

ÖZET

ISI ŞOK TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ 1'İN İNHİBİTÖRLERİ OLARAK KAYNAŞIK 1,4-DİHİDRODİOKSİN TÜREVLERİ

5

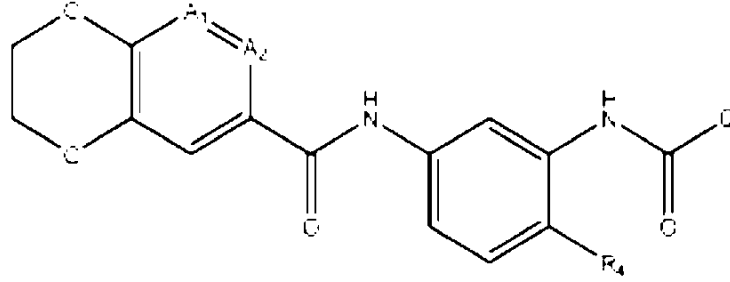
Mevcut buluş, A1, A2 R4 ve Q'nun burada tanımlanan gibi olduğu formülün (I) bileşikleri ile ilgilidir. Mevcut buluş bileşikleri, ısı şok faktörü 1'in (HSF1) inhibitörleridir. Mevcut buluş özellikle, bu bileşiklerin kanser gibi proliferatif hastalıkların tedavisine ve/veya önlenmesine yönelik terapötik ajanlar olarak kullanımı ile ilgilidir. Mevcut buluş aynı zamanda, bu bileşiklerin hazırlanışına yönelik prosesler ve bunları içeren farmasötik bileşimler ile ilgilidir.

10

İSTEMLER

1. Aşağıda gösterilen formülün (I) bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvattır:

5



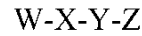
burada:

10

A_1 , N veya CR_1 'den seçilir, A_2 , N veya CR_2 'den seçilir, bunun koşulu, A_1 veya A_2 'den sadece birinin N olabilmesidir; her R_1 ve R_2 bağımsız olarak hidrojen, floro, kloro, siyano, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkil veya (1-2C)haloalkoksiden seçilir;

15

R_4 , floro, kloro, bromo, iyodo, CF_3 , OCF_3 , siyano, NO_2 , (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi veya aşağıdaki formülün bir grubundan seçilir:



20

burada

W bulunmaz veya (1-3C)alkilendir;

X, -O- veya -N(R^a)-'dir, burada R^a , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

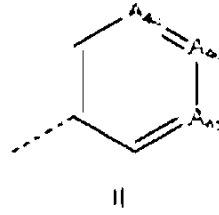
Y, bulunmaz veya (1-3C)alkilendir;

25

Z, hidrojen, (1-6C)alkil veya (3-6C)sikloalkildir;

ve burada R_4 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen, alkil veya sikloalkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, hidroksi, NR^bR^c , (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkil veya (1-2C)haloalkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent grup ile süstitüe edilir ve her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

Q, formülün (II) bir grubundan seçilir:



10

burada

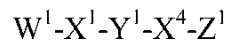
her A_{4a} ve A_{4b} bağımsız olarak N veya CR_9 'dan seçilir, mevcut her R_9 bağımsız olarak hidrojen, halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^dR^e , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel heterosikliden seçilir; burada her R^d ve R^e bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir; ve burada R_9 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel heterosiklil grubu isteğe bağlı olarak halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^fR^g veya (1-3C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir, burada her R^f ve R^g bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;

20

A_{4c} , N veya CR_{10} 'dur;

R_{10} , hidrojen, halo, amino, siyano, nitro, hidroksi veya aşağıdaki gruptan seçilir

25



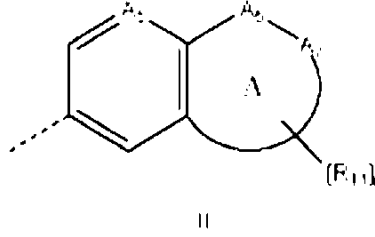
burada

- W^l bulunmaz veya formülün (-[CR^hRⁱ]_p-) bağlayıcı grubudur, burada p, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen bir tamsayıdır ve her R^h ve Rⁱ bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 5 X^l bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^j)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -N(R^j)C(O)N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(Rⁱ)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j, hidrojen veya metilden seçilir;
- 10 Y^l bulunmaz veya formülün (-[CR^kR^l]_q-) bağlayıcı grubudur, burada q, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen bir tamsayıdır ve her R^k ve R^l, bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- X⁴ bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^j)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -N(R^j)C(O)N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j, hidrojen veya metilden seçilir; ve
- 15 Z^l, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, (2-6C)alkinil, aril, (3-6C)sikloalkil, (3-6C)sikloalkenil, heteroaril veya heterosiklilidir;
- ve burada Z^l isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^mRⁿ, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (3-8C)sikloalkil, (3-8C)sikloalkil-(1-3C)alkil, (1-4C)alkanoil, (1-4C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, C(O)NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, NR^mS(O)₂Rⁿ ve S(O)₂NR^mRⁿ'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilir; burada her R^m ve Rⁿ bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil veya (3-6C)sikloalkil veya (3-6C)sikloalkil(1-2C)alkilden seçilir; veya R^m ve Rⁿ, eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halkayı oluşturacak şekilde bağlanabilir;
- 25 ve burada Z^l üzerindeki sübstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^oR^p, (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile sübstitüe edilir; burada R^o ve R^p, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 30

bunun koşulu A_{4a} ve A_{4b} 'den en az biri N veya CR_9 olduğunda R_{10} 'un sadece hidrojen, halo veya t-bütil olmasıdır, burada R_9 , hidrojen dışında yukarıda tanımlanan gibi bir sübstitüenttir;

veya Q, formülün (III) bir grubudur:

5



burada

A_5 , N veya CR_5 'ten seçilir, R_5 , hidrojen, halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^qR^u , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosikliden seçilir; burada her R^q ve R^u bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir ve burada R_5 sübstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklik grubu isteğe bağlı olarak halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^vR^w veya (1-3C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilir, burada her R^v ve R^w bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;

Halka A aşağıdakilerdir:

kaynaşık fenil halkası;

20 kaynaşık 5 veya 6 üyeli karbosiklik halka;

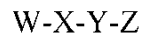
N, S veya O'dan bağımsız olarak seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5 veya 6 üyeli heteroaril; veya

N, S veya O'dan bağımsız olarak seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5, 6 veya 7-üyel heterosiklik halka;

25 A_6 , N, O, S, S(O), S(O)₂, CR_6 , C(R₆)₂, NR_{60} 'tan seçilir, burada R_6 , hidrojen, okso, floro, kloro, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkoksi veya (1-2C)haloalkilden seçilir ve R_{60} , hidrojen, O⁻, (1-6C)alkil, - C(O)-

- R_{61} , $-C(O)O-R_{61}$ veya $-C(O)N(R_{62})R_{61}$ 'dir, burada R_{61} , hidrojen, (1-6C)alkil, (3-6C)sikloalkil, aril, heteroaril veya heterosikliden seçilir ve R_{62} , hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;
- 5 A_7 , N, O, CR_7 , S, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(R_7)_2$, NR_{70} 'ten seçilir, burada R_{70} , hidrojen, O^- , (1-6C)alkil, $-C(O)-R_{71}$, $-C(O)O-R_{71}$ veya $-C(O)N(R_{72})R_{71}$ 'dir, R_{71} , hidrojen, (1-6C)alkil, (3-6C)sikloalkil, aril, heteroaril veya heterosikliden seçilir ve R_{72} , hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;
- m , 0, 1 veya 2'dir;
- 10 her R_7 ve R_{11} bağımsız olarak halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptan seçilir
- $$W^2-X^2-Y^2-X^3-Z^2$$
- burada
- 15 W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r , 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- X^2 bulunmaz, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-CH(OR^z)-$, $-N(R^z)-$, $-N(R^z)-C(O)-$, $-N(R^z)-C(O)O-$, $-C(O)-N(R^z)-$, $-N(R^z)C(O)N(R^z)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^z)-$ veya $-N(R^z)SO_2$ 'dir, burada R^z , hidrojen veya metilden seçilir;
- 20 Y^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^{aa}R^{bb}]_s-)$ bağlayıcı grubudur, burada s , 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 25 X^3 bulunmaz, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-CH(OR^{cc})-$, $-N(R^{cc})-$, $-N(R^{cc})-C(O)-$, $-N(R^{cc})-C(O)O-$, $-C(O)-N(R^{cc})-$, $-N(R^{cc})C(O)N(R^{cc})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{cc})-$ veya $-N(R^{cc})SO_2$ 'dir, burada R^{cc} , hidrojen veya metilden seçilir; ve
- 30 Z^2 , hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, (2-6C)alkinil, aril, (3-6C)sikloalkil, (3-6C)sikloalkenil, heteroaril veya heterosiklilidir,

- ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, $NR^{dd}R^{ee}$, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (3-8C)sikloalkil, (3-8C)sikloalkil-(1-3C)alkil, (1-4C)alkanoil, (1-4C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, $C(O)NR^{dd}R^{ee}$, $NR^{dd}C(O)R^{ee}$, $NR^{dd}SO_2R^{ee}$ ve $SO_2NR^{dd}R^{ee}$, den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkil veya (3-6C)sikloalkil(1-2C)alkilden seçilir; veya R^{dd} ve R^{ee} , eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halka oluşturacakları şekilde bağlanabilir;
- ve burada Z^2 üzerindeki bir süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, $NR^{ff}R^{gg}$, (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^{ff} ve R^{gg} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- bunun koşulu R_7 hidrojen olduğunda (yani, W^2 , X^2 , Y^2 ve X^3 bulunmadığında ve Z^2 hidrojen olduğunda) halka A'nın kaynaşık dioksan halkası olmamasıdır.
2. İstem 1'e göre bir bileşiktir, burada A_1 , CR_1 'dir, A_2 , CR_2 'dir ve R_1 ve R_2 hidrojenidir veya R_1 ve R_2 'den biri, florodur ve diğeri hidrojenidir.
 3. İstem 2'ye göre bir bileşiktir, burada R_1 ve R_2 hidrojenidir.
 4. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada R_4 , floro, kloro, bromo, CF_3 , siyano, (1-2C)alkil veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:



- burada
W bulunmaz veya metilendir;

X, -O- veya -N(R^a)-'dır, burada R^a, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

Y bulunmaz;

Z, hidrojen veya (1-6C)alkildir;

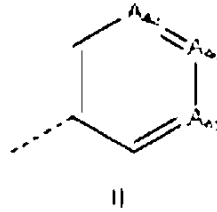
- 5 ve burada R₄ sübstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen veya alkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, hidroksi, NR^bR^c veya (1-2C)alkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent grubu ile sübstitüe edilir ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir.

10

5. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada R₄, floro, kloro veya (1-2C)alkilden seçilir.

6. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada Q, formülün (II) bir grubundan seçilir:

15



burada

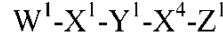
- 20 her A_{4a} ve A_{4b} bağımsız olarak N veya CR₉'dan seçilir, burada R₉, hidrojen, halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^dR^e, (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel heterosikliden seçilir; burada her R^d ve R^e bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;

- 25 ve burada R_g sübstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel heterosiklil grubu isteğe bağlı olarak halo, siyano, hidroksi, NR^fR^g veya (1-3C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla

sübstitüent ile sübstitüe edilir, burada her R^f ve R^g bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

A_{4c} , N veya CR_{10} 'dur;

R_{10} , hidrojen, halo, amino, siyano, nitro, hidroksi veya aşağıdaki gruptan seçilir



burada

W^1 bulunmaz veya formülün $(-[CR^hR^i]_p-)$ bağlayıcı grubudur, burada p, 1 veya 2'den seçilen tamsayıdır ve her R^h ve R^i bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

X^1 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^j)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j, hidrojen veya metilden seçilir;

Y^1 bulunmaz veya formülün $(-[CR^kR^l]_q-)$ bağlayıcı grubudur, burada q, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^k ve R^l bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

X^4 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^j)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j, hidrojen veya metilden seçilir; ve

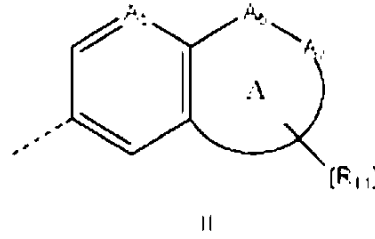
Z^1 , (1-6C)alkil, aril, heteroaril veya heterosiklilidir;

ve burada Z^1 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, NR^mR^n , (1-2C)alkoksi, (1-2C)alkil, (3-6C)sikloalkil, (3-6C)sikloalkil-(1-2C)alkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, $C(O)NR^mR^n$, $NR^mC(O)R^n$, $NR^mS(O)_2R^n$ ve $S(O)_2NR^mR^n$ 'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilir; burada her R^m ve R^n bağımsız olarak hidrojen veya (1-4C)alkilden seçilir;

veya R^m ve R^n , eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halka oluşturacakları şekilde bağlanabilir;

ve burada Z^1 üzerindeki süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklik veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, siyano, hidroksi, NR^oR^p , (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^o ve R^p , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

veya Q, formülün (III) grubudur:



burada

A_5 , N veya CR_5 'ten seçilir, burada R_5 , hidrojen, halo, siyano, hidroksi, NR^qR^u , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosikliden seçilir; burada her R^q ve R^u bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;

ve burada R_5 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyeli heteraril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklik grubu isteğe bağlı olarak halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^vR^w veya (1-3C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir, burada her R^v ve R^w bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;

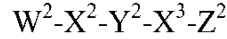
Halka A aşağıdakilerdir:

kaynaşık fenil halkası;

kaynaşık 5 veya 6 üyeli karbosiklik halka;

N, S veya O'dan bağımsız olarak seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5 veya 6 üyeli heteroaril halkası; veya

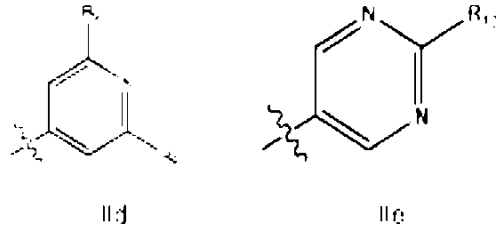
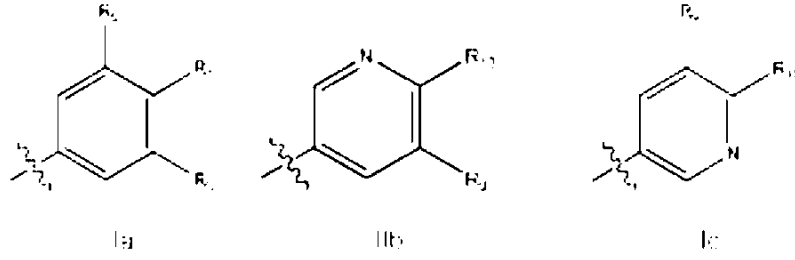
- N, S veya O'dan bağımsız olarak seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5, 6 veya 7-üyel heterosiklik halka;
- 5 A_6 , N, O, S, $S(O)_2$, CR_6 , $C(R_6)_2$, NR_{60} 'tan seçilir, burada R_6 , hidrojen, okso, floro, kloro, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkoksi veya (1-2C)haloalkilden seçilir ve R_{60} , hidrojen, O⁻, (1-6C)alkil, -C(O)- R_{61} , -C(O)O- R_{61} veya -C(O)N(R_{62}) R_{61} 'dir, burada R_{61} , hidrojen, (1-6C)alkil, aril, heteroaril veya heterosikliden seçilir ve R_{62} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 10 A_7 , N, O, CR_7 , S, $S(O)_2$, $C(R_7)_2$, NR_{70} 'ten seçilir, burada R_{70} , hidrojen, O⁻, (1-6C)alkil, -C(O)- R_{71} , -C(O)O- R_{71} veya -C(O)N(R_{72}) R_{71} 'dir, burada R_{71} , hidrojen, (1-6C)alkil, aril, heteroaril veya heterosikliden seçilir ve R_{72} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 15 m, 0, 1 veya 2'dir;
- her R_7 ve R_{11} bağımsız olarak halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptur



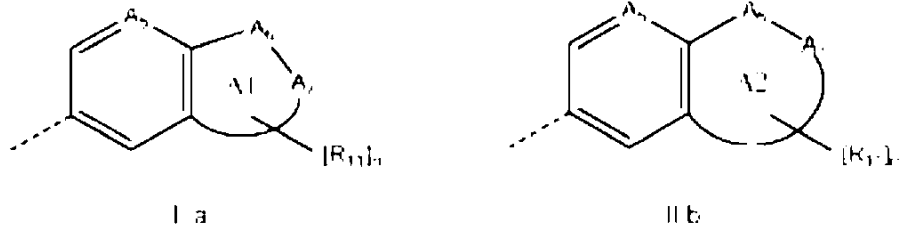
- 20 burada
- W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkildir;
- 25 X^2 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^z)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)- veya -N(R^z)SO₂'dir, burada R^z , hidrojen veya metilden seçilir;
- 30 Y^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^{aa}R^{bb}]_s-)$ bağlayıcı grubudur, burada s, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

- X^3 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^{cc})-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})- veya -N(R^{cc})SO₂'dir, burada R^{cc}, hidrojen veya metilden seçilir; ve
- 5 Z^2 , hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, aril, (3-6C)sikloalkil, heteroaril veya heterosiklilidir, ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (3-8C)sikloalkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} ve SO₂NR^{dd}R^{ee}'den bağımsız olarak seçilen bir veya
- 10 daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkilden seçilir; veya R^{dd} ve R^{ee}, eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halkayı oluşturacakları şekilde bağlanabilir; ve burada Z^2 üzerindeki süstitüent grubunda bulunan herhangi bir
- 15 alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^{ff} ve R^{gg}, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir.
- 20

7. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada Q, aşağıdaki gösterilen yapısal formüllerden (IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa ve IIIb) birine
- 25 sahiptir:



5



10

burada her R_9 , R_{10} , A_5 , A_6 , A_7 , R_{11} ve m , önceden bahsedilen tanımlardan herhangi birine sahiptir; halka A_1 , kaynaşık 5-üyelik karbosiklik halka, 5-üyelik heterosiklik halka veya 5-üyelik heteroaril halkasıdır; halka A_2 , kaynaşık 6 veya 7-üyelik karbosiklik halka, 6 veya 7-üyelik heterosiklik halka veya 6-üyelik heteroaril halkasıdır.

