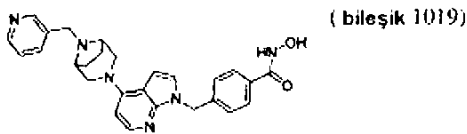
5



Formülün (17-2) bileşiği (metil 4-((4-((1R,SS)-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.266 mmol), nikotinaldehit (0.043 g, 0.398 mmol) ve Na(OAc)₃BH (0.113 g, 0.531 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (4 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 10 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz solüsyonu uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (17-3) istenen bileşiğini (0.067 g, %53.9) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %5) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(8-(piridin-3-ilmetil)-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1019) sentezi

20



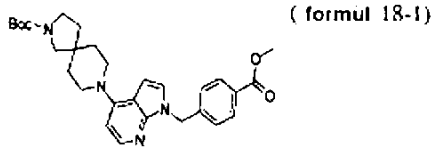
Adım 1'de hazırlanan formülün (17-3) bileşiği (0.067 g, 0.143 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.0 solüsyon, 0.175 mL, 2.866 mmol) ve potasyum hidroksit (0.080 g, 1.433 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (30 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (1019) (0.060 g, %89.4) sağlamak üzere kurutulmuştur.

30

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7.84 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, *J* = 7.6, 4.7 Hz), 7.34 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.60 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.36 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 5.42 (s, 2H), 3.72 (d, 2H, *J* = 10.3 Hz), 3.61 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.16 (d, 2H, *J* = 10.4 Hz), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 469.0 (*M*⁺ + H).

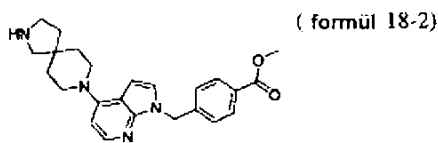
Örnek 153: Bileşik 1020 sentezi

Adım 1: Tert-bütül 8-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)-2,8-diazabisiklo[4. 5]dekan-2-karboksilat (formül 18-1) sentezi



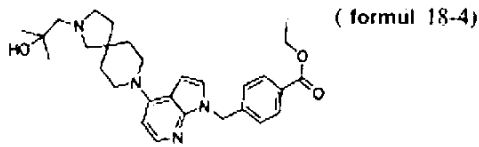
Formülün (1-2) bileşiği (metil 4-((4-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.700 g, 2.028 mmol), tert-bütül 2,8-diazabisiklo[4.5]dekan-2-karboksilat(0.585 g, 2.433 mmol), Pd(*t*-Bu₃P)₂Cl₂ (0.104 g, 0.203 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.234 g, 2.433 mmol), oda sıcaklığında toluen (4 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon 120°C'de 17 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (18-1) istenen bileşiğini (0.464 g, %45.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat/hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 18-2) sentezi



Adım 1'de hazırlanan formülün (18-1) bileşiği (0.464 g, 0.919 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür. Bu solüsyona HCl (1,4-dioksan içinde 4.0 M solüsyon, 1.149 mL, 4.597 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz solüsyonu uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle soluk turuncu katı olarak istenen bileşik (18-2) (0.365 g, %98.1) elde edilmiştir.

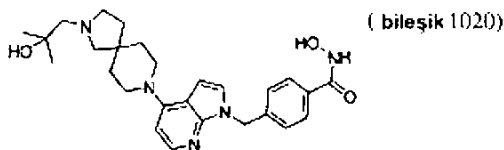
10 **Adım 3: Etil 4-((4-((1R,5S)-8-(2-hidroksi-2-metilpropil-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 18-4) sentezi**



15 Adım 2'de hazırlanan formülün (18-2) bileşiği (0.100 g, 0.247 mmol), 2,2-dimetiloksiran (0.223 mL, 2.472 mmol) ve K₂CO₃ (0.342 g, 2.472 mmol), etanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve mikrodalgaya ışınlaması ile 110°C'de 30 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına doymuş aköz amonyum klorid solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile
20 özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (18-4) istenen bileşiğini (0.058 g, %47.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %5) ile saflaştırılmıştır.

25

Adım 4: N-hidroksi-4-((4-(2-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2,8-diazaspiro[4,5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1020) sentezi



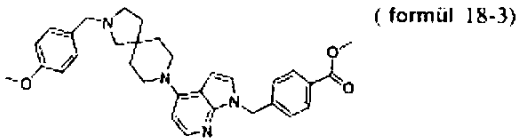
30

Adım 2'de hazırlanan formülün (18-4) bileşiği (0.031 g, 0.067 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.0 solüsyon, 0.082 mL, 1.340 mmol) ve potasyum hidroksit (0.038 g, 0.670 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (30 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (1020) (0.013 g, %43.2) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.21 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 5.44 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.45-3.37 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.32 (s, 2H), 1.74-7.66 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.09 (s, 6H); MS (ESI) m/z 478.1 (M⁺ + H).

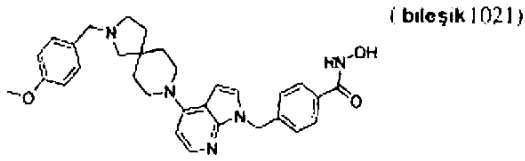
Örnek 154: Bileşik 1021 sentezi

Adım 1: Metil 4-((4-(2-(4-metoksibenzil)-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 18-3) sentezi



Formülün (18-2) bileşiği (metil 4-((4-(2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.247 mmol) ve p-anisaldehyt (0.045 mL, 0.371 mmol), metilen klorid (4 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve buna Na(OAc)₃BH (0.105 g, 0.494 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütlemeye yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz solüsyonu uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak 18-3'ün istenen bileşiğini (0.102 g, %78.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = from 0% to 5%) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(2-(4-metoksibenzil)-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b] piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1021) sentezi

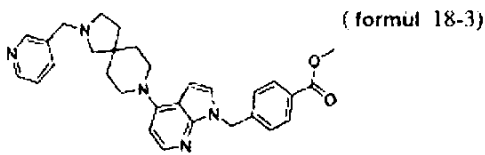


Adım 1'de hazırlanan formülün (18-3) bileşiği (0.102 g, 0.194 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.238 mL, 3.888 mmol) ve potasyum hidroksit (0.109 g, 1.944 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (30 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (1021) (0.098 g, %95.9) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 9.75 (brs, 2H), 7.95 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.87 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.41 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 6H), 2.37 (s, 2H), 1.65-1.61 (m, 6H); MS (ESI) m/z 526.0 (M⁺ + H).