15

8. İstem 7'ye göre bir bileşiktir, burada Q , formülün (IIa, IIb, IIc, IId veya IIe) bir grubudur.

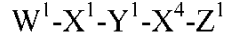
20

9. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada her A_{4a} ve A_{4b} bağımsız olarak N veya CR_9 'dan seçilir, burada R_g , hidrojen, halo, siyano, hidroksi, NR^dR^e , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyelik heteroaril veya 5 veya 6 üyelik heterosikliden seçilir; burada her R^d ve

R^c bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir ve A_{4c} , N veya CR_{10} 'dur,

burada R_{10} , hidrojen, halo, amino, siyano, hidroksi veya aşağıdaki gruptan seçilir

5



burada

W^1 bulunmaz veya formülün ($-[CR^hR^i]_p-$) bağlayıcı grubudur, burada p, 1 veya 2'den seçilen tamsayıdır ve R^h ve R^i hidrojenidir;

10 X^1 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j , hidrojen veya metilden seçilir;

Y^1 bulunmaz veya formülün ($-[CR^kR^l]_q-$) bağlayıcı grubudur, burada q, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^k ve R^l bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

15

X^4 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j hidrojen veya metilden seçilir; ve

Z^1 , (1-6C)alkil, aril, heteroaril veya heterosiklilidir;

20

ve burada Z^1 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, NR^mR^n , (1-2C)alkoksi, (1-2C)alkil, (3-6C)sikloalkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, C(O)NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, NR^mS(O)₂Rⁿ ve S(O)₂NR^mRⁿ'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grup ile süstitüe edilir; burada her R^m ve R^n bağımsız olarak hidrojen veya (1-4C)alkilden seçilir; veya R^m ve R^n , eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halka oluşturacakları şekilde bağlanabilir;

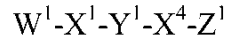
25

ve burada Z^1 üzerindeki süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo,

30

siyano, hidroksi, $\text{NR}^{\text{o}}\text{R}^{\text{p}}$, (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^{o} ve R^{p} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir.

10. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada R_{10} ,
5 hidrojen, halo, amino, siyano, hidroksi veya aşağıdaki gruptan seçilir



burada

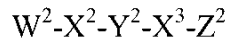
- 10 W^1 bulunmaz;
 X^1 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{j})-, -N(R^{j})-C(O)-, -N(R^{j})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{j})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{j})- veya -N(R^{j})SO₂-'dir, burada R^{j} hidrojen veya metilden seçilir;
- 15 Y^1 bulunmaz veya formülün ($[\text{CR}^{\text{k}}\text{R}^{\text{l}}]_{\text{q}}$) bağlayıcı grubudur, burada q, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve R^{k} ve R^{l} hidrojenidir;
 X^4 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{j})-, -N(R^{j})-C(O)-, -N(R^{j})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{j})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{j})- veya -N(R^{j})SO₂-'dir, burada R^{j} hidrojen veya metilden seçilir; ve
- 20 Z^1 , (1-6C)alkil, aril, heteroaril veya heterosiklilidir;
ve burada Z^1 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, $\text{NR}^{\text{m}}\text{R}^{\text{n}}$, (1-2C)alkoksi, (1-2C)alkil, (3-6C)sikloalkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, C(O)NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, NR^mS(O)₂Rⁿ ve S(O)₂NR^mRⁿ'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir; burada her R^{m} ve R^{n} bağımsız olarak hidrojen veya (1-4C)alkilden seçilir; veya R^{m} ve R^{n} ,
- 25
- 30

- eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halka oluşturacakları şekilde bağlanabilir;
ve burada Z^1 üzerindeki süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklik veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, siyano, hidroksi, NR^OR^P , (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^O ve R^P , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir.
- 5
- 10 11. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada A_{4a} ve A_{4b} , CR_9 'dur ve A_{4c} , CR_{10} 'dur veya A_{4a} , A_{4b} ve A_{4c} 'den biri veya ikisi N'dir ve diğerleri CR_9 (A_{4a} ve A_{4b} durumunda) veya CR_{10} 'dur (A_{4c} durumunda).
12. İstem 7'ye göre bir bileşiktir, burada Q, formüle (IIIa veya IIIb) sahiptir.
- 15 13. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada A_5 , N veya CR_5 'ten seçilir, burada R_5 , hidrojen, halo, siyano, hidroksi, NR^qR^u , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklikten seçilir; her R^q ve R^u bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir; ve R_5 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklik grubu isteğe bağlı olarak halo, siyano, hidroksi, NR^VR^W veya (1-3C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir, burada her R^V ve R^W bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir.
- 20
- 25 14. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada Halka A aşağıdakilerdir:
- 30 N, S veya O'dan bağımsız olarak seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5 veya 6 üyeli heteroaril halkası; veya

N, S veya O'dan bağımsız olarak seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5, 6 veya 7-üyel heterosiklik halka.

- 5 15. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada A_6 , N, O, S, $S(O)_2$, CR_6 , $C(R_6)_2$, NR_{60} 'tan seçilir, burada R_6 , hidrojen, okso, floro, kloro, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkoksi veya (1-2C)haloalkilden seçilir; ve R_{60} , hidrojen, O^- , (1-6C)alkil, $-C(O)-R_{61}$, $-C(O)O-R_{61}$ veya $-C(O)N(R_{62})R_{61}$ 'dir, 10 burada R_{61} , hidrojen, (1-6C)alkil, aril, 5 veya 6 üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklilden seçilir ve R_{62} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir.

- 15 16. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada A_7 , N, O, CR_7 , S, $S(O)_2$, $C(R_7)_2$, NR_{70} 'ten seçilir, burada R_{70} , hidrojen, O^- , (1-6C)alkil, $-C(O)-R_{71}$, $-C(O)O-R_{71}$ veya $-C(O)N(R_{72})R_{71}$ 'dir, burada R_{71} , hidrojen, (1-6C)alkil, aril, 5 veya 6 üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklilden seçilir ve R_{72} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir; 20 R_7 , halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptan seçilir

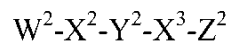


burada

- 25 W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r, 1, 2 veya 3'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir; X^2 bulunmaz, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^z)-$, $-N(R^z)-C(O)-$, $-N(R^z)-C(O)O-$, $-C(O)-N(R^z)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^z)-$ veya $-N(R^z)SO_2$ 'dir, burada R^z , hidrojen veya 30 metilden seçilir;

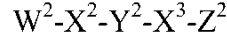
- Y² bulunmaz veya formülün (-[CR^{aa}R^{bb}]_s-) bağlayıcı grubudur, burada s, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- X³ bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})- veya -N(R^{cc})SO₂'dir, burada R^{cc} hidrojen veya metilden seçilir; ve
- Z², hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, aril, (3-6C)sikloalkil, heteroaril veya heterosiklilidir,
- ve burada Z² isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} ve SO₂NR^{dd}R^{ee}'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent grubu ile sübstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkilden seçilir; veya R^{dd} ve R^{ee}, eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halka oluşturacakları şekilde bağlanabilir;
- ve burada Z² üzerindeki sübstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile sübstitüe edilir; burada R^{ff} ve R^{gg}, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir.

17. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada R₇, halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptan seçilir



burada

- 5 W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r , 1, 2 veya 3'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir; X^2 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)- veya -N(R^z)SO₂'dir, burada R^z hidrojen veya metilden seçilir;
- 10 Y^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^{aa}R^{bb}]_s-)$ bağlayıcı grubudur, burada s , 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir; X^3 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})- veya -N(R^{cc})SO₂'dir, burada R^{cc} hidrojen veya metilden seçilir; ve
- 15 Z^2 , hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, fenil, (3-6C)sikloalkil, 5 veya 6 üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklildir, ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} ve
- 20 SO₂NR^{dd}R^{ee}'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkilden seçilir; veya R^{dd} ve R^{ee}, eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halkayı oluşturacakları şekilde bağlanabilir.
- 25
18. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada m , 0 veya 1'dir.
- 30 19. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada R₁₁, halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptan seçilir

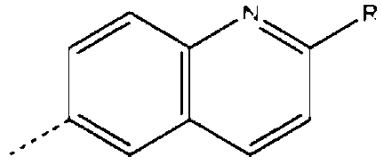


burada

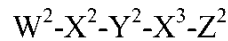
- 5 W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r , 1, 2 veya 3'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 10 X^2 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)- veya -N(R^z)SO₂'dir, burada R^z hidrojen veya metilden seçilir;
- 15 Y^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^{aa}R^{bb}]_s-)$ bağlayıcı grubudur, burada s , 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 20 X^3 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})- veya -N(R^{cc})SO₂'dir, burada R^{cc} hidrojen veya metilden seçilir; ve
- 25 Z^2 , hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, aril, (3-6C)sikloalkil, heteroaril veya heterosiklil, ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} ve SO₂NR^{dd}R^{ee}'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent grubu ile sübstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkilden seçilir; veya R^{dd} ve R^{ee} , eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halkayı oluşturacakları şekilde bağlanabilir;
- 30 ve burada Z^2 üzerindeki sübstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^{ff}R^{gg}, (1-

2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^{ff} ve R^{gg} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir.

20. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşiktir, burada Q, aşağıdaki formülün grubudur:



burada R_7 , aşağıdaki gruptur



burada

W^2 , formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r , 1'dir, R^x , hidrojendir ve R^y hidrojen veya metilden seçilir;

X^2 bulunmaz;

Y^2 bulunmaz;

X^3 bulunmaz; ve

Z^2 , isteğe bağlı olarak bir başka nitrojen atomu içeren 4, 5, 6 veya 7-üyelili nitrojen bağlı heterosiklilidir,

ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, $NR^{dd}R^{ee}$, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkil, (3-6C)sikloalkil(1-2C)alkil, (2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, $C(O)NR^{dd}R^{ee}$, $NR^{dd}C(O)R^{ee}$, $NR^{dd}SO_2R^{ee}$ ve $SO_2NR^{dd}R^{ee}$, den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkilden seçilir.

21. Aşağıdakilerden herhangi birinden seçilen istem 1'e göre bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvattır:

- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)izokinolin-7-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksamid;
 10 N-(4-metil-3-(2-okso-2H-kromen-6-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
 N-(3-(3,4-dimetoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
 N-(3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metilindolin-5-karboksamid;
 N-(4-metil-3-(1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
 20 N-(3-(kroman-6-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinazolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-metoksikinolin-6-karboksamid;
 25 2-kloro-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(tiyazol-4-ilmetoksi)nikotinamid;
 30 N-(4-metil-3-(2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;

- N-(3-(1,3-dihidroizobenzofuran-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metil-1H-indole-5-karboksamid;
- 5 N-(3-(benzofuran-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(3-(benzo[b]tiyofen-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 10 N-(4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(4-metil-3-(4-(tiyazol-5-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- tert-bütil (2-(((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)kinolin-2-il)oksi)etil)karbamat;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-metoksi-2-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)kinolin 1-oksit;
- 4-siyano-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(piridin-2-ilmetoksi)nikotinamid;
- N-(3-(4-metoksi-3-metilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 25 N-(3-(4-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(3-(3-kloro-4-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 30 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metoksikinolin-6-karboksamid;

- tert-bütil 5-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)indolin-1-karboksilat;
- tert-bütil 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-karboksilat;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-morfolinokinolin-6-karboksamid;
- N5-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-N2-metilpiridin-2,5-dikarboksamid;
- N-(4-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalene-2-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 10 tert-bütil (3-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)kinolin-2-il)oksi)propil)karbamat;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinoksalin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-fenilnikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-((3-iyodofenil)amino)nikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- 20 N-(3-(3-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(3-(4-bromo-3-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 25 N-(3-(4-metoksi-3,5-dimetilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,6-naphthyridine-3-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,7-naphthyridine-3-karboksamid;
- 30

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,8-naphthyridine-3-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)izokinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-3-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-okso-1,2-dihidrokinolin-6-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirolidin-3-il)oksi)kinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(dimetilamino)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirolidin-2-il)metoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
- 20 (2-(piperidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-morfolinopropoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
- (3-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-floropiperidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
- 30 (2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-6-karboksamid;

- 2-(2-(azetidin-1-il)etoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(2-metilpirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metil(2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-6-karboksamid;
- (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-floropirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(pirolidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid format;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
- 20 (2-(dimetilamino)etil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 25 2-(2-(4,4-difloropiperidin-1-il)etoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-(pirolidin-1-il)propan-2-il)oksi)kinolin-6-karboksamid;
- 30 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)kinolin-6-karboksamid;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-hidroksietil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(metilamino)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-etilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((N-metilpropionamido)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)kinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-propionamidoetoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-propionamidoetil)amino)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-
- 20 metilfenil)indolin-5-karboksamid;
- tert-bütil ((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-il)metil)(metil)karbamat;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((metilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6-karboksamid;
- 2-(2-aminoetoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-
- 30 karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(triflorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-karboksamid;
- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiyazol-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-karboksamid;
- N-(3-(4-hidroksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(fenilamino)nikotinamid;
- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-metoksibenzo[d]tiyazol-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)izonikotinamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1H-indazole-5-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-morfolinoizonikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-karboksamid;
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-karboksamid;
- N-(4-metil-3-(4-(tiyazol-4-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(etilamino)nikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- 6-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)nikotinamid;
- 30

- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)izonikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(1H-pirazol-1-il)nikotinamid;
- 5 N-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)benzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(4-metil-3-(6-metil-2-naphthamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-(3-(dimetilamino)propilamino)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(metil(1-metilpirolidin-3-il)amino)kinolin-6-karboksamid;
- N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiyazol-6-karboksamid;
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)benzo[d]tiyazol-6-karboksamid;
- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiyazol-7-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirolidin-1-il)etilamino)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-morfolinoetilamino)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- 30

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-(1-metilpiperidin-4-iloksi)fenilamino)nikotinamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)nikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)nikotinamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-((dimetilamino)metil)fenilamino)nikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-(3-(dimetilamino)pirolidin-1-il)fenilamino)nikotinamid;
- N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-(triflorometil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- 20 N-(5-(7-floro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(benzo[d][1,3]dioksol-5-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioksepine-7-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-etilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(4-metil-3-(2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-karboksamid;
- 30

- N-(4-metil-3-(2-metilkinolin-6-karboksamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-8-florokinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metoksimetil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-siyano-5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(1-hidroksietil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
- 20 (2-morfolinoetil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(izopropoksimetil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-(pirolidin-1-il)etoksi)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5-((2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-3-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-
- 30 karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3-
((2-metoksietil)amino)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
(izobütoksimetil)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
(1-metoksietil)kinolin-6-karboksamid;
- 10 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-
2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
(R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-
2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3-
(2-(pirolidin-1-il)etoksi)izokinolin-6-karboksamid;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5-
(2-hidroksietil)kinolin-3-karboksamid;
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5-
(2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-3-karboksamid;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,2-
dimetil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-8-
(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksamid;
5-allil-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-
metilfenil)kinolin-3-karboksamid;
- 30 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-8-
((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)kinolin-6-karboksamid;
3-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-
metilfenil)karbamoil)kinolin-2-il)(metil)amino)propanoik asit;
tert-bütil (4-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-
metilfenil)karbamoil)kinolin-2-il)oksi)bütil)karbamat;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-(dimetilamino)metil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-(metoksimetil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-(hidroksimetil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]izotiyazol-5-karboksamid 2,2-dioksit;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-
 10 ((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(pirolidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid;
 2-(azetidin-1-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid;
 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-
 20 (piperazin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
 25 2-((4-(tert-bütil)piperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid;
 2-((4-siklopropilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid;
 30

- 2-((4-(sec-bütil)piperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((3-metilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((3,3-dimetilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etil-1,4-diazepan-1-il)metil)kinolin-6-karboksamidl
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(3-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-
- 25 (3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- (rac)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-((4-(tert-bütil)piperazin-1-il)metil)-N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-
- 30 karboksamid;

- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-((4-(sec-bütil)piperazin-1-il)metil)-N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-siklopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(pirolidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid
- 15 2-(azetidin-1-ilmetil)-N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((3-metilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 20 N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((3,3-dimetilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-(azetidin-1-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 30 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((3-floropirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;

- (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((3-floropirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((3-metoksipirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-vinilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-
- 10 (2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(1-(4-etilpiperazin-1-il)etil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-(azetidin-1-ilmetil)-N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-
- 20 karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-izopropil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
- (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-izopropil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid.

25

22. Farmasötik olarak kabul edilebilir seyreltici veya taşıyıcı ile karışım halinde istemler 1 ila 21'den herhangi birine göre bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını içeren farmasötik bir bileşimdir.

23. Terapide kullanılmaya yönelik istemler 1 ila 21'den herhangi birinde tanımlanan bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatıdır.
- 5 24. Kanser, otoimmün hastalıklar veya viral hastalıkların tedavisinde kullanılmaya yönelik istemler 1 ila 21'den herhangi birinde tanımlanan bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatıdır.
- 10 25. Kanser tedavisinde kullanılmaya yönelik istemler 1 ila 21'den herhangi birinde tanımlanan bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatıdır.

TARİFNAME

ISI ŞOK TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ 1'İN İNHİBİTÖRLERİ OLARAK KAYNAŞIK 1,4-DİHİDRODİOKSİN TÜREVLERİ

5

GİRİŞ

Mevcut buluş, ısı şok faktörü 1 (HSF1) aktivitesinin inhibitörleri olarak görev yapan yeni bileşikler ile ilgilidir. Mevcut buluş ayrıca, bunları içeren farmasötik
10 bileşimler ve bunların, HSF1 aracılı durumlar veya hastalıkların (kanseri, otoimmün hastalıklar ve viral hastalıklar) tedavisinde kullanımları ile ilgilidir.

BULUŞUN ALT YAPISI

15 Kanseri, kontrolsüz ve düzensiz hücreler proliferasyondan kaynaklanır. Bir hücrenin habisi hale gelmesine ve kontrolsüz ve düzensiz bir şekilde çoğalmasına kesin olarak neden olan şeyin, son yıllar boyunca yoğun araştırmanın odağı olmuştur. Bu araştırma, malignite ile ilişkili olduğu bilinen önemli metabolik yollar ile ilişkili birkaç moleküler hedefin tanımlanmasına yol açmıştır.

20

Isı şok faktörü 1 (HSF1), bu tür bir hedef moleküldür. HSF1, sıcaklık artışına ve diğer streslere yanıt olarak birçok genin indüklendiği ısı şok yanıtının ana regülatörüdür. İnsanlarda ve diğer omurgalılarda şok olmayan sıcaklıklarda HSF1 sürekli olarak üretilir ancak inaktiftir ve HSP90 proteini tarafından bağlanır.
25 Yüksek bir sıcaklıkta HSF1, HSP90 tarafından serbest bırakılır, sitoplazmadan çekirdeğe doğru hareket eder ve trimerize olur. Bu aktif HSF1 formu, DNA'da ısı şok elemanları (HSE) olarak adlandırılan dizilere bağlanır ve RNA polimeraz II ile ısı şok genlerinin transkripsiyonunu aktive eder. HSE, NGAAN'nin üç tekrarından oluşan konsensüs diziye sahiptir ve HSP90, HSP70 ve HSP27
30 genlerinin promotör bölgelerinde bulunur. Isı şok yanıtının durması esnasında HSF1, mitojen ile aktive edilen protein kinazlar (MAPK'ler) ve glikojen sentaz

kinaz 3 (GSK3) ile fosforile edilir ve inaktif duruma geri döner. HSF1 biyokimyası, diğerleri arasından Chu et al. 1996 J. Biol. Chem. 271 :30847-30857 ve Huang et al. 1997 J. Biol. Chem. 272:26009-26016'da daha detaylı olarak açıklanır.

5

HSF1 aynı zamanda ek faktörler ile etkileşime girer. Örneğin HSF1, DNA onarımından yer alan DNA bağımlı protein kinaza (DNA-PK) bağlanır. HSF1 aynı zamanda mitojen ile aktive edilen protein kinazların hedefidir ve aktivitesi, RAS sinyalleşme kaskadı aktif olduğunda aşağı regüle edilir.

10

İnsanlardaki ek ısı şok faktörü proteinleri, HSF2, HSF3 ve HSF4'ü içerir. HSF1, HSF2 ve HSF3 ısı şok geni ifadesinin pozitif regülatörleri iken HSF4, negatif regülatördür. HSF1, HSF2 ve HSF4, diğer ısı şok proteinlerinin transkripsiyonel kontrolünde rol oynar. Çeşitli HSF proteinleri, yaklaşık %40 dizi aynılığını paylaşır.

15

HSF1 aktivitesi, kanser ve otoimmün ve viral hastalıklar da dahil birkaç hastalıkta gösterilmiştir. HSF1 ve diğer ısı şok proteinleri (ifadesi, HSF1 ile arttırılan), göğüs, endometriyal, fibrosarkom, mide, böbrek, karaciğer, akciğer, lenfoma, nöroektodermal, nöroblastom, Ewing sarkomu, prostat, cilt, skuamöz hücre ve testiküler kanserler, lösemi (örneğin promiyelositik lökemi) ve Hodgkin hastalığında aşırı ifade edilir veya bu hastalıklarda gösterilmiştir.

20

EP 0994745A, HSF aktivitesini inhibe edebilen bileşikler açıklar.

25

Buna bağlı olarak HSF1'i inhibe edebilen farmakolojik olarak aktif ajanlara yönelik gereksinim vardır. Bu tür ajanlar, HSF1 aktivitesinin aracılık ettiği hastalıkların veya durumların tedavisine yönelik potansiyel olarak faydalı kemoterapötik ajanlardır.

30

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Bir açıda mevcut buluş, burada tanımlandığı üzere bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını sağlar.

5

Bir başka açıda mevcut buluş, burada tanımlanan bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir veya daha fazla eksipiyanı içeren farmasötik bir bileşimi sağlar.

- 10 Bir başka açıda mevcut buluş, terapide kullanılmaya yönelik burada tanımlanan bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını veya burada tanımlanan farmasötik bir bileşimi sağlar.

- 15 Başka bir açıda mevcut buluş, HSF1 aracılı durumların veya hastalıkların (örneğin kanser, otoimmün hastalıklar veya viral hastalıklar) tedavisinde kullanılmaya yönelik burada tanımlanan bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını veya burada tanımlanan farmasötik bir bileşimi sağlar.

- 20 Başka bir açıda mevcut buluş, proliferatif bir durumun tedavisinde kullanılmaya yönelik burada tanımlanan bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını veya burada tanımlanan farmasötik bir bileşimi sağlar.

- 25 Bir başka açıda mevcut buluş, kanser tedavisinde kullanılmaya yönelik burada tanımlanan bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatı veya burada tanımlanan farmasötik bir bileşimi sağlar. Belirli bir düzenlemede kanser insan kanseridir.

- 30 Başka bir açıda mevcut buluş, HSF1 inhibitör etkisinin üretiminde kullanılmaya yönelik burada tanımlanan bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını veya burada tanımlanan farmasötik bir bileşimi sağlar.

Başka bir açıda mevcut buluş, burada tanımlanan bir bileşiğin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının HSF1 aracılı durumların veya hastalıkların (örneğin kanser, otoimmün hastalıklar veya viral hastalıklar) tedavisinde kullanılmaya yönelik bir ilacın üretiminde kullanılmasını sağlar.

5

Başka bir açıda mevcut buluş, burada tanımlanan bir bileşiğin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının, proliferatif bir durumun tedavisinde kullanılmaya yönelik bir ilacın üretiminde kullanılmasını sağlar.

10 Bir başka açıda mevcut buluş, burada tanımlanan bir bileşiğin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının, kanser tedavisinde kullanılmaya yönelik bir ilacın üretiminde kullanılmasını sağlar. Uygun şekilde ilaç, insan kanserlerinin tedavisinde kullanılmaya yöneliktir.

15 Başka bir açıda mevcut buluş, burada tanımlanan bir bileşiğin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının, HSF1 inhibitör etkisinin üretiminde kullanılmaya yönelik bir ilacın üretiminde kullanılmasını sağlar.

Burada, burada tanımlanan bir bileşiğin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının sentezlenmesine ilişkin bir yöntem açıklanır.

20

Başka bir açıda mevcut buluş, burada tanımlanan sentez yöntemi ile elde edilebilen veya elde edilen veya direkt olarak elde edilen burada tanımlanan bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını sağlar.

25 Başka bir açıda mevcut buluş, burada açıklanan sentetik yöntemlerden herhangi birinde kullanılmaya uygun olan burada tanımlanan yeni ara ürünleri sağlar.

Mevcut buluşun herhangi bir belirli açısının tercih edilen, uygun ve opsiyonel özellikleri aynı zamanda herhangi bir diğer açının tercih edilen, uygun ve opsiyonel özellikleridir.

30

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Tanımlar

- 5 Aksi belirtilmedikçe tarifnamede ve istemlerde kullanılan aşağıdaki terimler, aşağıda verilen anlamlara sahiptir.

- “Tedavi edilmesi” veya “tedavi” terimlerine yönelik referansların, bir durumun belirli semptomlarının hafifletilmesinin yanı sıra profilaksiyi içerdiği
10 anlaşılacaktır. Bu nedenle bir durum, bozukluk veya sorunun “tedavi edilmesi” veya “tedavisi” şunları içerir: (1) durum, bozukluk veya soruna yakalanan veya yatkın olan ancak bu durum, bozukluk veya problemin klinik veya subklinik semptomlarını henüz yaşamayan veya sergilemeyen bir insanda gelişen durum, bozukluk veya problemin klinik semptomlarının görülmesi durumunun önlenmesi
15 veya geciktirilmesi, (2) durum, bozukluk veya problemin inhibe edilmesi, *yani* hastalık veya nüksünün (idame tedavisi durumunda) veya en az bir klinik veya subklinik semptomunun gelişiminin durdurulması, azaltılması veya geciktirilmesi veya (3) hastalığın rahatlatılması veya azaltılması *yani*, durum, bozukluk veya problemin veya klinik veya subklinik semptomlarından en az birinin regresyonuna
20 neden olunması.

- “Terapötik olarak etkili bir miktar”, bir hastalığın tedavi edilmesi için bir memeliye uygulandığında hastalığa yönelik bu tedavinin gerçekleştirilmesine yeterli olan bileşik miktarı anlamına gelir. “Terapötik olarak etkili miktar”,
25 bileşik, hastalık ve şiddeti ve tedavi edilecek memelinin yaşı, kilosu ve benzeri özelliklerine bağlı olacaktır.

- Bu tarifnamede “alkil” terimi, düz ve dallanmış zincirli alkil gruplarını içerir. “Propil” gibi ayrı alkil gruplarına yönelik referanslar, sadece düz zincirli versiyon
30 için spesifiktir ve “izopropil” gibi ayrı dallanmış zincirli alkil gruplarına yönelik referanslar sadece dallanmış zincirli versiyon için spesifiktir. Örneğin “(1-

6C)alkil", (1-4C)alkil, (1-3C)alkil, propil, izopropil ve *t*-bütüli içerir. Benzer bir durum diğer radikaller için geçerlidir, örneğin "fenil(1-6C)alkil", fenil(1-4C)alkil, benzil, 1-feniletil ve 2-feniletili içerir.

- 5 Tek başına veya ön ek olarak kullanılan "(m-nC)" veya "(m-nC) grubu" terimi, m ile n karbon atomuna sahip herhangi bir gruba refere eder.

- "(3-8C)sikloalkil", örneğin siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil veya bisikl[2.2.2]oktan, bisikl[2.1.1]hekzan, bisikl[1.1.1]pentan ve
10 bisiklo[2.2.1]heptil olmak üzere 3 ile 8 karbon atomu içeren bir hidrokarbon halkası anlamına gelir.

- "(1-8C)heteroalkil" terimi, ek olarak alkil içinde bulunan N, O veya S'den oluşan gruptan seçilen bir, iki veya üç heteroatomu içeren 1-8 karbon atomu içeren bir
15 alkil zincirine refere eder.

"Halo" terimi, floro, kloro, bromo ve iyodoya refere eder.

- "Haloalkil" veya "haloalkoksi" terimi burada, bir veya daha fazla hidrojen
20 atomunun, halojen (örneğin flor) atomları ile değiştirildiği sırasıyla bir alkil veya alkoksi grubuna refere eder. Haloalkil ve haloalkoksi gruplarının örnekleri, -CHF₂, -CH₂CF₃ gibi floroalkil ve floroalkoksi gruplarını veya -CF₃, -CF₂CF₃ veya -OCF₃ gibi perfloroalkil/alkoksi gruplarını içerir.

- 25 "Karbosiklik", "karbosiklik" veya "karbosikl" terimi, aromatik olmayan doymuş veya kısmen doymuş monosiklik veya kaynaşık, köprülü veya spiro bisiklik karbosiklik halka sistemleri anlamına gelir. Monosiklik karbosiklik halkalar, 3 ile 12 (uygun olarak 3 ile 7) halka atomu içerir. Bisiklik karbosiklikler, halkalarda 7 ile 17 karbon atomu, uygun olarak halkalarda 7 ile 12 karbon atomu içerir. Bisiklik
30 karbosiklik halkalar, kaynaşık, spiro veya köprülü halka sistemleri olabilir.

"Heterosiklil", "heterosiklik" veya "heterosikl" terimi, aromatik olmayan doymuş veya kısmen doymuş monosiklik, kaynaşık, köprülü veya spiro bisiklik heterosiklik halka sistemleri anlamına gelir. Monosiklik heterosiklik halkalar, yaklaşık 3 ila 12 (uygun olarak 3 ila 7) halka atomu içerir, 1 ila 5 (uygun olarak 1, 2 veya 3) heteroatom halkada nitrojen, oksijen veya sülfürden seçilir. Bisiklik heterosikller, halkada 7 ila 17 üye atomu, uygun olarak 7 ila 12 üye atomu içerir. Bisiklik heterosikl(ler), kaynaşık, spiro veya köprülü halka sistemleri olabilir. Heterosiklik grupların örnekleri, oksiranil, oksetanil, tetrahidrofuranil, dioksanil ve sübstitüe siklik eterler gibi siklik eterleri içerir. Nitrojen içeren heterosikller örneğin, azetidini, pirolidini, piperidini, piperazini, tetrahidrotriazini, tetrahidropirazoli ve benzerlerini içerir. Tipik sülfür içeren heterosikller, tetrahidrotiyeni, dihidro-1,3-ditiyol, tetrahidro-2*H*-tiyopiran ve heksahidrotiyepini içerir. Diğer heterosikller, dihidro-oksatiyolil, tetrahidro-oksazolil, tetrahidro-oksadiazolil, tetrahidrodioksazolil, tetrahidro-oksatiyazolil, heksahidrotriazini, tetrahidro-oksazini, morfolini, tiyomorfolini, tetrahidropirimidini, dioksolini, oktahidrobenezofuranil, oktahidrobenezimidazolil ve oktahidrobenezotiyazolili içerir. Sülfür içeren heterosikller için SO veya SO₂ grupları içeren okside sülfürlü heterosikller de dahil edilir. Örnekler, tetrahidrotiyen 1,1-dioksit ve tiyomorfolini 1,1-dioksit gibi tetrahidrotiyeni ve tiyomorfolinili sülfoksit ve sülfon formlarını içerir. 1 veya 2 okso (=O) veya tiyokso (=S) sübstitüenti taşıyan bir heterosiklil grubu için uygun bir değer örneğin, 2-okspiroolidini, 2-tiyokspiroolidini, 2-oksoimidazolidini, 2-tiyoksoimidazolidini, 2-okspiperidini, 2,5-diokspiroolidini, 2,5-dioksoimidazolidini veya 2,6-dioksopiperidini'dir. Belirli heterosiklil grupları, örneğin azetidini, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, pirolidini, morfolini, tetrahidrotiyeni, tetrahidrotiyeni 1,1-dioksit, tiyomorfolini, tiyomorfolini 1,1-dioksit, piperidini, homopiperidini, piperazini veya homopiperazini olmak üzere nitrojen, oksijen veya sülfürden seçilen 1, 2 veya 3 heteroatom içeren doymuş monosiklik 3 ila 7 üyeli heterosiklillerdir. Uzman kişinin anlayacağı üzere herhangi bir heterosikl, bir başka gruba uygun herhangi bir atom aracılığıyla, örneğin karbon veya nitrojen atomu aracılığıyla bağlanabilir. Ancak

burada piperidino veya morfolinoaya yönelik referans, halka nitrojeni aracılığıyla bağlanan piperidin-1-il veya morfolin-4-il halkasına refere eder. Uygun olarak "heterosiklil", "heterosiklik" veya "heterosikl" terimi, yukarıda tanımlandığı üzere 4, 5, 6 veya 7 üyeli monosiklik halkalara refere edecektir.