Örnek 155: Bileşik 1022 sentezi

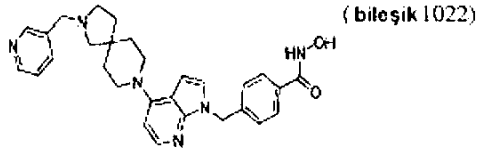
Adım 1: Metil 4-((4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin -1-il)metil)benzoat(formül 18-3) sentezi



Formülün (18-2) bileşiği (metil 4-((4-(2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat) (0.100 g, 0.247 mmol) ve nikotinaldehit (0.040 g, 0.371 mmol), metilen klorid (4 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve buna Na(OAc)₃BH (0.105 g, 0.494 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz solüsyonu uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ

olarak 18-3'ün istenen bileşiğini (0.080 g, %65.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO_2 , 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %5) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1022) sentezi

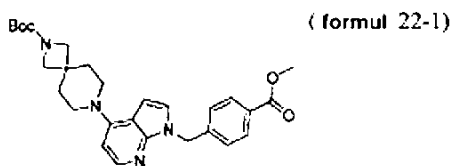


Adım 1'de hazırlanan formülün (18-3) bileşiği (0.080 g, 0.161 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.00 solüsyon, 0.197 mL, 3.228 mmol) ve potasyum hidroksit (0.091 g, 1.614 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (50 mL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken katı 15 filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (1022) (0.079 g, %98.6) sağlamak üzere kurutulmuştur.

^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 11.17 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.21 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.44 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.43-3.38 (m, 3H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.68-1.64 (m, 6H); MS (ESI) m/z 497.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Örnek 156: Bileşik 1023 sentezi

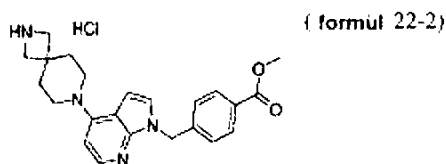
Adım 1: Tert-bütül 7-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il)-2,7-diazaspiro[3.5] nonan-2-karboksilat(formül 22-1) sentezi



Formülün (1-2) bileşiği (1.500 g, 4.345 mmol), tert-bütıl 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-karboksilat(1.180 g, 5.215 mmol), bis (tri-t-bütılfosfin)paladyum(O) (0.222 g, 0.435 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.501 g, 5.215 mmol), 120°C'de toluen (50 mL) içinde
 5 sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak formülün (22-1) istenen bileşiğini (0.900 g, %42.2) sağlamak üzere
 10 kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %0 ila %30) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoathidroklorid (formül 22-2) sentezi

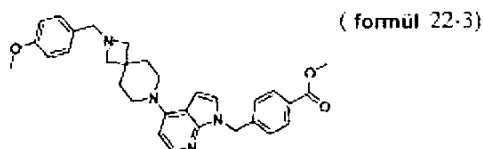
15



Adım 1'de hazırlanan formülün (22-1) bileşiği (0.900 g, 1.835 mmol) ve 4M hidroklorik asit (dioksan içinde 4.0 M solüsyon, 1.835 mL, 7.338 mmol), oda sıcaklığında metilen
 20 klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Oluşan katı filtrelenmiştir, hekzan ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak istenen bileşiği (22-2) (0.650 g, %90.7) sağlamak üzere kurutulmuştur.

Adım 3: Metil 4-((4-(2-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 22-3) sentezi

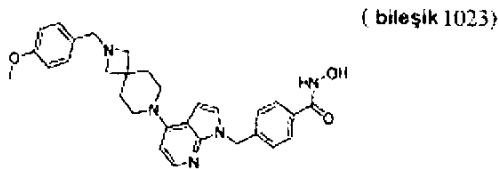
25



Adım 2'de hazırlanan formülün (22-2) bileşiği (0.190 g, 0.487 mmol), 4-
 30 metoksibenzaldehit (0.070 mL, 0.584 mmol) ve NaBH(OAc)₃ (0.206 g, 0.973 mmol),

oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz köpük katı olarak formülün (22-3) istenen bileşiğini (0.120 g, %48.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 4: Sentezi N-hidroksi-4-((4-(2-(4-metoksibenzil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1023)

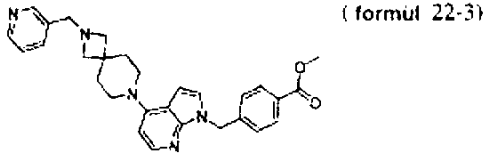


Adım 3'te hazırlanan formülün (22-3) bileşiği (0.119 g, 0.233 mmol) ve hidroksilamin (0.143 mL, 4.661 mmol), metanol (5 mL) içinde çözülmüştür. Potasyum hidroksit (0.131 g, 2.330 mmol) solüsyona 0°C'de eklenmiştir ve solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan beyaz köpük katı olarak istenen bileşik (1023) (0.080 g, %67.1) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 7.81 (d, 1H, J = 125.7 Hz), 7.69 (dd, 2H, J = 6.6, 1.7 Hz), 7.25 (dd, 2H, J = 6.6, 2.1 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.47-3.44 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 1.96-1.91 (m, 4H); MS (ESI) m/z 512.0 (M⁺ + H).