5

“Köprülü halka sistemleri” ile iki halkanın ikiden fazla atomu paylaştığı halka sistemleri kastedilir, bakınız örneğin Jerry March tarafından Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992. Köprülü heterosiklil halka sistemlerinin örnekleri, aza-bisiklo[2.2.1]heptan, 2-oksa-5-
10 azabisiklo[2.2.1]heptan, aza-bisiklo[2.2.2]oktan, aza-bisiklo[3.2.1]oktan ve kinüklidini içerir.

“Spiro bi-siklik halka sistemleri” ile iki halka sisteminin, bir ortak spiro karbon atomunu paylaşması kastedilir, yani heterosiklik halka, diğer karbosiklik veya
15 heterosiklik halkaya tek bir ortak spiro karbon atomu ile bağlanır. Spiro halka sistemlerinin örnekleri, 6-azaspiro[3.4]oktan, 2-oksa-6-azaspiro[3.4]oktan, 2-azaspiro[3.3]heptanlar ve 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanları içerir.

"Heterosiklil(m-nC)alkil", bir (m-nC)alkilen grubuna kovalent olarak bağlı bir
20 heterosiklil grubu anlamına gelir, her ikisi de tanımlanır.

"Heteroaril" veya "heteroaromatik" terimi, nitrojen, oksijen veya sülfürden seçilen bir veya daha fazla (örneğin 1-4, özellikle 1, 2 veya 3) heteroatom içeren aromatik mono-, bi- veya polisiklik halka anlamına gelir. Heteroaril gruplarının örnekleri,
25 beş ila on iki halka üyesi ve daha genel olarak beş ila on halka üyesi içeren monosiklik ve bisiklik gruplardır. Heteroaril grubu örneğin, 5- veya 6-üyeli monosiklik halka veya 9- veya 10-üyeli bisiklik halka, örneğin kaynaşık beş ve altı üyeli halka veya iki kaynaşık altı üyeli halkadan oluşan bisiklik yapı olabilir. Her halka, tipik olarak nitrojen, sülfür ve oksijenden seçilen yaklaşık dörde kadar
30 çıkabilen sayıda heteroatom içerebilir. Tipik olarak heteroaril halkası, 3'e kadar çıkabilen sayıda heteroatom, daha genel olarak 2'ye kadar çıkabilen sayıda,

- örneğin tek bir heteroatom içerecektir. Bir düzenlemede heteroaril halkası, en az bir halka nitrojen atomu içerir. Heteroaril halkalarındaki nitrojen atomları, imidazol veya piridinde olduğu gibi bazik olabilir veya esas olarak indol veya pirol nitrojeninde olduğu gibi bazik olmayabilir. Genel olarak halkanın her türlü amino grubu süstitüentleri de dahil heteroaril grubunda bulunan bazik nitrojen atomlarının sayısı beşten az olacaktır. Uygun olarak “heteroaril” veya “heteroaromatik” terimi, yukarıda tanımlandığı üzere 5 veya 6 üyeli monosiklik heteroaril halkalara refere edecektir.
- 10 Heteroaril örnekleri, furil, pirolil, tiyenil, oksazolil, izoksazolil, imidazolil, pirazolil, tiyazolil, izotiyazolil, oksadiazolil, tiyadiazolil, triazolil, tetrazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, 1,3,5-triazenil, benzofuranil, indolil, izoindolil, benzotiyenil, benzoksazolil, benzimidazolil, benzotiyazolil, benzotiyazolil, indazolil, purinil, benzofurazanil, kinolil, izokinolil, kinazolinil,
- 15 kinoksalinil, sinnolinil, pteridinil, naftiridinil, karbazolil, fenazinil, benzizokinolinil, piridopirazinil, tiyeno[2,3-b]furanil, 2H-furo[3,2-b]-piranil, 5H-pirido[2,3-d]-o-oksazinil, 1H-pirazolo[4,3-d]-oksazolil, 4H-imidazo[4,5-d]tiyazolil, pirazino[2,3-d]piridazinil, imidazo[2,1-b]tiyazolil, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinili içerir. "Heteroaril" aynı zamanda kısmen aromatik bi- veya
- 20 polisiklik halka sistemlerini kapsar, burada en az bir halka aromatik halkadır ve diğer halka(lar)dan biri veya daha fazlası aromatik olmayan, doymuş veya kısmen doymuş halkadır, bunun koşulu en az bir halkanın, nitrojen, oksijen veya sülfürden seçilen bir veya daha fazla heteroatomu içermesidir. Kısmen aromatik heteroarilin örnekleri örneğin, tetrahidroizokinolinil, tetrahidrokinolinil, 2-okso-
- 25 1,2,3,4-tetrahidrokinolinil, dihidrobenztiyenil, dihidrobenzfuranil, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksinil, benzo[1,3]dioksolil, 2,2-diokso-1,3-dihidro-2-benzotiyenil, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranil, indolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinil, 1,2,3,4-tetrahidropyrido[2,3-b]pirazinil ve 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oksazinili içerir.

Beş üyeli heteroaril gruplarının örnekleri bunlarla sınırlı olmamak üzere pirrolil, furanil, tiyenil, imidazolil, furazanil, oksazolil, oksadiazolil, oksatriazolil, izoksazolil, tiyazolil, izotiyazolil, pirazolil, triazolil ve tetrazolil gruplarını içerir.

- 5 Altı üyeli heteroaril gruplarının örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere piridil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil ve triazinil içerir.

Bisiklik heteroaril grubu örneğin aşağıdakilerden seçilen bir grup olabilir:

- 10 a) 1, 2 veya 3 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyeli halkaya kaynaşık bir benzen halkası;
- b) 1, 2 veya 3 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyeli halkaya kaynaşık bir piridin halkası;
- 15 c) 1 veya 2 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyeli halkaya kaynaşık bir pirimidin halkası;
- d) 1, 2 veya 3 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyeli halkaya kaynaşık bir pirol halkası;
- 20 e) 1 veya 2 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyeli halkaya kaynaşık bir pirazol halkası;
- f) 1 veya 2 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyeli halkaya kaynaşık bir pirazin halkası;
- 25 g) 1 veya 2 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyeli halkaya kaynaşık bir imidazol halkası;
- 30

- h) 1 veya 2 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyelı halkaya kaynaşık bir oksazol halkası;
- 5 i) 1 veya 2 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyelı halkaya kaynaşık bir izoksazol halkası;
- j) 1 veya 2 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyelı halkaya kaynaşık bir tiyazol halkası;
- 10 k) 1 veya 2 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyelı halkaya kaynaşık bir izotiyazol halkası;
- l) 1, 2 veya 3 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyelı halkaya kaynaşık bir tiyofen halkası;
- 15 m) 1, 2 veya 3 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyelı halkaya kaynaşık bir furan halkası;
- n) 1, 2 veya 3 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyelı heteroaromatik halkaya kaynaşık bir siklohekzil halkası; ve
- 20 o) 1, 2 veya 3 halka heteroatomu içeren 5- veya 6-üyelı heteroaromatik halkaya kaynaşık bir siklopentil halkası.
- 25 Beş üyelı bir halkaya kaynaşık altı üyelı halka içeren bisiklik heteroaril gruplarının belirli örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere benzofuranil, benzotiyofenil, benzimidazolil, benzoksazolil, benzizoksazolil, benzotiyazolil, benzizotiyazolil, izobenzofuranil, indolil, izoindolil, indolizini, indolinil, izoindolinil, purinil (örneğin, adeninil, guaninil), indazolil, benzodioksolil,
- 30 pirolopiridin ve pirazolopiridinil gruplarını içerir.

İki kaynaşık altı üyeli halka içeren bisiklik heteroaril gruplarının belirli örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere kinolinil, izokinolinil, kromanil, tiyokromanil, kromenil, izokromenil, kromanil, izokromanil, benzodioksanil, kinolizinil, benzoksazinil, benzodiazinil, piridopiridinil, kinoksalinil, kinazolinil, sinnolinil, 5 phthalazinil, naftiridinil ve pteridinil gruplarını içerir.

"Heteroaril(m-nC)alkil", bir (m-nC)alkilen grubuna kovalent olarak bağlı bir heteroaril grubu anlamına gelir, her ikisi de burada tanımlanır. Heteroaralkil gruplarının örnekleri, piridin-3-ilmetil, 3-(benzofuran-2-il)propil ve benzerlerini 10 içerir.

"Aril" terimi, 5 ila 12 karbon atomuna sahip siklik veya polisiklik aromatik halka anlamına gelir. Aril terimi, tek değerlikli türleri ve iki değerlikli türleri içerir. Aril gruplarının örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere fenil, bifenil, naftil ve 15 benzerlerini içerir. Belirli düzenlemede aril, fenil veya naftil, özellikle fenildir.

"Aril(m-nC)alkil" terimi, (m-nC)alkilen grubuna kovalent olarak bağlı bir aril grubudur, her ikisi de burada tanımlanır. Aril-(m-nC)alkil gruplarının örnekleri, benzil, feniletil ve benzerlerini içerir.

20

Bu tarifname aynı zamanda, birden fazla fonksiyon içeren grupları açıklamak amacıyla birkaç kompozit terimi kullanır. Bu terimler teknikte uzman bir kişi tarafından anlaşılacaktır. Örneğin heterosiklil(m-nC)alkil, heterosiklil il sübstitüe edilen (m-nC)alkili içerir.

25

"İsteğe bağlı olarak sübstitüe edilen" terimi, sübstitüe edilen gruplara, yapılar veya moleküllere ve sübstitüe edilmeyenlere refere eder.

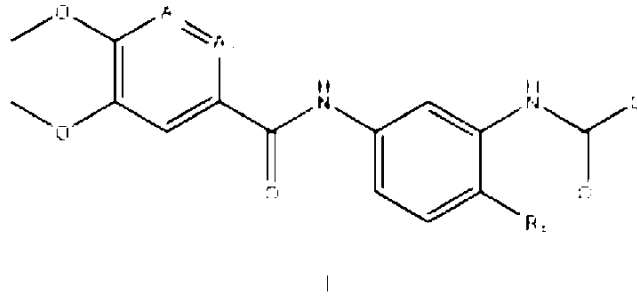
Opsiyonel sübstitüentlerin "bir veya daha fazla" gruptan seçilmesi durumunda bu 30 tanımın, belirtilen grupların birinden seçilen tüm sübstitüentleri veya belirtilen grupların iki veya daha fazlasından seçilen sübstitüentleri içerdiği anlaşılacaktır.

“Buluşun bileşiği” ifadesi, jenerik ve spesifik olarak burada açıklanan bileşikler ifade eder.

Buluşun Bileşikleri

5

Bir açıda mevcut buluş, aşağıda gösterilen formülün (I) bir bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını sağlar:



10

burada:

A_1 , N veya CR_1 'den seçilir, A_2 , N veya CR_2 'den seçilir, bunun koşulu A_1 veya A_2 'den sadece birinin N olabilmesidir;

15

her R_1 ve R_2 bağımsız olarak hidrojen, floro, kloro, siyano, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkil veya (1-2C)haloalkoksiden seçilir;

R_4 , floro, kloro, bromo, iyodo, CF_3 , OCF_3 , siyano, NO_2 , (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi veya formülün grubundan seçilir:

20

W-X-Y-Z

burada

25

W bulunmaz veya (1-3C)alkilendir;

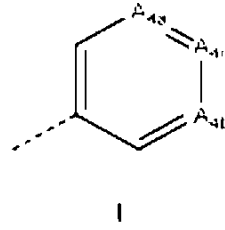
X, -O- veya -N(R^a)-'dir, burada R^a, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

Y bulunmaz veya (1-3C)alkilendir;

5 Z, hidrojen, (1-6C)alkil veya (3-6C)sikloalkildir;

ve burada R₄ süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen, alkil veya sikloalkil grubu, isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, hidroksi, NR^bR^c, (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkil veya (1-2C)haloalkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha
10 fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir ve her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

Q, formülün (II) grubundan seçilir:



15

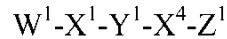
burada

her A_{4a} ve A_{4b} bağımsız olarak N veya CR₉'dan seçilir, burada mevcut her
20 R₉ bağımsız olarak hidrojen, halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^dR^e, (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosikliden seçilir; burada her R^d ve R^e bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir; ve R₉ süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklil grubu isteğe bağlı olarak, halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^fR^g
25 veya (1-3C)alkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir, burada her R^f ve R^g bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;

A_{4c} , N veya CR_{10} 'dur;

R_{10} , hidrojen, halo, amino, siyano, nitro, hidroksi veya aşağıdaki gruptan seçilir

5



burada

10 W^1 bulunmaz veya formülün ($-[CR^hR^i]_p-$) bağlayıcı grubudur, burada p, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^h ve R^i bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

15 X^1 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^j)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-,

-N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -N(R^j)C(O)N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j hidrojen veya metilden seçilir;

20 Y^1 bulunmaz veya formülün ($-[CR^kR^l]_q-$) bağlayıcı grubudur, burada q, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^k ve R^l bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

25 X^4 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^j)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -N(R^j)C(O)N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j hidrojen veya metilden seçilir; ve

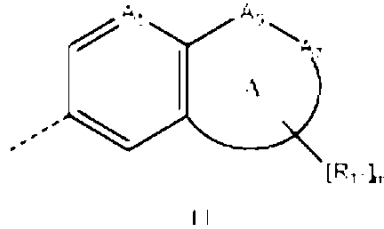
30 Z^1 , (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, (2-6C)alkinil, aril, (3-6C)sikloalkil, (3-6C)sikloalkenil, heteroaril veya heterosiklilidir;

ve burada Z^1 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^mR^n , (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (3-8C)sikloalkil, (3-8C)sikloalkil-(1-3C)alkil, (1-4C)alkanoil, (1-4C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, $C(O)NR^mR^n$, $NR^mC(O)R^n$, $NR^mS(O)_2R^n$ ve $S(O)_2NR^mR^n$ den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir; burada her R^m ve R^n bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil veya (3-6C)sikloalkil veya (3-6C)sikloalkil(1-2C)alkilden seçilir; veya R^m ve R^n , eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halka oluşturacakları şekilde bağlanabilir;

ve burada Z^1 üzerindeki süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^oR^p , (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^o ve R^p , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

bunun koşulu A_{4a} ve A_{4b} 'den en az birinin N veya CR_9 olması durumunda R_{10} 'nun sadece hidrojen veya t-bütıl olmasıdır, burada R_9 , hidrojen dışında yukarıda tanımlanan bir süstitüenttir;

veya Q, formülün (III) grubudur:

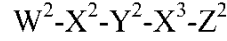


burada

- 5 A_5 , N veya CR_5 'ten seçilir, burada R_5 , hidrojen, halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^qR^u , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel heterosiklilden seçilir; burada her R^q ve R^u bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir ve R_5 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel heterosiklil grubu isteğe bağlı olarak halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^vR^w veya (1-3C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir, burada her R^v ve R^w
- 10 bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;

Halka A:

- kaynaşık fenil halkası;
- kaynaşık 5 veya 6 üyel karbosiklik halka;
- 15 bağımsız olarak N, S veya O'dan seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5 veya 6 üyel heteroaril halkası; veya bağımsız olarak N, S veya O'dan seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5, 6 veya 7-üyel heterosiklik halkadır;
- 20 A_6 , N, O, S, S(O), S(O)₂, CR_6 , $C(R_6)_2$, NR_{60} 'tan seçilir, burada R_6 , hidrojen, okso, flo, kloro, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkoksi veya (1-2C)haloalkilden seçilir ve R_{60} , hidrojen, O⁻, (1-6C)alkil, -C(O)- R_{61} , -C(O)O- R_{61} veya -C(O)N(R_{62}) R_{61} 'dir, burada R_{61} , hidrojen, (1-6C)alkil, (3-6C)sikloalkil, aril, heteroaril veya heterosiklilden seçilir ve R_{62} , hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;
- 25 A_7 , N, O, CR_7 , S, S(O), S(O)₂, $C(R_7)_2$, NR_{70} 'ten seçilir, burada R_{70} , hidrojen, O⁻, (1-6C)alkil, -C(O)- R_{71} , -C(O)O- R_{71} veya -C(O)N(R_{72}) R_{71} 'dir, burada R_{71} , hidrojen, (1-6C)alkil, (3-6C)sikloalkil, aril, heteroaril veya heterosiklilden seçilir ve R_{72} , hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;
- m, 0, 1 veya 2'dir;
- 30 her R_7 ve R_{11} bağımsız olarak halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptur



burada

- 5 W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- X^2 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^z)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -N(R^z)C(O)N(R^z)-, -S-, -SO-,
- 10 -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)- veya -N(R^z)SO₂'dir, burada R^z hidrojen veya metilden seçilir;
- Y^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^{aa}R^{bb}]_s-)$ bağlayıcı grubudur, burada s, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 15 X^3 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^{cc})-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -N(R^{cc})C(O)N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})- veya -N(R^{cc})SO₂'dir, burada R^{cc} hidrojen veya metilden seçilir; ve
- Z^2 , hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, (2-6C)alkinil, aril, (3-6C)sikloalkil, (3-6C)sikloalkenil, heteroaril veya heterosiklilidir,
- 20 ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca okso, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (3-8C)sikloalkil, (3-8C)sikloalkil-(1-3C)alkil, (1-4C)alkanoil, (1-4C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} ve SO₂NR^{dd}R^{ee}den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent grubu ile sübstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkil veya (3-6C)sikloalkil-(1-2C)alkilden seçilir; veya R^{dd} ve R^{ee} eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte
- 30 4-6 üyeli heterosiklik halka oluşturacakları şekilde bağlanabilir;

ve burada Z^2 üzerindeki süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, $NR^{ff}R^{gg}$, (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^{ff} ve R^{gg} hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

5

bunun koşulu R_7 , hidrojen olduğunda (yani, W^2 , X^2 , Y^2 ve X^3 bulunmadığında ve Z^2 , hidrojen olduğunda) veya bunların farmasötik olarak kullanılabilir tuzları ya da solvatları olduğunda, halka A'nın kaynaşık dioksan halkası olmamasıdır.