Örnek 157: Bileşik 1024 sentezi

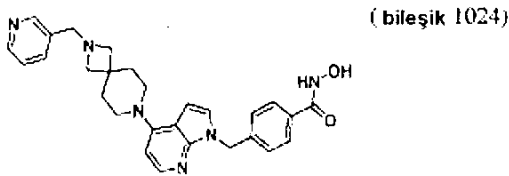
Adım 1: Metil 4-((4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin -1-il)metil)benzoat(formül 22-3) sentezi



Formülün (22-2) bileşiği (0.253 g, 0.648 mmol), nikotinaldehit (0.067 mL, 0.713 mmol) ve NaBH(OAc)₃ (0.275 g, 1.296 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde
 5 çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz köpük katı olarak formülün (22-3) istenen bileşiğini (0.150 g, %48.1) sağlamak
 10 üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol/metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,7-diazasipiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1024) sentezi

15



Adım 1'de hazırlanan formülün (22-3) bileşiği (0.110 g, 0.228 mmol) ve hidroksilamin (0.140 mL, 4.568 mmol) metanol içinde çözülmüştür ve buna potasyum hidroksit (0.128
 20 g, 2.284 mmol) 0°C'de eklenmiştir. Solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır,
 25 anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan beyaz köpük katı olarak istenen bileşik (1024) (0.069 g, %62.6) elde edilmiştir.

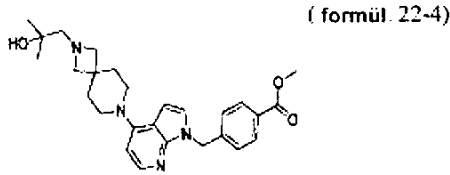
¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H, J=4.9, 1.6 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.60 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 5.50 (s, 2H),
 30

3.79 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 4H), 3.26 (s, 4H), 2.00-1.97 (m, 4H); MS (ESI) m/z 483.0 (M⁺ + H).

Örnek 158: Bileşik 1025 sentezi

5

Adım 1: Metil 4-((4-(2-(2-hidroksi-2-metilpropil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 22-4) sentezi

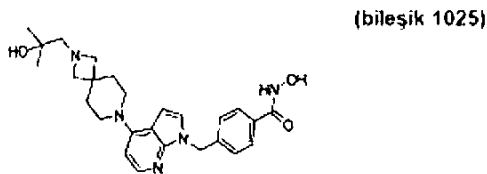


10

Formülün (22-2) bileşiği (0.220 g, 0.563 mmol), 2,2-dimetiloksiran (0.056 mL, 0.620 mmol) ve DIPEA (0.196 mL, 1.127 mmol), etanol (10 ml) içinde çözülmüştür ve mikrodalga ışınlaması ile 120°C'de 20 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz köpük katı olarak formülün (22-4) istenen bileşiğini (0.125 g, %48.0) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / kloroform = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

20

Adım 2: N-hidroksi-4-((4-(2-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1025) sentezi



25

Adım 1'de hazırlanan formülün (22-4) bileşiği (0.125 g, 0.284 mmol) ve hidroksilamin (0.174 mL, 5.675 mmol), metanol (5 mL) içinde çözülmüştür ve buna 0°C'de potasyum hidroksit (0.159 g, 2.838 mmol) eklenmiştir. Solüsyon aynı sıcaklıkta karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş

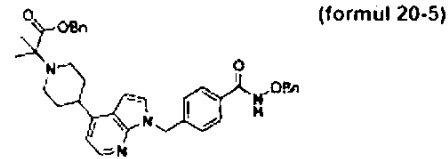
30

aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan beyaz köpük katı olarak istenen bileşik (1025) (0.070 g, %53.2) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.36 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.48 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.44 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 5.37 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.83-1.80 (m, 4H), 1.04 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 464.0 (*M*⁺ + H).

Örnek 159: Bileşik 1028 sentezi

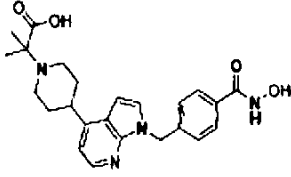
Adım 1: Benzil 2-(4-(1-(4-((benziloksi)karbamoyl)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)-2-metilpropanoat (formül 20-5) sentezi



Formülün (20-4) bileşiği (N-(benziloksi)-4-((4-piperidin-4-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)benzamid hidroklorid) (0.300 g, 0.629 mmol), benzil 2-bromo-2-metilpropanoat (0.194 g, 0.755 mmol), DIPEA (0.549 mL, 3.145 mmol) ve NaI (0.009 g, 0.063 mmol), N,N-dimetilformamid (4 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon oda sıcaklığında 17 saat karıştırılmıştır ve akabinde 100°C'de 17 saat karıştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (20-5) istenen bileşiğini (0.034 g, %8.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; etil asetat / hekzan = %10 ila %70) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 2-(4-(1-(4-(hidroksikarbamoil)benzil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-1-il)-2-metilpropiyonik asit (bileşik 1028) sentezi

(bileşik 1028)



Adım 1'de hazırlanan formülün (20-5) bileşiği (0.036 g, 0.058 mmol), oda sıcaklığında metanol (2 mL) içinde çözülmüştür ve buna yavaşça %10 Pd/C (5 mg) eklenmiştir, akabinde solüsyon aynı sıcaklıkta hidrojen balonu altında 8 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, katıları uzaklaştırmak üzere selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, solveni uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, oda sıcaklığında dietil eter (10 mL) ve metanolden (0.5 mL) kristalize edilmiştir ve elde edilen katı, dietil eter ile yıkanmıştır ve sarı katı olarak istenen bileşiği (1028) (0.016 g, %62.8) vermek üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 7.68-7.65 (m, 3H), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.97 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 6.76 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 5.51 (s, 2H), 3.23-3.17 (m, 2 H), 2.90 (t, 2H, *J* = 11.8 Hz), 2.67 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.96 (d, 2H, *J* = 13.9 Hz), 1.29 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 435.2 (M⁺ + H).

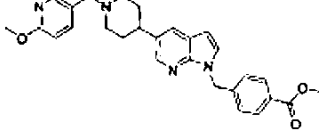
15

Örnek 160: Bileşik 1098 sentezi

Adım 1: Metil 4-((5-(1-((6-metoksipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2.3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 12-2) sentezi

20

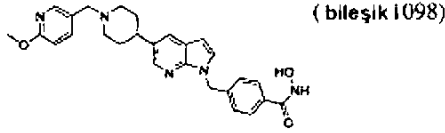
(formül 12-2)



Formülün (6-3) bileşiği (0.200 g, 0.572 mmol), 6-metoksinikotinaldehit (0.082 g, 0.601 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (0.243 g, 1.145 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı katıları uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve filtrat, renksiz yağ olarak formülün (12-2) istenen bileşiğini (0.053 g, %19.6) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %3) ile saflaştırılmıştır.

30

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(1-((6-metoksipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1098) sentezi

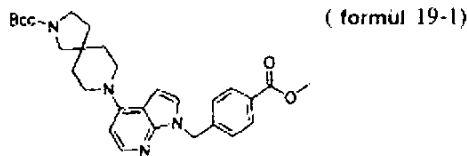


5

- Adım 1'de hazırlanan formülün (12-2) bileşiği (0.172 g, 0.366 mmol) ve NH_2OH (su içinde %50.00 solüsyon, 0.224 mL, 3.655 mmol), metanol (5 mL) içinde çözölmüştür. Solüsyon 0°C'de 20 dakika karıştırılmıştır ve buna potasyum hidroksit (0.205 g, 3.655 mmol) eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, beyaz katı olarak istenen bileşiği (1098) (0.065 g, %37.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (Waters, C18; asetonitril / formik asit (metanoik asit) = %5 ila %50) ile saflaştırılmıştır.
- ^1H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.83 (d, 1H, 1.9 Hz), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.60 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 5.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.60 - 2.59 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 4H); MS (ESI) m/z 472.54 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Örnek 161: Bileşik 1101 sentezi

- Adım 1: Tert-bütül 8-(1-(4-(metoksikarbonil)benzil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-il)-2,8-diazaspiro[4.5] dekan-2-karboksilat (formül 19-1) sentezi**

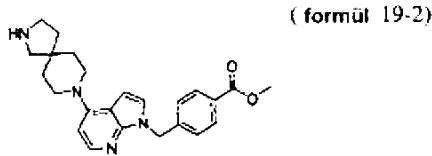


- Formülün (2-2) bileşiği (metil 4-((bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-il)metil)benzoat) (2.000 g, 5.794 mmol), tert-bütül 2,8-diazaspiro[4.5]dekan-2-karboksilat (1.671 g, 6.953

mmol), Pd(t-Bu₃)₂Cl₂ (0.296 g, 0.579 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (0.668 g, 6.953 mmol), oda sıcaklığında toluen (30 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon 120°C'de 17 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, soluksarı yağ olarak formülün (19-1) istenen bileşiğini (0.430 g, %14.7) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 40 g kartuş; etil asetat / hekzan = %5 ila %70) ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: Metil 4-((5-(2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzoat (formül 19-2) sentezi

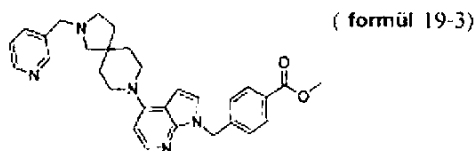
15



Adım 1'de hazırlanan formülün (19-1) bileşiği (0.430 g, 0.852 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve buna HCl (1,4-dioksan içinde 4.0 M solüsyon, 1.065 mL, 4.261 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan turuncu yağ olarak istenen bileşik (19-2) (0.231 g, %67.0) elde edilmiştir.

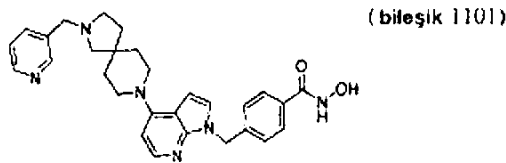
30

Adım 3: Metil 4-((5-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin -1-il)metil)benzoat (formül 19-3) sentezi



Adım 2'de hazırlanan formülün (19-2) bileşiği (0.110 g, 0.272 mmol) ve nikotinaldehit (0.310 mL, 0.408 mmol), metilen klorid (3 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmıştır ve buna Na(OAc)₃BH (0.115 g, 0.544 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Ekstrakt, katı kalıntıyı ve aköz katmanı uzaklaştırmak üzere plastik filtre ile filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, sarı yağ olarak formülün (19-3) istenen bileşiğini (0.092 g, %68.3) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 4 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

Adım 4: N-hidroksi-4-((5-(2-(piridin-3-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1101) sentezi

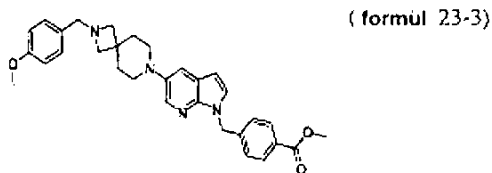


Adım 3'te hazırlanan formülün (19-3) bileşiği (0.092 g, 0.186 mmol), hidroksilamin (su içinde %50.0 solüsyon, 0.227 mL, 3.713 mmol) ve potasyum hidroksit (0.104 g, 1.856 mmol), oda sıcaklığında metanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon solüsyonu solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidröz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan turuncu katı olarak istenen bileşik (1101) (0.050 g, %54.2) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, J = 7.6, 4.8 Hz), 7.21 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.44 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.01-3.00 (m, 4H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.69-1.60 (m, 6H); MS (ESI) m/z 497.6 (M⁺ + H).