- 10 Yukarıda belirtildiği üzere A_{4a} ve A_{4b} 'den en az biri N veya CR_9 olduğunda R_{10} sadece hidrojen veya t-bütildir, burada R_9 , hidrojen dışındaki burada tanımlanan bir süstitüenttir (yani R_9 , halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^dR^e , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel heterosiklilden seçilir; burada her R^d ve R^e bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir; ve burada R_9 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel heterosiklil grubu isteğe bağlı olarak halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^fR^g veya (1-3C)alkoksi ile süstitüe edilir, burada her R^f ve R^g bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir).

20

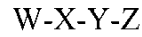
Formülde (III) gösterilen halka A kaynaşık halka sistemleri, bitişik kaynaşık halkadan iki karbon atomu, A_6 ve A_7 atomları ve A_7 'yi kaynaşık halkaya (halka A'nın sırasıyla kaynaşık 5, 6 veya 7 üyel halka olup olmamasına bağlı olarak) bağlayan bir, iki veya üç ek halka atomundan oluşturulur. Şüpheyeye yer verilmemesi amacıyla m, 1 veya 2 olduğunda mevcut her R_{11} grubu, Halka A'da bulunan bir, iki veya üç ek halka atomu üzerinde bulunur (yani bunlar A_6 ve A_7 atomları üzerinde bulunmaz).

25

- 30 Buluşun belirli bileşikleri örneğin formülün (I) bileşiklerini veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını veya solvatlarını içerir, burada aksi belirtilmedikçe A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , R_4 , Q , A_{4a} , A_{4b} , A_{4c} , R_{10} , A_5 , ring A, A_6 , A_7 , R_7 , m ve R_{11} 'den her

biri, burada daha önce veya paragraflardan (1) ila (42) herhangi birinde tanımlanan anlamlardan herhangi birine sahiptir:-

- 5 (1) A_1 , N'dir;
(2) A_1 , CR_1 'dir;
(3) R_1 , hidrojen, floro, kloro, siyano, metil, metoksi, $-CF_3$ veya $-OCF_3$ 'ten seçilir;
(4) R_1 , hidrojen veya florodan seçilir;
(5) R_1 , hidrojenidir;
10 (6) A_2 , N'dir;
(7) A_2 , CR_2 'dir;
(8) R_2 , hidrojen, floro, kloro, siyano, metil, metoksi, $-CF_3$ veya $-OCF_3$ 'ten seçilir;
(9) R_2 , hidrojen veya florodan seçilir;
15 (10) R_2 , hidrojenidir;
(11) R_4 , floro, kloro, bromo, iyodo, CF_3 , OCF_3 , siyano, NO_2 , (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:



20

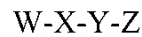
burada

- W bulunmaz veya (1-3C)alkilendir;
X, -O- veya $-N(R^a)-$ 'dir, burada R^a , hidrojen veya (1-2C)alkilden
25 seçilir;
Y bulunmaz veya (1-3C)alkilendir;
Z, hidrojen, (1-6C)alkil veya (3-6C)sikloalkildir;

- ve burada R_4 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen, alkil veya
30 sikloalkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, hidroksi, NR^bR^c , (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkil veya (1-2C)haloalkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha

fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

- (12) R_4 , floro, kloro, bromo, iyodo, CF_3 , OCF_3 , siyano, NO_2 , (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:



burada

10

W bulunmaz veya (1-3C)alkilendir;
X, -O- veya -N(R^a)-'dır, burada R^a , hidrojen veya (1-2C)alkildir;
Y bulunmaz veya (1-2C)alkilendir;
Z, hidrojen, (1-6C)alkil veya (3-6C)sikloalkildir;

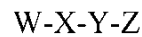
15

ve burada R_4 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen, alkil veya sikloalkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, hidroksi, NR^bR^c , (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkil veya (1-2C)haloalkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

20

- (13) R_4 , floro, kloro, bromo, iyodo, CF_3 , OCF_3 , siyano, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:

25



burada

30

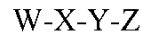
W bulunmaz veya (1-2C)alkilendir;
X, -O- veya -N(R^a)-'dır, burada R^a , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

Y bulunmaz veya (1-2C)alkilendir;

Z, hidrojen, (1-6C)alkil veya (3-6C)sikloalkildir;

5 ve burada R_4 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen, alkil veya sikloalkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, hidroksi, NR^bR^c , (1-2C)alkoksi veya (1-2C)haloalkilden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

10 (14) R_4 , floro, kloro, bromo, CF_3 , OCF_3 , siyano, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:



15 burada

W bulunmaz veya metilendir;

X, -O- veya $-N(R^a)-$ 'dır, burada R^a hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

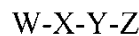
20 Y bulunmaz veya metilendir;

Z, hidrojen veya (1-6C)alkildir;

25 ve burada R_4 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen veya alkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, hidroksi, NR^bR^c veya (1-2C)alkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

(15) R_4 , floro, kloro, bromo, CF_3 , siyano, (1-2C)alkil veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:

30



burada

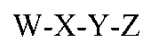
- 5 W bulunmaz veya metilendir;
X, -O- veya -N(R^a)-'dır, burada R^a, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
Y bulunmaz;
Z, hidrojen veya (1-6C)alkildir;

- 10 ve burada R₄ süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen veya alkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, hidroksi, NR^bR^c veya (1-2C)alkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

- 15 (16) R₄, floro, kloro veya (1-2C)alkilden seçilir;

(17) R₄, floro, kloro veya metilden seçilir;

- 20 (18) R₄, hidrojen, floro, kloro, bromo, iyodo, CF₃, OCF₃, siyano, NO₂, (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:



burada

25

- W bulunmaz veya (1-3C)alkilendir;
X, -O- veya -N(R^a)-'dır, burada R^a, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
Y bulunmaz veya (1-3C)alkilendir;
30 Z, hidrojen, (1-6C)alkil veya (3-6C)sikloalkildir;

ve burada R_4 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen, alkil veya sikloalkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, hidroksi, NR^bR^c , (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkil veya (1-2C)haloalkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak

5 hidrojen veya metilden seçilir;

(19) R_4 , hidrojen, floro, kloro, bromo, iyodo, CF_3 , OCF_3 , siyano, NO_2 , (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:

10 $W-X-Y-Z$

burada

W bulunmaz veya (1-2C)alkilendir;

15 X, -O- veya $-N(R^a)-$ 'dir, burada R^a , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

Y bulunmaz veya (1-2C)alkilendir;

Z, hidrojen, (1-6C)alkil veya (3-6C)sikloalkildir;

20 ve burada R_4 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen, alkil veya sikloalkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, hidroksi, NR^bR^c , (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkil veya (1-2C)haloalkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

25

(20) R_4 , hidrojen, floro, kloro, bromo, iyodo, CF_3 , OCF_3 , siyano, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:

$W-X-Y-Z$

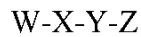
30

burada

- 5 W bulunmaz veya (1-2C)alkilendir;
X, -O- veya -N(R^a)-'dır, burada R^a, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
Y bulunmaz veya (1-2C)alkilendir;
Z, hidrojen, (1-6C)alkil veya (3-6C)sikloalkildir;

- 10 ve burada R₄ süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen, alkil veya sikloalkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, hidroksi, NR^bR^c, (1-2C)alkoksi veya (1-2C)haloalkilden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir; ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

- 15 (21) R₄, hidrojen, floro, kloro, bromo, CF₃, OCF₃, siyano, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:

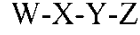


- 20 burada

- 25 W bulunmaz veya metilendir;
X, -O- veya -N(R^a)-'dır, burada R^a, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
Y bulunmaz veya metilendir;
Z, hidrojen veya (1-6C)alkildir;

- 30 ve burada R₄ süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen veya alkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, hidroksi, NR^bR^c veya (1-2C)alkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

(22) R_4 hidrojen, floro, kloro, bromo, CF_3 , siyano, (1-2C)alkil veya aşağıdaki formülün grubundan seçilir:



5

burada

W bulunmaz veya metilendir;

10

X, -O- veya -N(R^a)-'dir, burada R^a , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

Y bulunmaz;

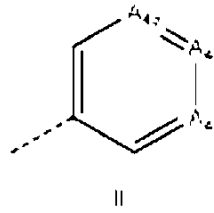
Z, hidrojen veya (1-6C)alkildir;

ve burada R_4 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkilen veya alkil grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, hidroksi, NR^bR^c veya (1-2C)alkoksiden bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir ve burada her R^b ve R^c bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;

15

(23) Q, formülün (II) grubundan seçilir:

20

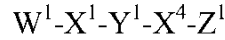


burada

25

her A_{4a} ve A_{4b} bağımsız olarak N veya CR_9 'dan seçilir, burada R_9 , hidrojen, halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^dR^e , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel

- heterosiklilden seçilir; burada her R^d ve R^e bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;
- ve burada R_9 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel heterosiklil grubu isteğe bağlı olarak, halo, siyano, hidroksi, NR^fR^g veya (1-3C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir, burada her R^f ve R^g bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- A_{4c} , N veya CR_{10} 'dur;
- R_{10} , hidrojen, halo, amino, siyano, nitro, hidroksi veya aşağıdaki gruptan seçilir

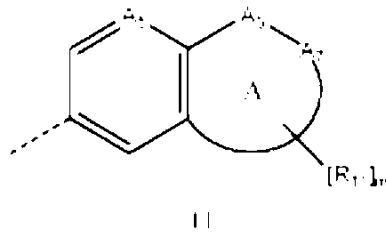


- 15 burada

- W^l bulunmaz veya formülün $(-[CR^hR^i]_p-)$ bağlayıcı grubudur, burada p 1 veya 2'den seçilen tamsayıdır ve her R^h ve R^i bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;
- 20 X^l bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^j)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j hidrojen veya metilden seçilir;
- 25 Y^l bulunmaz veya formülün $(-[CR^kR^l]_q-)$ bağlayıcı grubudur, burada q, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^k ve R^l bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- X^4 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^j)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j hidrojen veya metilden seçilir; ve
- 30 Z^l , (1-6C)alkil, aril, heteroaril veya heterosiklildir;

ve burada Z^1 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, NR^mR^n , (1-2C)alkoksi, (1-2C)alkil, (3-6C)sikloalkil, (3-6C)sikloalkil-(1-2C)alkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, $C(O)NR^mR^n$, $NR^mC(O)R^n$, $NR^mS(O)_2R^n$ ve $S(O)_2NR^mR^n$ 'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir; burada her R^m ve R^n bağımsız olarak hidrojen veya (1-4C)alkilden seçilir; veya R^m ve R^n , eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halka oluşturalarları şekilde bağlanabilir; ve burada Z^1 üzerindeki süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, siyano, hidroksi, NR^oR^p , (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^o ve R^p , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

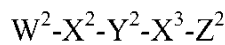
veya Q, formülün (III) bir grubudur:



burada

A_5 , N veya CR_5 'ten seçilir, burada R_5 , hidrojen, halo, siyano, hidroksi, NR^qR^u , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklilden seçilir; burada her R^q ve R^u bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;

- ve burada R_5 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteraril veya 5 veya 6 üyel heterosiklil grubu isteğe bağı olarak halo, siyano, nitro, hidroksi, NR^vR^w veya (1-3C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir, burada her R^v ve R^w bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;
- 5 Halka A:
kaynaşık fenil halkası;
kaynaşık 5 veya 6 üyel karbosiklik halka;
- 10 N, S veya O'dan bağımsız olarak seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5 veya 6 üyel heteroaril halkası; veya
N, S veya O'dan bağımsız olarak seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5, 6 veya 7-üyel heterosiklik halkasıdır;
- 15 A_6 , N, O, S, $S(O)_2$, CR_6 , $C(R_6)_2$, NR_{60} 'tan seçilir, burada R_6 , hidrojen, okso, floro, kloro, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkoksi veya (1-2C)haloalkilden seçilir ve R_{60} , hidrojen, O^- , (1-6C)alkil, -C(O)- R_{61} , -C(O)O- R_{61} veya -C(O)N(R_{62}) R_{61} 'dir, burada R_{61} , hidrojen, (1-6C)alkil, aril, heteroaril veya heterosiklilden seçilir ve R_{62} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 20 A_7 , N, O, CR_7 , S, $S(O)_2$, $C(R_7)_2$, NR_{70} 'ten seçilir, burada R_{70} , hidrojen, O^- , (1-6C)alkil, -C(O)- R_{71} , -C(O)O- R_{71} veya -C(O)N(R_{72}) R_{71} 'dir, burada R_{71} , hidrojen, (1-6C)alkil, aril, heteroaril veya heterosiklilden seçilir ve R_{72} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 25 m, 0, 1 veya 2'dir;
her R_7 ve R_{11} bağımsız olarak halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptur



burada

- 5 W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r , 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- X^2 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^z)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)- veya -N(R^z)SO₂'dir, burada R^z hidrojen veya metilden seçilir;
- 10 Y^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^{aa}R^{bb}]_s-)$ bağlayıcı grubudur, burada s , 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 15 X^3 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^{cc})-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})- veya -N(R^{cc})SO₂'dir, burada R^{cc} hidrojen veya metilden seçilir; ve
- Z^2 , hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, aril, (3-6C)sikloalkil, heteroaril veya heterosiklil, ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (3-8C)sikloalkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} ve SO₂NR^{dd}R^{ee}, den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent grubu ile sübstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkilden seçilir; veya R^{dd} ve R^{ee} , eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halka oluşturacakları şekilde bağlanır;
- 25 ve burada Z^2 üzerindeki sübstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^{ff}R^{gg}, (1-
- 30

2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^{ff} ve R^{gg} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

(24) Q, burada tanımlanan formülün (II) bir grubudur;

5

(25) Her A_{4a} ve A_{4b} bağımsız olarak N veya CR_9 'dan seçilir, burada R_9 , hidrojen, halo, siyano, hidroksi, NR^dR^e , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklilden seçilir; burada her R^d ve R^e bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

10

ve burada R_9 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklil grubu isteğe bağlı olarak, halo, siyano, hidroksi, NR^fR^g veya (1-3C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir, burada her R^f ve R^g bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

15

(26) Her A_{4a} ve A_{4b} bağımsız olarak N veya CR_9 'dan seçilir, burada R_9 , hidrojen, halo, siyano, hidroksi, NR^dR^e , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklilden seçilir; burada her R^d ve R^e bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