Örnek 162: Bileşik 1125 sentezi

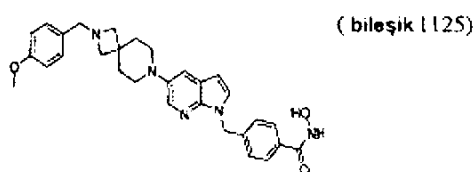
Adım 1: Metil 4-((5-(2-(4-metoksibenzil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3]piridin-1-il)metil)benzoat(formül 23-3) sentezi



5

Formülün (23-2) bileşiği (0.164 g, 0.384 mmol), 4-metoksibenzaldehit (0.068 mL, 0.576 mmol), NaBH(OAc)₃ (0.163 g, 0.768 mmol) ve DIPEA (0.067 mL, 0.384 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür ve solüsyon aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile 10 özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (23-3) istenen bileşiğini (0.133 g, %67.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır. 15

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(2-(4-metoksibenzil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1125) sentezi



20

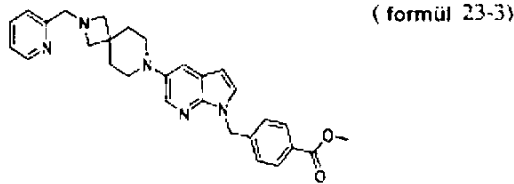
Adım 1'de hazırlanan formülün (23-3) bileşiği (0.133 g, 0.260 mmol), metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve buna hidroksilamin (H₂O içinde %50.00 solüsyon, 0.319 mL, 5.209 mmol) ve potasyum hidroksit (0.146 g, 2.605 mmol) 0°C'de eklenmiştir. Solüsyon 25 aynı sıcaklıkta karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur,

filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan renksiz yağ olarak istenen bileşik (1125) (0.100 g, %75.0) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.16-7.11. (m, 4H), 6.82 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.37 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.95-2.91 (m, 4H), 2.91 (s, 4H), 1.78-1.77 (m, 4H); MS (ESI) m/z 512.36 (M⁺ + H).

Örnek 163: Bileşik 1126 sentezi

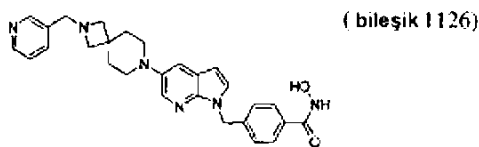
Adım 1: Metil 4-((5-(2-(piridin-2-ilmetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin -1-il)metil)benzoat(formül 23-3) sentezi



Formülün (23-2) bileşiği (0.134 g, 0.314 mmol), oda sıcaklığında metilen klorid (10 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyona DIPEA (0.055 mL, 0.314 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına pikolinaldehit (0.045 mL, 0.471 mmol) ve NaBH(OAc)₃ (0.133 g, 0.628 mmol) eklenmiştir, akabinde aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir, akabinde metilen klorid ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre, renksiz yağ olarak formülün (23-3) istenen bileşiğini (0.104 g, %68.8) sağlamak üzere kolon kromatografisi (SiO₂, 12 g kartuş; metanol / metilen klorid = %0 ila %10) ile saflaştırılmıştır.

25

Adım 2: N-hidroksi-4-((5-(2-(piridin-2-ilmetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)metil)benzamid (bileşik 1126) sentezi



30

Adım 1'de hazırlanan formülün (23-3) bileşiği (0.104 g, 0.216 mmol), metanol (10 mL) içinde çözülmüştür ve buna 0°C'de hidroksilamin (H₂O içinde %50.00 solüsyon, 0.264 mL, 4.320 mmol) ve potasyum hidroksit (0.121 g, 2.160 mmol) eklenmiştir. Solüsyon aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığında 2 saat. Akabinde reaksiyon karışımı solventi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve konsantreye doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat solüsyonu eklenmiştir, akabinde etil asetat ile özütleme yapılmıştır. Organik katman doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz magnezyum sülfat ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle ek saflaştırma yapılmadan renksiz yağ olarak istenen bileşik (1126) (0.080 g, %76.8) elde edilmiştir.

¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.44-8.43 (m, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.21-7.18 (m, 3H), 6.34 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.41 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.98-2.95 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 483.56 (M⁺ + H).

Deney Örnekleri: Mevcut buluşa göre bileşiklerin aktivitelerinin ölçümü – Deney protokolü

Deney Örneği 1: HDAC aktivitelerinin (HDAC1 ve HDAC6) inhibisyonu ile ilgili deney

Analizler, HDAC1 florimetrik ilaç keşif analizi kiti (Enzolifesciences : BML-AK511) ve HDAC6 insan rekombinant (Calbiochem : 382180) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kitin analiz karışımı, HDAC1 analizi için 100, 1000 ve 10000 nM konsantrasyonlarında ve HDAC6 analizi için 0.1, 1, 10, 100 ve 1000 nM konsantrasyonlarındaki test bileşiği ile muamele edilmiştir. Muamele edilen analiz kiti, 37°C'de 60 dakika reakte edilmiştir ve akabinde bir geliştirici ile muamele edilmiştir ve 37°C'de 30 dakika bekletilmiştir, akabinde floresans ölçümü yapılmıştır. Deney sonuçları, aşağıdaki Tablo 20 ila Tablo 23'te gösterilir.

[Tablo 20]

Bileşik	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	Bileşik	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
103	0.00026	0.382	686	0.039	2.74

Bileşik	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	Bileşik	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
104	0.0007	1.67	687	0.061	3.23
124	0.12	0.54	688	0.022	4.61
125	0.052	1.61	689	0.083	3.17
212	0.014	0.89	690	0.012	2.31
223	0.007	0.38	691	0.005	2.31
224	0.002	0.18	692	0.008	3.43
225	0.003	0.41	693	0.003	0.52
617	0.009	4.22	694	0.028	5.17
618	0.016	1.30	700	0.041	4.24
629	0.004	1.05	701	0.023	1.53
630	0.008	1.09	702	0.016	1.04
635	0.011	1.17	703	0.006	0.72
636	0.008	0.93	704	0.009	0.62
642	0.009	4.31	705	0.011	1.12
645	0.017	3.05	706	0.030	2.33
647	0.015	1.17	714	0.012	1.20
648	0.018	3.55	715	0.008	0.54
649	0.093	7.05	721	0.019	1.32
650	0.014	2.30	722	0.003	0.27
656	0.016	1.35	723	0.005	0.31
657	0.009	0.47	724	0.147	9.82
658	0.021	1.95	743	0.025	0.19
659	0.004	0.90	744	0.062	1.89
685	0.006	0.79	746	0.022	1.96

[Tablo 21]

Bileşik	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	Bileşik	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
757	0.017	1.12	841	0.0069	0.54
758	0.008	1.63	842	0.014	1.79
760	0.037	3.21	843	0.014	0.77
761	0.009	0.43	844	0.0034	0.55
762	0.01	0.78	845	0.0012	0.30
763	0.3	4.20	846	0.0057	1.41
764	0.091	3.22	847	0.0056	0.60
781	0.018	2.44	848	0.0091	0.85
783	0.012	0.45	849	0.0117	0.29
784	0.016	0.93	850	0.0044	0.22
785	0.499	13.59	851	0.0127	1.93
786	0.0057	0.62	852	0.0115	2.21
787	0.0249	2.78	853	0.024	3.51
799	0.0038	0.57	854	0.005	0.35
804	0.058	1.98	855	0.0035	0.25
805	0.038	1.61	856	0.0023	0.08
806	0.0067	0.68	857	0.0248	2.14
807	0.0104	0.39	858	0.0036	0.06
809	0.03	3.72	859	0.006	0.33
811	0.017	2.34	860	0.0025	0.12
812	0.005	0.15	861	0.0112	1.88
830	0.013	1.92	862	0.0121	1.43
831	0.007	1.22	863	0.0115	1.12
839	0.0175	1.91	864	0.018	1.74
840	0.0041	0.61	865	0.012	0.68

[Tablo 22]

Bileşik	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	Bileşik	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
866	0.012	1.63	945	0.0037	0.20
867	0.0078	0.62	946	0.002	0.49
868	0.0156	0.93	956	0.0037	0.83
869	0.0263	0.35	957	0.0016	0.65
870	0.0206	0.33	959	0.012	0.90
871	0.0927	3.24	966	0.0038	0.28
872	0.165	6.34	984	0.0076	0.53
873	0.0165	0.76	985	0.0023	0.51
874	0.0185	0.69	986	0.0115	0.42
875	0.0324	2.32	987	0.0057	0.32
876	0.042	2.8	988	0.0059	0.29
877	0.0087	0.77	990	0.0046	1.36
878	0.0064	1.12	991	0.032	0.88
879	0.0076	1.05	992	0.034	0.86
880	0.006	0.77	1003	0.0077	2.68
881	0.0053	0.85	1004	0.0032	0.61
882	0.0075	1.14	1005	0.0055	0.75
883	0.0021	2.09	1014	0.0085	0.67
895	0.0076	1.06	1015	0.0085	0.67
896	0.0086	0.80	1017	0.006	0.22
897	0.0074	1.09	1019	0.0068	0.26
898	0.0062	0.78	1021	0.014	0.24
917	0.0058	0.78	1022	0.0058	0.07
927	0.0045	0.83	1023	0.0033	0.56
930	0.0017	0.25	1024	0.0018	0.19

[Tablo 23]

Bileşik	HDAC6 (μ M)	HDAC1 (μ M)	Bileşik	HDAC6 (μ M)	HDAC1 (μ M)
1025	0.0011	0.17	1101	0.001	0.50
1028	0.0014	0.42	1125	0.0018	ND
1098	5.25	ND	1126	0.00124	0.64

Deney Örneği 2: Hücrelerde tubulin, histon H3 ve histon H4'ün asetilasyon derecesinin analizi

5

Histon H3 ve H4 (HDAC sınıf 1 substratları) ve tubulinin (HDAC6'nın temsili substratı) asetilasyon derecesi, test bileşiğinin hücrelerde HDAC6'yı selektif olarak inhibe etme kapasitesini doğrulamak amacıyla Western blot analizi ile incelenmiştir.

- 10 Spesifik olarak RPMI8226 hücreleri, 1.0×10^6 hücre/göz yoğunluğunda altı gözlü bir plakaya tohumlanmıştır ve akabinde bileşiklerin (636 ve 642) her birinin değişen konsantrasyonları ile muamele edilmiştir. 24 saat sonra protein, RIPA tamponu kullanılarak hücrelerden özütlenmiştir ve Bradford yöntemi ile ölçülmüştür. 25 μ g protein, numune tampon içinde çözülmüştür ve %4-12 gradyan jel üzerinde
- 15 elektroforeze tabi tutulmuştur ve jel, 50 dakika boyunca nitroselüloz bir membrana transfer edilmiştir. Membran, %5 yağsız süt solüsyonu içinde 1 saat bloke edilmiştir. Anti-asetil H3 antikoru (1:2,000), anti-asetil H4 antikoru (1:5,000), anti-asetil tubulin antikoru (1:5,000) ve anti- β -aktin antikoru (1:10,000), %5 yağsız süte eklenmiştir ve membran, yağsız süt içine daldırılmıştır ve 4°C'de 16 saat reakte edilmiştir, akabinde
- 20 her yıkamada 10 dakika 1X TBS-T ile üç kez yıkanmıştır. IgG-HRP antikoru (1:5,000), %5 yağsız süte eklenmiştir ve membran, yağsız süt içine daldırılmıştır ve oda sıcaklığında 40 dakika reakte edilmiştir, akabinde her yıkamada 10 dakika 1X TBS-T ile üç kez yıkanmıştır. Saptama, ECL solüsyonu kullanılarak LAS 3000 ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, Şekil 1'de gösterilir.

25

Şekil 1'de görülebildiği üzere bileşikler (636 ve 642) durumunda tubulin asetilasyonu (HDAC6), yaklaşık 300 nM kadar az bir bileşik konsantrasyonunda görülmüştür, bu da bileşiklerin, düşük konsantrasyonlarda dahi yüksek aktiviteye sahip olduğunu gösterir. Ancak histon asetilasyonu (HDAC1), bileşikler (636 ve 642) içinde en az 10 μ M'lik bir

30 bileşik konsantrasyonunda görülmüştür, bu da bileşiklerin düşük konsantrasyonlarda

HDAC1'e karşı az veya sıfır aktiviteye sahip olduğunu gösterir. Hücrelerde tubulin ve histon ifadeleri arasındaki bileşiklerin konsantrasyonundaki bir farktan mevcut buluşa göre bileşiklerin yüksek hücre seçiciliğine sahip olduğu görülebilir.