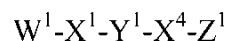
20

(27) A_{4c} , N'dir;

(28) A_{4c} , CR_{10} 'dur;

25

(29) R_{10} , hidrojen, halo, amino, siyano, hidroksi veya aşağıdaki gruptan seçilir

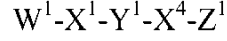


30

burada

- 5 W^1 bulunmaz veya formülün $(-[CR^hR^i]_p-)$ bağlayıcı grubudur, burada p, 1 veya 2'den seçilen tamsayıdır ve R^h ve R^i , hidrojenidir; X^1 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j hidrojen veya metilden seçilir;
- 10 Y^1 bulunmaz veya formülün $(-[CR^kR^l]_q-)$ bağlayıcı grubudur, burada q, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^k ve R^l bağımsız olarak hidrojen veya metilden seçilir;
- 15 X^4 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j hidrojen veya metilden seçilir; ve
- 20 Z^1 , (1-6C)alkil, aril, heteroaril veya heterosiklilidir; ve burada Z¹ isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, NR^mRⁿ, (1-2C)alkoksi, (1-2C)alkil, (3-6C)sikloalkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, C(O)NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, NR^mS(O)₂Rⁿ ve S(O)₂NR^mRⁿ'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent grubu ile sübstitüe edilir; burada her R^m ve Rⁿ bağımsız olarak hidrojen veya (1-4C)alkilden seçilir; veya R^m ve Rⁿ eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halka oluşturacakları şekilde bağlanabilir;
- 25 ve burada Z¹ üzerindeki sübstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, siyano, hidroksi, NR^oR^p, (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile sübstitüe edilir; burada R^o ve R^p, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- 30

(30) R_{10} , hidrojen, halo, amino, siyano, hidroksi veya aşağıdaki gruptan seçilir



5

burada

W^1 bulunmaz;

10

X^1 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j hidrojen veya metilden seçilir;

15

Y^1 bulunmaz veya formülün (-[CR^kR^l]_q-) bağlayıcı grubudur, burada q, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve R^k ve R^l, hidrojenidir;

20

X^4 bulunmaz veya -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)- veya -N(R^j)SO₂-'dir, burada R^j hidrojen veya metilden seçilir; ve

25

Z^1 , (1-6C)alkil, aril, heteroaril veya heterosiklildir; ve burada Z^1 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, NR^mRⁿ, (1-2C)alkoksi, (1-2C)alkil, (3-6C)sikloalkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, aril, ariloksi, heterosiklil, heterosikliloksi, heterosiklil-(1-2C)alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroaril-(1-2C)alkil, C(O)NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, NR^mS(O)₂Rⁿ ve S(O)₂NR^mRⁿ'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir; burada her R^m ve Rⁿ bağımsız olarak hidrojen veya (1-4C)alkilden seçilir; veya R^m ve Rⁿ, eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik oluşturacakları şekilde bağlanabilir;

30

ve burada Z^1 üzerindeki süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca halo, siyano, hidroksi, NR^oR^p , (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^o ve R^p , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

(31) A_{4a} ve A_{4b} , CR_9 'dur ve A_{4c} , CR_{10} 'dur veya A_{4a} , A_{4b} ve A_{4c} 'den biri veya ikisi N'dir ve diğerleri CR_9 (A_{4a} ve A_{4b} durumunda) veya CR_{10} 'dur (A_{4c} durumunda);

(32) A_{4a} ve A_{4b} , CR_9 'dur ve A_{4c} , CR_{10} 'dur veya A_{4a} , A_{4b} ve A_{4c} 'den biri N'dir ve diğerleri CR_9 (A_{4a} ve A_{4b} durumunda) veya CR_{10} 'dur (A_{4c} durumunda);

(33) A_5 , N veya CR_5 'ten seçilir, burada R_5 , hidrojen, halo, siyano, hidroksi, NR^qR^u , (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteroaril veya 5 veya 6 üyel heterosiklilden seçilir; burada her R^q ve R^u bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir; ve burada R_5 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi, 5 veya 6-üyel heteraril veya 5 veya 6 üyel heterosiklil grubu isteğe bağlı olarak halo, siyano, hidroksi, NR^vR^w veya (1-3C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir, burada her R^v ve R^w bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir;

(34) A_5 , N veya CR_5 'ten seçilir, burada R_5 , hidrojen, halo, siyano, hidroksi, NR^qR^u , (1-3C)alkil veya (1-3C)alkoksiden seçilir; burada her R^q ve R^u bağımsız olarak hidrojen veya (1-3C)alkilden seçilir; ve burada R_5 süstitüent grubunda bulunan herhangi bir (1-3C)alkil, (1-3C)alkoksi grubu isteğe bağlı olarak, halo, siyano, hidroksi, NR^vR^w veya (1-2C)alkoksiden seçilen bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilir, burada her R^v ve R^w bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

(35) Halka A:

- 5 N, S veya O'dan bağımsız olarak seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5 veya 6 üyeli heteroaril halkası; veya
N, S veya O'dan bağımsız olarak seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5, 6 veya 7-üyeli heterosiklik halka;

- 10 (36) A_6 , N, O, S, $S(O)_2$, CR_6 , $C(R_6)_2$, NR_{60} 'tan seçilir, burada R_6 , hidrojen, okso, floro, kloro, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkoksi veya (1-2C)haloalkilden seçilir; ve
 R_{60} , hidrojen, O⁻, (1-6C)alkil, $-C(O)-R_{61}$, $-C(O)O-R_{61}$ veya $-C(O)N(R_{62})R_{61}$ 'dir, burada R_{61} , hidrojen, (1-6C)alkil, aril, 5 veya 6 üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosikliden seçilir ve R_{62} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

- 15 (37) A_6 , N, O, S, $S(O)_2$, CR_6 , $C(R_6)_2$, NR_{60} 'tan seçilir, burada R_6 , hidrojen, okso, (1-2C)alkil, (1-2C)alkoksi, (1-2C)haloalkoksi veya (1-2C)haloalkilden seçilir; ve
 R_{60} , hidrojen, O⁻, (1-6C)alkil, $-C(O)-R_{61}$, $-C(O)O-R_{61}$ veya $-C(O)N(R_{62})R_{61}$ 'dir, burada R_{61} , hidrojen veya (1-6C)alkilden seçilir ve R_{62} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

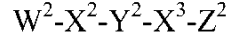
- 25 (38) A_7 , N, O, CR_7 , S, $S(O)_2$, $C(R_7)_2$, NR_{70} 'ten seçilir, burada R_{70} , hidrojen, O⁻, (1-6C)alkil, $-C(O)-R_{71}$, $-C(O)O-R_{71}$ veya $-C(O)N(R_{72})R_{71}$ 'dir, burada R_{71} , hidrojen, (1-6C)alkil, aril, 5 veya 6 üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosikliden seçilir ve R_{72} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

- 30 (39) A_7 , N, O, CR_7 , S, $S(O)_2$, $C(R_7)_2$, NR_{70} 'ten seçilir, burada R_{70} , hidrojen, O⁻, (1-6C)alkil, $-C(O)-R_{71}$, $-C(O)O-R_{71}$ veya $-C(O)N(R_{72})R_{71}$ 'dir, burada R_{71} , hidrojen, (1-6C)alkil, aril, 5 veya 6 üyeli

heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosikliden seçilir ve R_{72} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

(40) R_7 , halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptan seçilir

5



burada

10 W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r , 1, 2 veya 3'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

15 X^2 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)- veya -N(R^z)SO₂'dir, burada R^z hidrojen veya metilden seçilir;

20 Y^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^{aa}R^{bb}]_s-)$ bağlayıcı grubudur, burada s , 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

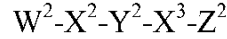
25 X^3 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})- veya -N(R^{cc})SO₂'dir, burada R^{cc} hidrojen veya metilden seçilir; ve

25 Z^2 , hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, aril, (3-6C)sikloalkil, heteroaril veya heterosiklildir,

30 ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, $NR^{dd}R^{ee}$, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, $C(O)NR^{dd}R^{ee}$, $NR^{dd}C(O)R^{ee}$, $NR^{dd}SO_2R^{ee}$ ve $SO_2NR^{dd}R^{ee}$ 'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C) sikloalkilden

5 seçilir; veya R^{dd} ve R^{cc} eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halkayı oluşturacakları şekilde bağlanabilir; ve burada Z^2 üzerindeki süstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklik veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak ayrıca, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, $NR^{ff}R^{gg}$, (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile süstitüe edilir; burada R^{ff} ve R^{gg} , hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

10 (41) R_7 , halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptan seçilir



burada

15 W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r , 1, 2 veya 3'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

20 X^2 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)- veya -N(R^z)SO₂'dir, burada R^z hidrojen veya metilden seçilir;

25 Y^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^{aa}R^{bb}]_s-)$ bağlayıcı grubudur, burada s , 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

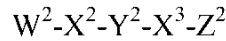
30 X^3 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})- veya -N(R^{cc})SO₂'dir, burada R^{cc} hidrojen veya metilden seçilir; ve

Z^2 , hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, fenil, (3-6C)sikloalkil, 5 veya 6 üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklikdir,

- ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, $NR^{dd}R^{ee}$, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, $C(O)NR^{dd}R^{ee}$, $NR^{dd}C(O)R^{ee}$, $NR^{dd}SO_2R^{ee}$ ve $SO_2NR^{dd}R^{ee}$ 'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent grubu ile sübstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkilden seçilir; veya R^{dd} ve R^{ee} , eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halkayı oluşturacakları şekilde bağlanabilir;
- (42) m, 0 veya 1'dir;
- (43) m, 0'dır;
- (44) m, 1'dir;
- (45) m, 2'dir;
- (46) R_{11} , halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptan seçilir
- $$W^2-X^2-Y^2-X^3-Z^2$$
- burada
- W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r, 1, 2 veya 3'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- X^2 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)- veya -N(R^z)SO₂'dir, burada R^z hidrojen veya metilden seçilir;

- 5 Y^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^{aa}R^{bb}]_s-)$ bağlayıcı grubudur, burada s, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
 X^3 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})- veya -N(R^{cc})SO₂'dir, burada R^{cc} hidrojen veya metilden seçilir; ve
 Z^2 , hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, aril, (3-6C)sikloalkil, heteroaril veya heterosiklilidir,
10 ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} ve SO₂NR^{dd}R^{ee}'den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent grubu ile sübstitüe edilir; burada her R^{dd} ve
15 R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkilden seçilir; veya R^{dd} ve R^{ee}, eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halkayı oluşturacakları şekilde bağlanabilir;
ve burada Z^2 üzerindeki sübstitüent grubunda bulunan herhangi bir alkil, aril, heterosiklil veya heteroaril grubu isteğe bağlı olarak
20 ayrıca, halo, siyano, nitro, hidroksi, karboksi, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alkoksi veya (1-2C)alkil ile sübstitüe edilir; burada R^{ff} ve R^{gg}, hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

- 25 (47) R₁₁, halo, siyano, okso veya aşağıdaki gruptan seçilir



burada

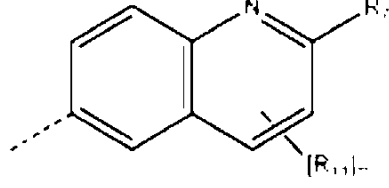
- 30 W^2 bulunmaz veya formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada r, 1, 2 veya 3'ten seçilen tamsayıdır ve her R^x ve R^y bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;

- X^2 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)- veya -N(R^z)SO₂'dir, burada R^z hidrojen veya metilden seçilir;
- 5 Y^2 bulunmaz veya formülün (-[CR^{aa}R^{bb}]_s-) bağlayıcı grubudur, burada s, 1, 2, 3 veya 4'ten seçilen tamsayıdır ve her R^{aa} ve R^{bb} bağımsız olarak hidrojen veya (1-2C)alkilden seçilir;
- X^3 bulunmaz, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})- veya -N(R^{cc})SO₂'dir, burada R^{cc} hidrojen veya metilden seçilir; ve
- 10 Z^2 , hidrojen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, fenil, (3-6C)sikloalkil, 5 veya 6 üyeli heteroaril veya 5 veya 6 üyeli heterosiklilidir, ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano,
- 15 hidroksi, karboksi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (1-2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} ve SO₂NR^{dd}R^{ee}, den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla süstitüent grubu ile süstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkilden
- 20 seçilir; veya R^{dd} ve R^{ee}, eklendikleri nitrojen atomu ile birlikte 4-6 üyeli heterosiklik halkayı oluşturacakları şekilde bağlanabilir;

(48) Q, burada tanımlanan formülün (III) bir grubudur;

- 25 (49) Q, burada tanımlanan formülün (III) bir grubudur, burada Halka A, kaynaşık 5 veya 6-üyeli heterosiklik veya N atomu içeren halkadır;

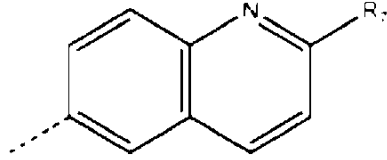
(50) Q, aşağıdaki formülün bir grubudur:



burada her R_7 , R_{11} ve m , burada verilen tanımlardan herhangi birine sahiptir.

5

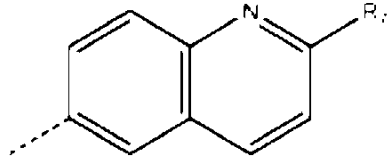
(51) Q, aşağıdaki formülün bir grubudur:



10

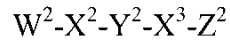
burada R_7 burada verilen tanımlardan herhangi birine sahiptir.

(52) Q, aşağıdaki formülün bir grubudur:



15

burada R_7 aşağıdaki gruptur



20

burada

W^2 , formülün $(-[CR^xR^y]_{r-})$ bağlayıcı grubudur, burada r , 1'dir, R^x , hidrojen ve R^y hidrojen veya metilden seçilir;
 X^2 bulunmaz;

Y^2 bulunmaz;

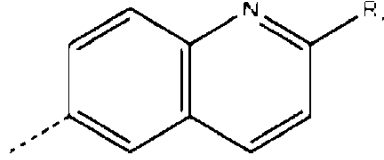
X^3 bulunmaz; ve

Z^2 , isteğe bağlı olarak bir tane daha nitrojen atomu içeren 4, 5, 6 veya 7-üyelı nitrojen bağlı heterosiklilidir,

5 ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak ayrıca, okso, halo, siyano, hidroksi, karboksi, $NR^{dd}R^{ee}$, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkil, (3-6C)sikloalkil(1-2C)alkil, (2C)alkanoil, (1-2C)alkilsülfonil, $C(O)NR^{dd}R^{ee}$, $NR^{dd}C(O)R^{ee}$, $NR^{dd}SO_2R^{ee}$ ve $SO_2NR^{dd}R^{ee}$, den bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla
10 sübstitüent grubu ile sübstitüe edilir; burada her R^{dd} ve R^{ee} bağımsız olarak hidrojen, (1-4C)alkil, (3-6C)sikloalkilden seçilir;

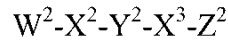
(53) Q, aşığıdaki formülün bir grubudur:

15



burada R_7 aşığıdaki gruptur

20



burada

25

W^2 , formülün $(-[CR^xR^y]_r-)$ bağlayıcı grubudur, burada $r, 1$ 'dir, R^x , hidrojenidir ve R^y hidrojen veya metilden seçilir;

X^2 bulunmaz;

Y^2 bulunmaz;

X^3 bulunmaz; ve

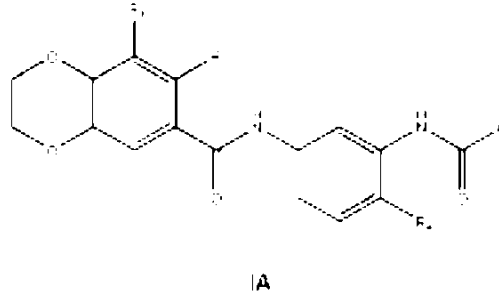
5 Z^2 , isteğe bağlı olarak bir tane daha nitrojen atomu içeren 4, 5, 6 veya 7-üyelı nitrojen bağlı heterosiklilıdır, ve burada Z^2 isteğe bağlı olarak, diğer nitrojen atomu üzerinde metil, etil, propil veya siklopropilmetil ile ve/veya karbon atomu üzerinde metil, floro veya kloro ile süstitüe edilir.

Uygun olarak A_1 ve A_2 , sırasıyla CR_1 ve CR_2 'dir veya A_1 , N'dir ve A_2 , CR_2 'dir.

10 Uygun olarak R_1 ve R_2 , hidrojen veya halodan (örneğin, floro) seçilir. Daha uygun olarak R_1 ve R_2 , hidrojen veya florodan seçilir. En uygun olarak R_1 ve R_2 hidrojenıdır.