5 **Deney Örneği 3: CTLA4 analizi**

Mevcut buluş bileşiklerinin CTLA4 ifadesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla FOXP3+ indüklü regülatör T hücreleri, C57BL/6 farenin dalağından izole edilen efektör T hücrelerinden (CD4+CD25-) indüklenmiştir. Spesifik olarak 6 haftalık C57BL/6 fare satın alınmıştır ve bundan dalaklar izole edilmiştir ve kollajenaz D ile muamele yoluyla tekli hücrelere ayrılmıştır. Efektör T hücreleri (CD4+CD25-, Teff), CD4+CD25 regülatör T hücre izolasyon kiti (Miltenyi Biotec) kullanılarak fare dalağından ayrılmıştır. Teff, 5×10^5 hücre /göz yoğunluğunda 48 gözlü bir plakaya yerleştirilmiştir ve buna CD6 ϵ CD28 mAb-konjuge manyetik boncuk (T hücre Aktivasyon/Genişleme kiti, Miltenyi Biotec) eklenmesi yoluyla aktive edilmiştir. Aktive edilen hücreler, TGF- β 2 ve her bileşik ile muamele edilmiştir ve 6 gün sonra hücreler, CD4-PECy7 ve CD25-APC (eBioscience) ile hücre yüzeyi boyama işlemine ve FOXP3-Alexafluor488 ve CTLA4-PE (eBioscience) ile hücre içi boyama işlemine tabi tutulmuştur. Akabinde indüklenmiş regülatör T hücrelerinde (iTreg) CTLA4 ifadesindeki değişiklik, FACS Cantoll (BD bioscience) ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçları, Şekil 2a ve 2b'de gösterilir.

Şekil 2a ve 2b'de gösterildiği üzere CTLA4 ifadesindeki değişiklik, Teff'nin, iTreg hücrelerini indüklemek üzere her bileşik ile 6 gün inkübe edilmesinden sonra gözlendiğinde bileşiğin (636), 100 ve 500 nM'lik konsantrasyonlarda kullanıldığında iTreg (CD4+CD25+Foxp3+) popülasyonunda CTLA4 ifadesini 1.5-2 kat arttırdığı ve bileşiğin (642), iTreg hücrelerinde CTLA4 ifadesini 2 kat veya daha fazla arttırdığı görülebilir.

Deney Örneği 4: Regülatör T hücrelerini baskılama fonksiyonunun analizi

30

Bileşiğin (636) C57BL/6 farenin dalağından izole edilen regülatör T hücreleri (Treg) ve efektör T hücrelerinin (Teff) eş kültür koşulunda efektör T hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

- Spesifik olarak 6 haftalık C57BL/6 fare satın alınmıştır ve bundan dalaklar izole edilmiştir ve kollajenaz D ile muamele yoluyla tekli hücrelere ayrılmıştır. Teff hücreleri ($CD4^+ CD25^-$) ve Treg ($CD4^+CD25^{high}$), $CD4^+CD25^{high}$ regülatör T hücre izolasyon kiti (Miltenyi Biotec) kullanılarak fare dalağı hücrelerinden izole edilmiştir. Teff, 37°C'de ışık korumalı bir koşul altında 10 dakika 5 μ M Hücre Proliferasyon Boyası efluor^(R)670 (eBioscience) ile boyanmıştır ve boyama reaksiyonunu durdurmak üzere soğuk tam ortamda inkübe edilmiştir ve akabinde tam ortam ile üç kez yıkanmıştır. eFluor ile boyanmış efektor T hücreleri ve Treg, 2:1 oranında U tabanlı bir plakada eş kültürleme işlemine tabi tutulmuştur ve buna CD3 ϵ CD28 mAb-konjuge manyetik boncuk (T cell Aktivasyon/Genişleme kiti, Miltenyi Biotec) eklenmesi yoluyla aktive edilmiştir. Aktive edilen hücreler, bileşik (636) ile muamele edilmiştir ve 3 gün sonra Teff proliferasyonu, FACS Cantoll (BD bioscience) ile eFluor(R)670'in dilüzyon yapısının analiz edilmesi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları Şekil 3 ve 4'te gösterilir.
- Şekil 3 ve 4'te gösterildiği üzere bileşik (636) ile 24 saat muamele edilmiş Teff'nin canlılığı, ilaç ile muamele edilmemiş grubunkinden farklılık göstermemiştir. Bileşik ile muamele edilmemiş Treg'yi içeren araç grubunda Teff farklılaşması %27 baskılanmıştır. Ancak bileşik (636) ile muamele edilmiş gruptaki Teff'nin baskılanma oranı, araç grubunkinden 2 kat daha yüksektir. Bu durum bileşiğin (636), Treg'nin Teff farklılaşmasını inhibe etme fonksiyonunu arttırdığını gösterir.

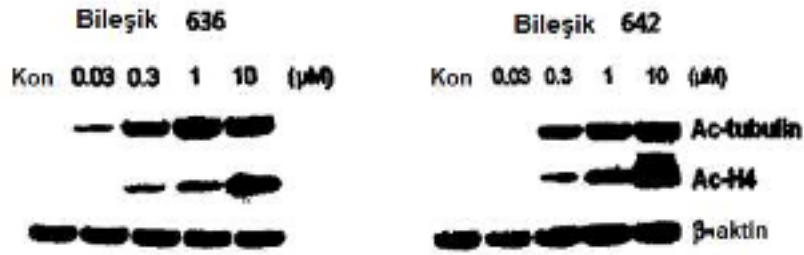
Deney Örneği 5: TNF α analizi

- Mevcut buluş bileşiklerinin makrofajlardan TNFa salgılanması üzerindeki etkisi, THP-1 hücre suşu kullanılarak değerlendirilmiştir.