Bir düzenlemede A_1 ve A_2 sırasıyla, CR_1 ve CR_2 'dir. Bu tür bileşikler, aşağıda gösterilen yapısal formüle (IA) sahiptir:

15

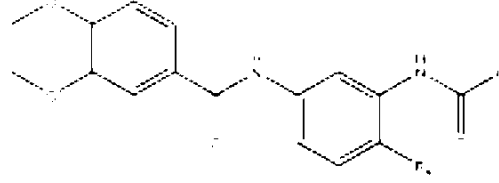


burada

her R_1 , R_2 , R_4 ve Q , burada verilen tanımlardan herhangi birine sahiptir.

20 Uygun olarak formülün (I veya IA) bileşiklerinde R_1 ve R_2 hidrojenden seçilir veya R_1 ve R_2 'den biri halodur (özellikle floro) ve diğeri hidrojenıdır. En uygun olarak R_1 ve R_2 'nin her ikisi hidrojenıdır.

25 Bir düzenlemede A_1 ve A_2 , CH'dir. Bu tür bileşikler, aşağıda gösterilen yapısal formüle (IB) sahiptir:



15

burada

her R_4 ve Q , burada verilen tanımlardan herhangi birine sahiptir.

5

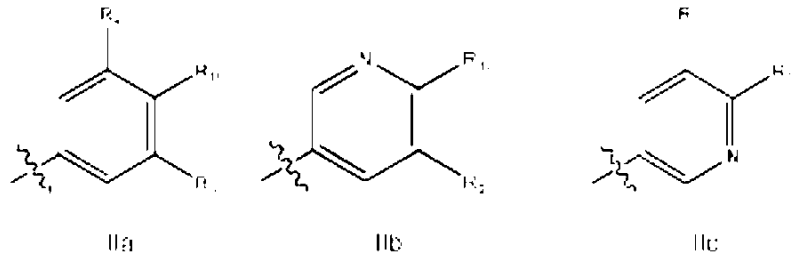
Uygun olarak formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinde R_4 , yukarıdaki paragraflarda (11) ile (22) verilen tanımlardan herhangi birine sahiptir. En uygun olarak R_4 , yukarıdaki paragraflardan (14), (15), (16) veya (17) herhangi birinde tanımlanan gibidir. Belirli bir düzenlemede R_4 , metil, floro veya klorodur.

10

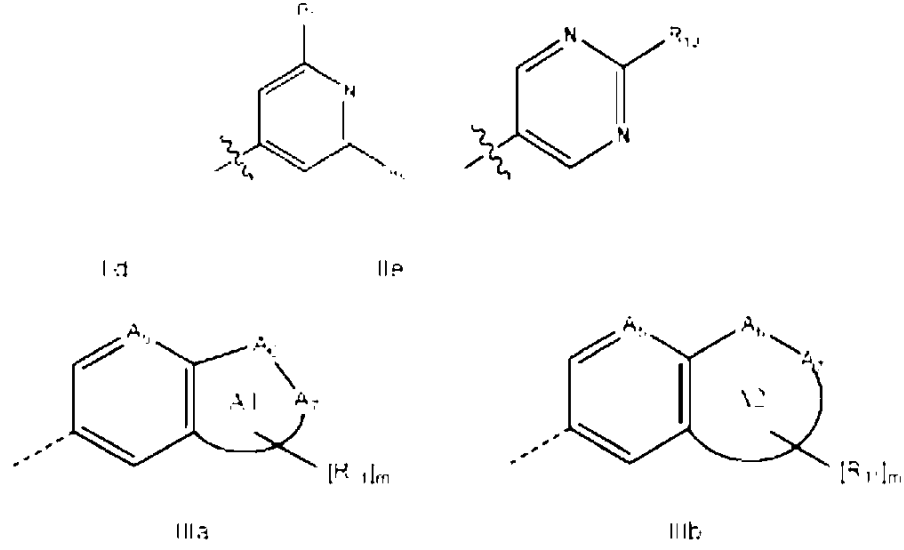
Uygun olarak formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinde Q , yukarıdaki paragraflardan (23) ila (53) herhangi birinde tanımlanan gibidir. Belirli bir düzenlemede Q , yukarıdaki paragraflardan (50), (51), (52) veya (53) herhangi birinde tanımlanan gibidir.

15

Formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinin bir düzenlemesinde Q , aşağıda gösterilen yapısal formüllerden (IIa, IIb, IIc, IId, IIf, IIIa ve IIIb) birine sahiptir:



20



5 burada her R_9 , R_{10} , A_5 , A_6 , A_7 , R_{11} ve m , önceki tanımlardan herhangi birine sahiptir;

halka A_1 , kaynaşık 5-üyelı karbosiklik halka, 5-üyelı heterosiklik halka veya 5-üyelı heteroaril halkasıdır;

10

halka A_2 , kaynaşık 6 veya 7-üyelı karbosiklik halka, 6 veya 7-üyelı heterosiklik halka veya 6-üyelı heteroaril halkasıdır.

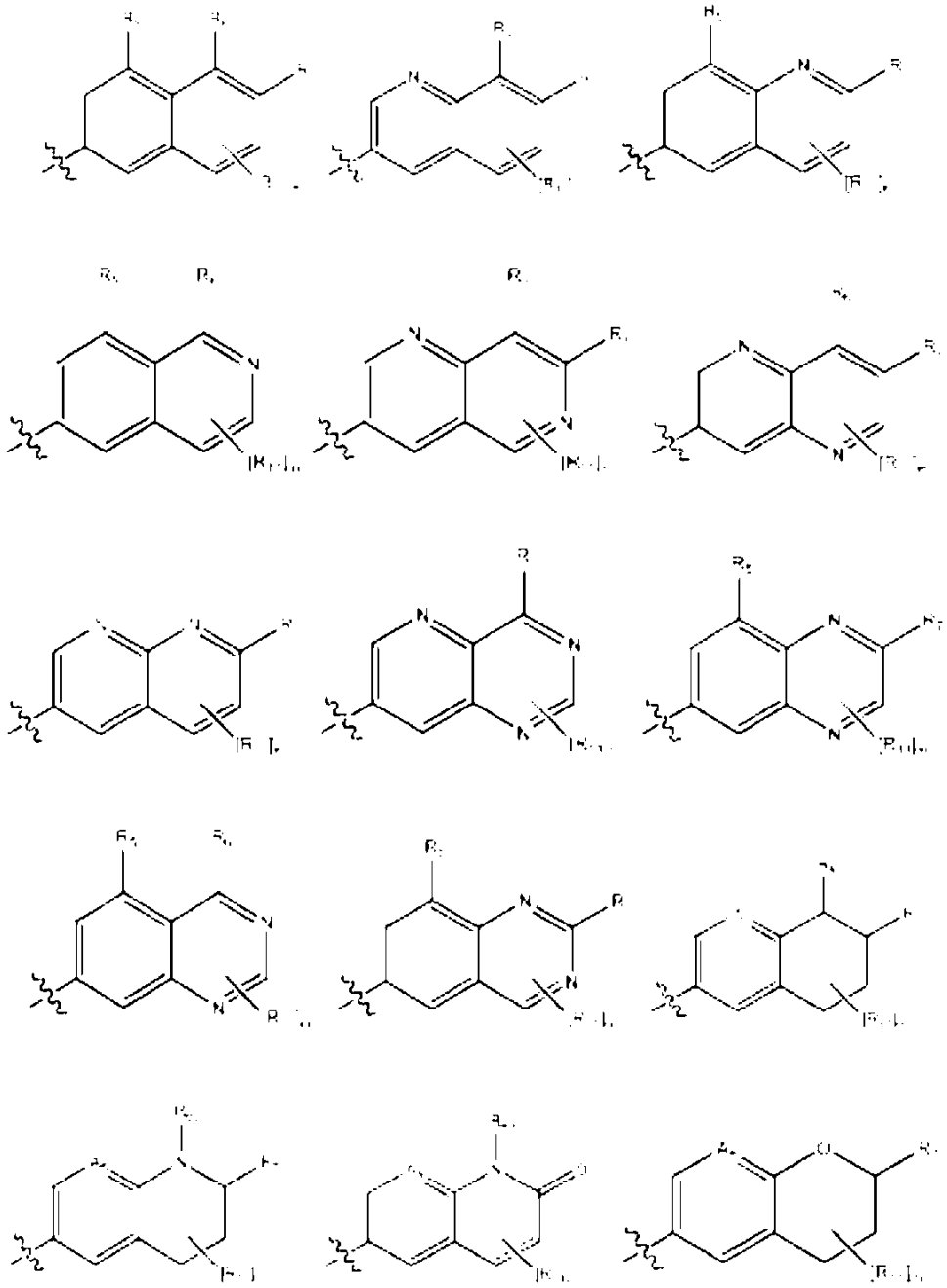
15 Uygun olarak formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinde halka A_1 , N, O veya S'den seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 5-üyelı heterosiklik halka veya 5-üyelı heteroaril halkasıdır.

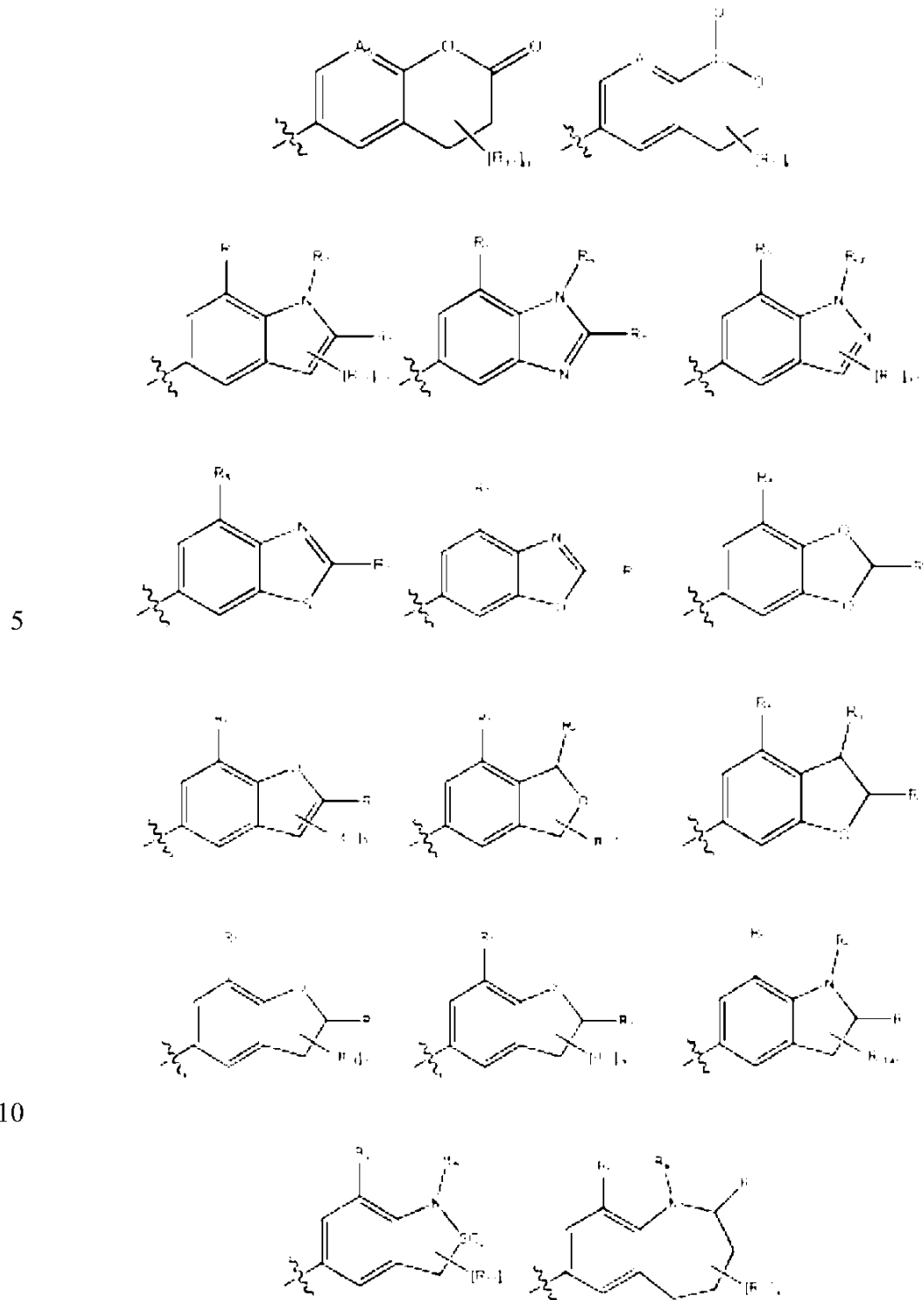
20 Uygun olarak formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinde halka A_2 , N, O veya S'den seçilen bir veya iki heteroatom içeren kaynaşık 6-üyelı heterosiklik veya 6-üyelı heteroarildir.

Formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinin bir düzenlemesinde Q, yukarıda gösterilen yapısal formülün (IIIa veya IIIb) bir grubudur.

Formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinin belirli bir düzenlemesinde Q, yukarıda tanımlanan yapısal formülün (IIIb) bir grubudur.

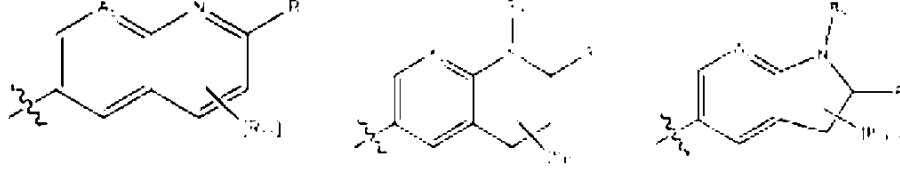
Formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinin bir düzenlemesinde Q, aşağıdakilerin
5 birinden seçilir:





burada her A_5 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{60} , R_{11} ve m , buradaki tanımlardan herhangi birine sahiptir.

Formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinin bir düzenlemesinde Q, aşağıdakilerden seçilir:

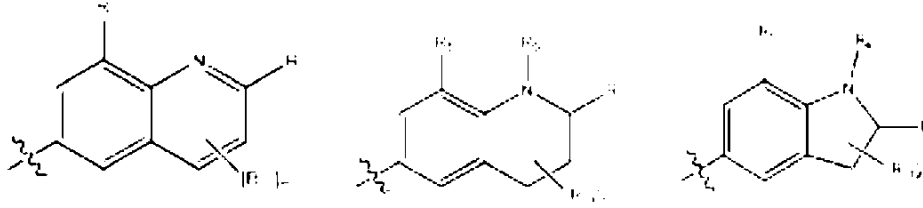


5

burada her A_5 , R_{60} , R_7 , R_{11} ve m buradaki tanımlardan herhangi birine sahiptir.

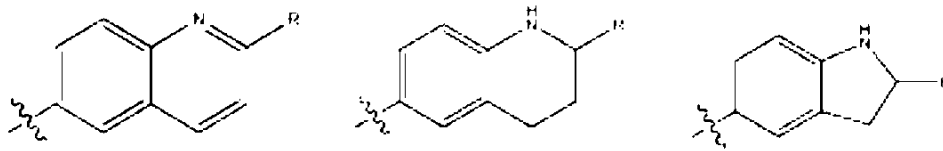
Formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinin bir düzenlemesinde Q, aşağıdakilerden seçilir:

10



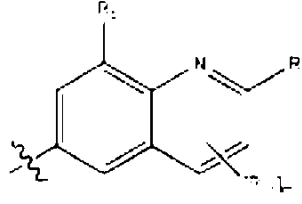
burada her R_5 , R_{60} , R_7 , R_{11} ve m buradaki tanımlardan herhangi birine sahiptir.

15 Formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinin belirli bir düzenlemesinde Q, aşağıdakilerden seçilir:



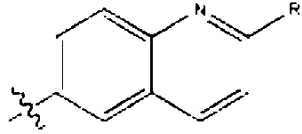
20 burada R_7 , daha önce verilen tanımlardan herhangi birine sahiptir.

Formülün (I, IA veya IB) bileşiklerinin belirli bir düzenlemesinde Q, aşağıdaki yapıdır:



burada her R_5 , R_7 , R_{11} ve m buradaki tanımlardan herhangi birine sahiptir.

- 5 Formülün (I veya IA) bileşiklerinin belirli bir düzenlemesinde Q, aşağıdaki yapıdır:



- 10 burada R_7 önce verilen tanımlardan herhangi birine sahiptir.

Uygun olarak R_7 , yukarıdaki paragraflardan (50), (51), (52) veya (53) herhangi birinde tanımlanan gibidir.