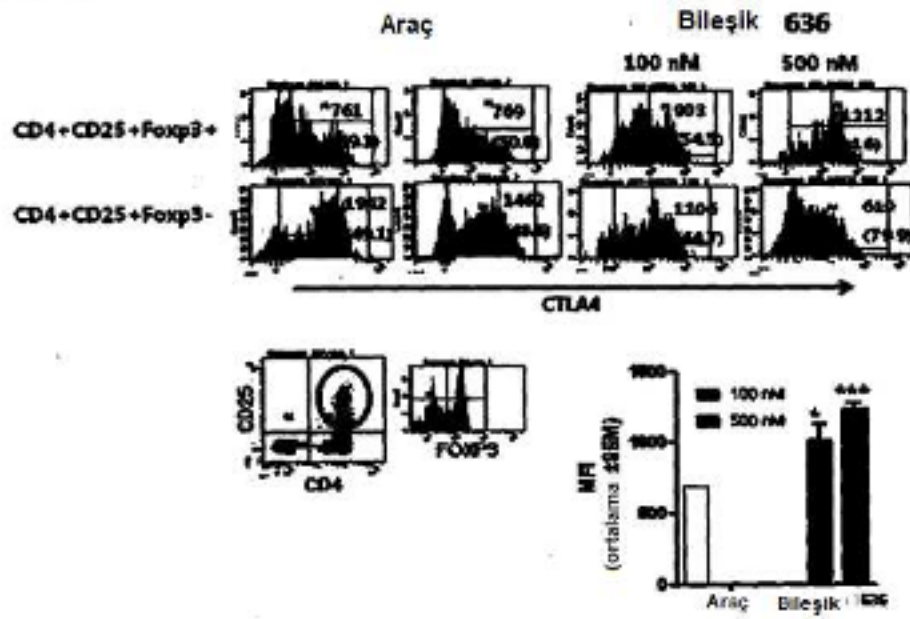
- Spesifik olarak THP-1 hücreleri, 1.0×10^5 hücre/göz yoğunluğunda 24 gözlü bir plakaya tohumlanmıştır ve akabinde PMA (forbol 12-miristat 13-asetat) kullanılarak 24 saat boyunca makrofajlara farklılaşmasına olanak sağlanmıştır. Akabinde hücreler önceden mevcut buluşun bileşikleri ile 24 saat muamele edilmiştir. Sonrasında hücreler yıkanmıştır ve 100 ng/mL LPS (*E. coli*, O55:B5, Sigma) ile 4 saat muamele yoluyla uyarılmıştır. Üst faz toplanmıştır ve toplanan üst fazdaki TNFa miktarı, TNFa ELISA kiti (eBioscience) kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm sonuçları Şekil 5'te gösterilir.

Şekil 5'te gösterildiği üzere hücreler, 300 ve 1000 nM bileşikler (636 ve 642) ile muamele edildiğinde hücrelerden TNF α salgılanması, %80 veya daha fazla oranda olmak üzere büyük ölçüde inhibe edilmiştir.

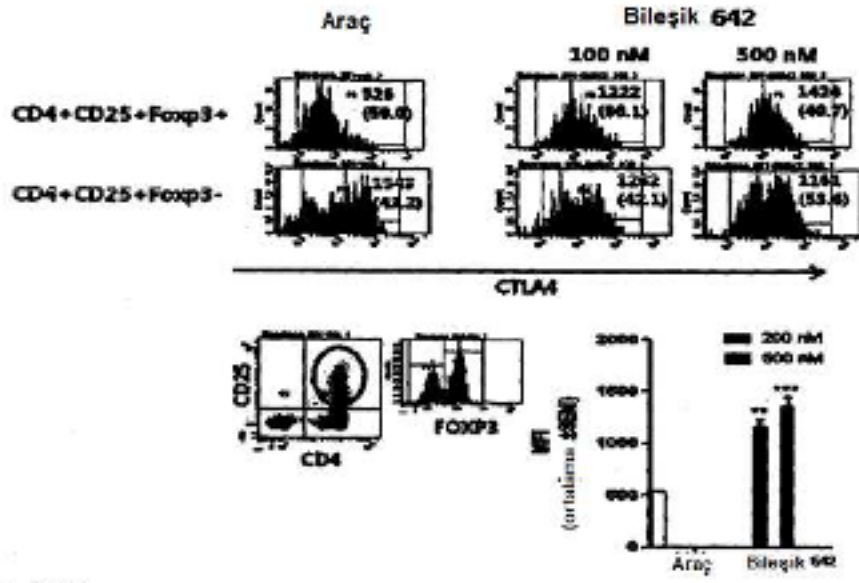
[Şekil 1]



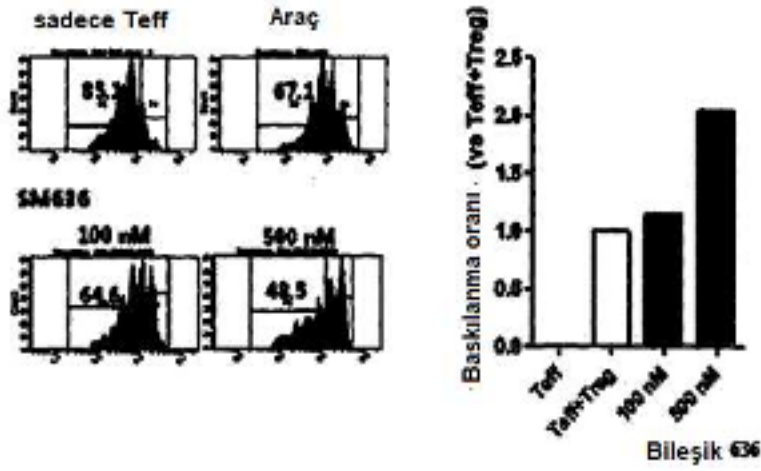
[Şekil 2a]



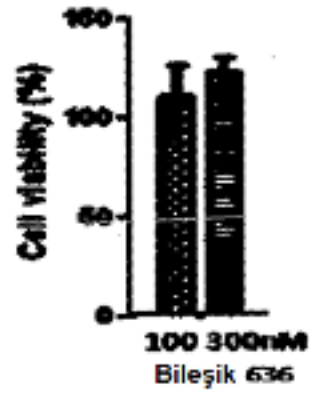
[Şekil 2b]



[Şekil 3]



[Şekil 4]



[Şekil 5]