- 15 Mevcut buluşun belirli bileşikleri, mevcut başvuruda örnek verilen bileşiklerden herhangi birini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını ve özellikle aşağıdakilerden herhangi birini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını içerir:

- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)izokinolin-7-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
 25 (2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksamid;

- N-(4-metil-3-(2-okso-2H-kromen-6-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(3-(3,4-dimetoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 5 N-(3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metilindolin-5-karboksamid;
- N-(4-metil-3-(1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 10 N-(3-(kroman-6-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinazolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-metoksikinolin-6-karboksamid;
- 2-kloro-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(tiyazol-4-ilmetoksi)nikotinamid;
- 20 N-(4-metil-3-(2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(3-(1,3-dihidroizobenzofuran-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metil-1H-indole-5-karboksamid;
- N-(3-(benzofuran-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(3-(benzo[b]tiyophene-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 30

- N-(4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(4-metil-3-(4-(tiyazol-5-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 5 tert-bütil (2-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)kinolin-2-il)oksi)etil)karbamat;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-metoksi-2-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)kinolin 1-oksit;
- 10 4-siyano-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(piridin-2-ilmetoksi)nikotinamid;
- 15 N-(3-(4-metoksi-3-metilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(3-(4-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(3-(3-kloro-4-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metoksikinolin-6-karboksamid;
- tert-bütil 5-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)indolin-1-karboksilat;
- 25 tert-bütil 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-karboksilat;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-morfolinokinolin-6-karboksamid;
- N5-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-N2-metilpiridin-2,5-dikarboksamid;
- 30

- N-(4-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalene-2-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- tert-bütil (3-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoyl)kinolin-2-il)oksi)propil)karbamat;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinoksalin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-fenilnikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-((3-iyodofenil)amino)nikotinamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(3-(3-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 15 N-(3-(4-bromo-3-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(3-(4-metoksi-3,5-dimetilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,6-naphthyridine-3-karboksamid;
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,7-naphthyridine-3-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,8-naphthyridine-3-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)izokinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-3-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-okso-1,2-dihidrokinolin-6-karboksamid;
- 30

- (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirolidin-3-il)oksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(dimetilamino)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirolidin-2-il)metoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(piperidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-morfolinopropoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-floropiperidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)kinolin-6-karboksamid;
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-(2-(azetidin-1-il)etoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(2-metilpirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 30

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metil(2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-6-karboksamid;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-floropirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetoksi)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(pirolidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid format;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etil)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)kinolin-6-karboksamid;
 2-(2-(4,4-difloropiperidin-1-il)etoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-(pirolidin-1-il)propan-2-il)oksi)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
- 25 (2-hidroksietil)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(metilamino)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-etilkinolin-6-karboksamid;
- 30 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((N-metilpropionamido)metil)kinolin-6-karboksamid;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-propionamidoetoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-propionamidoetil)amino)kinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)indolin-5-karboksamid;
- tert-bütil ((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoi)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-il)metil)(metil)karbamat;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((metilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6-karboksamid;
- 20 2-(2-aminoetoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(triflorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-karboksamid;
- 25 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiyazol-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-karboksamid;
- N-(3-(4-hidroksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 30

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(fenilamino)nikotinamid;
- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-metoksibenzo[d]tiyazol-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)izonikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1H-indazole-5-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-morfolinoizonikotinamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-karboksamid;
- 15 N-(4-metil-3-(4-(tiyazol-4-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(etilamino)nikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- 20 6-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)nikotinamid;
- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)izonikotinamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(1H-pirazol-1-il)nikotinamid;
- N-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)benzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- N-(4-metil-3-(6-metil-2-naphthamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid;
- 30

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-(3-(dimetilamino)propilamino)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(metil(1-metilpirolidin-3-il)amino)kinolin-6-karboksamid;
- N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-
- 10 metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiyazol-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)benzo[d]tiyazol-6-karboksamid;
- 15 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiyazol-7-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirolidin-1-il)etilamino)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
- 20 metil-4-(2-morfolinoetilamino)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-(1-metilpiperidin-4-iloksi)fenilamino)nikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)nikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-
- 30 (3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)nikotinamid;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-((dimetilamino)metil)fenilamino)nikotinamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-(3-(dimetilamino)pirolidin-1-il)fenilamino)nikotinamid;
- 5 N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-(triflorometil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(7-floro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(benzo[d][1,3]dioksol-5-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioksepine-7-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-etilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- 20 N-(4-metil-3-(2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-karboksamid;
- N-(4-metil-3-(2-metilkinolin-6-karboksamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-8-florokinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metoksimetil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- 30

- N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-siyano-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(1-hidroksietil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(izopropoksimetil)kinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-(pirolidin-1-il)etoksi)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5-((2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-3-karboksamid;
- 20 N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3-((2-metoksietil)amino)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(izobütoksimetil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(1-metoksietil)kinolin-6-karboksamid;
- 30

- (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)izokinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5-(2-hidroksietil)kinolin-3-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5-(2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-3-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-8-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 15 5-allil-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-3-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-8-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)kinolin-6-karboksamid;
- 3-(((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-
- 20 metilfenil)karbamoil)kinolin-2-il)(metil)amino)propanoik asit;
- tert-bütil (4-(((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)kinolin-2-il)oksi)bütil)karbamat;
- N-(5-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-(metoksimetil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-(hidroksimetil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-
- 30 metil-1,3-dihidrobenzo[c]izotiyazol-5-karboksamid 2,2-dioksit;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(pirolidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid;
- 5 2-(azetidin-1-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid;
- (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 15 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-((4-(tert-bütil)piperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid;
- 20 2-((4-siklopropilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-((4-(sec-bütil)piperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid;
- 30

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((3-metilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((3,3-dimetilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etil-1,4-diazepan-1-il)metil)kinolin-6-karboksamidl
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-
- 10 (3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(3-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 15 N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid;
- (rac)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-((4-(tert-bütil)piperazin-1-il)metil)-N-(2-kloro-5-(2,3-
- 20 dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-((4-(sec-bütil)piperazin-1-il)metil)-N-(2-kloro-5-(2,3-
- 25 dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-siklopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-
- 30 ((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;

- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-
((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-
((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 5 N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-
(pirolidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid
- 2-(azetidin-1-ilmetil)-N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-
karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-
10 ((3-metilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-
((3,3-dimetilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 15 2-(azetidin-1-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-
karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
20 ((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-
2-((3-floropirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 25 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-
2-((3-floropirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
((3-metoksiprolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-
30 (piperidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-vinilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid;
- N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid;
- 5 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-
- 10 (1-(4-etilpiperazin-1-il)etil)kinolin-6-karboksamid;
- N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid;
- 2-(azetidin-1-ilmetil)-N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid;
- 15 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-izopropil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
- (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-izopropil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid.

- 20 Mevcut buluşun bileşiklerini oluşturan çeşitli fonksiyonel gruplar ve süstitüentler tipik olarak, bileşiğin molekül ağırlığı, 1000'i aşmayacak şekilde seçilir. Daha genel olarak bileşiğin molekül ağırlığı, 750'den az, örneğin 700'den az veya 650'den az veya 600'den az veya 550'den az olacaktır. Daha çok tercih edildiği üzere molekül ağırlığı, 525'ten azdır ve örneğin 500'dür veya daha azdır.

25

Mevcut buluşun her türlü bileşiğinin uygun veya tercih edilen özellikleri aynı zamanda diğer herhangi bir açının uygun özellikleri olabilir.

- Buluş bileşiğinin farmasötik olarak kabul edilebilir uygun bir tuzu örneğin, yeteri
- 30 kadar bazik olan buluş bileşiğinin ilave asit tuzu, örneğin inorganik veya organik asit, örneğin hidroklorik, hidrobromik, sülfürik, fosforik, trifloroasetik, formik,

sitrik veya maleik asit ile örneğin asit ilave tuzudur. Ayrıca buluş bileşiğinin yeteri kadar asidik olan farmasötik olarak kabul edilebilir uygun bir tuzu, alkali metal tuzu, örneğin sodyum veya potasyum tuzu, toprak alkali metal tuzu, örneğin kalsiyum veya magnezyum tuzu, amonyum tuzu veya fizyolojik olarak kabul edilebilir bir katyonu sağlayan organik bir baz ile olan bir tuz, örneğin metilamin, dimetilamin, trimetilamin, piperidin, morfolin veya tris-(2-hidroksietil)amin ile olan bir tuzdur.

Aynı molekül formülüne sahip olan ancak atomlarının bağlanma yapısı veya dizilişi veya atomlarının uzaydaki düzeni bakımından farklılık gösteren bileşikler “izomerler” olarak adlandırılır. Atomlarının uzaydaki düzeni bakımından farklılık gösteren izomerler, “stereoizomerler” olarak adlandırılır. Birbirinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerler “diastereomerler” olarak adlandırılır ve birbirinin çakışmayan ayna görüntüleri olanlar “enantiyomerler” olarak adlandırılır. Bir bileşik asimetric merkeze sahip olduğunda örneğin dört farklı gruba bağlandığında enantiyomer çifti mümkündür. Bir enantiyomer, asimetric merkezinin mutlak konfigürasyonu ile karakterize edilebilir ve Cahn ve Prelog’un R- ve S-diziliş kuralları ile veya molekülün, polarize ışık düzlemini döndürdüğü ve dekstrorotator veya levorotator (yani sırasıyla (+) veya (-)-izomerler) olarak adlandırıldığı şekilde açıklanır. Kiral bir bileşik, tekli enantiyomer veya karışımı olarak bulunabilir. Eşit oranlarda enantiyomer içeren bir karışım “rasemik karışım” olarak adlandırılır.

Buluşun bileşikleri, bir veya daha fazla asimetric merkeze sahip olabilir; bu tür bileşikler bu nedenle, tekli (R)- veya (S)-stereoizomerler veya karışımları olarak üretilebilir. Aksi belirtilmedikçe tarifname ve istemlerdeki belirli bir bileşiğin açıklaması veya isimlendirmesi, tekli enantiyomerleri ve rasemik veya diğer türlü olmak üzere karışımlarını içerir. Stereokimya tayini ve stereoizomerlerin ayrılmasına yönelik yöntemler, örneğin optik olarak aktif başlangıç materyallerinden sentez veya rasemik formdan ayırıştırma ile teknikte iyi bilinir (bakınız "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and

Sons, New York, 2001'in Bölüm 4'ündeki tartışma). Buluşun bileşiklerinden bazıları geometrik izomerik merkezlere sahip olabilir (E- ve Z-izomerler). Mevcut buluşun, HSF1 inhibitör aktivitesine sahip tüm optik, diastereoizomer ve geometrik izomerleri ve karışımları kapsadığı anlaşılabacaktır.

5

Mevcut buluş aynı zamanda, bir veya daha fazla izotopik süstitüsüyonu içeren burada tanımlanan buluş bileşiklerini kapsar. Örneğin H, ^1H , ^2H (D) ve ^3H (T) de dahil herhangi bir izotopik formda olabilir; C, ^{12}C , ^{13}C ve ^{14}C de dahil herhangi bir izotopik formda olabilir; ve O, ^{16}O ve ^{18}O de dahil herhangi bir izotopik formda olabilir; ve benzeri şekilde devam eder.

10

Aynı zamanda buluşun bazı bileşiklerinin, örneğin hidrate formlar gibi solvatlı ve solvatlı olmayan formlarda bulunabilir. Buluşun, HSF1 inhibitör aktivitesine sahip bu tür tüm solvatlı formları kapsadığı anlaşılabacaktır.

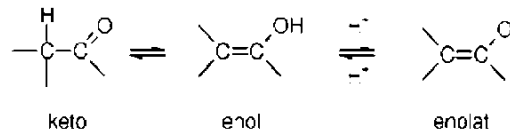
15

Buluşun bazı bileşiklerinin, polimorfizm sergilediği ve buluşun, HSF1 inhibitör aktivitesine sahip bu tür tüm formları kapsadığı anlaşılabacaktır.

20

Buluşun bileşikleri, birkaç farklı totomerik formda bulunabilir ve buluş bileşiklerine yönelik referanslar, bu tür tüm formları içerir. Şüpheyeye yer vermemek amacıyla bir bileşiğin, birkaç totomerik formda bulunması ve sadece birinin spesifik olarak açıklanması veya gösterilmesi durumunda diğerleri de buluş bileşikleri tarafından kapsanır. Totomerik formların örnekleri, örneğin aşağıdaki totomerik çiftlerde olduğu gibi keto-, enol- ve enolat-formlarını içerir: keto/enol (aşağıda gösterilmiştir), imin/enamin, amid/imino alkol, amidin/amidin, nitrozo/oksim, tiyoketon/enetiyol ve nitro/asi-nitro.

25



Buluşun bileşikleri, insan veya hayvan vücudunda buluş bileşiğini salmak üzere parçalanarak bir ön ilaç formunda uygulanabilir. Bir ön ilaç, buluş bileşiğinin fiziksel özelliklerini ve/veya farmakokinetik özelliklerini değiştirmek amacıyla kullanılabilir. Bir ön ilaç, buluş bileşiği, özellik modifiye edici bir grubun 5 bağlandığı uygun bir grubu veya süstitüenti içerdğinde oluşturulabilir. Ön ilaçların örnekleri, buluş bileşiğindeki bir karboksi grubunda veya hidroksi grubunda oluşturulabilen *in vivo* klevaj edilebilir ester türevlerini ve buluş bileşiğindeki karboksi grubunda veya amino grubunda oluşturulabilen *in vivo* klevaj edilebilir amid türevlerini içerir.

10

Buna bağlı olarak mevcut buluş, organik sentez ile sağlandığında ve ön ilacının klevajı yoluyla insan veya hayvan vücudun içinde sağlandığında daha önce tanımlanan formülün (I veya IA) bileşiklerini içerir. Buna bağlı olarak mevcut buluş, organik sentetik yollar ile üretilen formülün (I) bileşiklerini içerir ve insan 15 veya hayvan vücudunda formülün (I) bileşiği olan prekürsör bir bileşiğin metabolizması yoluyla üretilen bu tür bileşikler aynı zamanda, sentetik olarak üretilen bir bileşik veya metabolik olarak üretilen bir bileşik olabilir.

Formülün (I veya IA) bileşiğinin farmasötik olarak kabul edilebilir uygun ön ilacı, 20 makul tıbbi muhakemeye dayanılarak istenmeyen farmakolojik aktiviteler ve aşırı toksisite olmadan insan veya hayvan vücuduna uygulanmaya uygun olmalıdır.

Ön ilacın çeşitli formları, örneğin aşağıdaki belgelerde açıklanmıştır:-

25 a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder, et al. tarafından düzenlenmiştir (Academic Press, 1985);

b) Design of Pro-drugs, H. Bundgaard tarafından düzenlenmiştir, (Elsevier, 1985);

- c) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen ve H. Bundgaard tarafından düzenlenmiştir, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- 5 d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- 10 f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; ve
- 15 h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Bir karboksi grubuna sahip formülün (I) bir bileşiğinin farmasötik olarak kabul edilebilir uygun bir ön ilacı örneğin, *in vivo* klevaj edilebilir bir esteridir. Bir

20 karboksi grubu içeren formülün (I) bileşiğinin *in vivo* klevaj edilebilir esteri örneğin, insan veya hayvan vücudunda parent asidi üretmek üzere klevaj edilen farmasötik olarak kabul edilebilir bir esterdir. Karboksi için uygun farmasötik olarak kabul edilebilir esterler, C₁₋₆alkil esterler örneğin metil, etil ve *tert*-bütil, C₁₋₆alkoksimetil esterler, örneğin metoksimetil esterler, C₁₋₆alkanoiloksimetil

25 esterler örneğin pivaloiloksimetil esterler, 3-ftalidil esterler, C₃₋₈sikloalkilkarboniloksi- C₁₋₆alkil esterler örneğin siklopentilkarboniloksimetil ve 1-sikloheksilkarboniloksietil esterler, 2-okso-1,3-dioksolnilmetil esterler örneğin 5-metil-2-okso-1,3-dioksoln-4-ilmetil esterler ve C₁₋₆alkoksikarboniloksi- C₁₋₆alkil esterler örneğin metoksikarboniloksimetil ve 1-metoksikarboniloksietil

30 esterleri içerir.

Bir hidroksi grubuna sahip formülün (I) bir bileşiğinin farmasötik olarak kabul edilebilir uygun bir ön ilacı örneğin *in vivo* klevaj edilebilir bir esteri veya eteridir. Hidroksi grubu içeren formülün (I) bileşiğinin *in vivo* klevaj edilebilir esteri veya eteri, örneğin insan veya hayvan vücudunda parent hidroksi bileşiğini üretmek üzere klevaj edilen farmasötik olarak kabul edilebilir bir ester veya eterdir. Bir hidroksi grubuna uygun farmasötik olarak kabul edilebilir ester oluşturan gruplar, fosfat esterleri (fosforamidik siklik esterler de dahil) gibi inorganik esterleri içerir. Bir hidroksi grubuna uygun diğer farmasötik olarak kabul edilebilir ester oluşturan gruplar, C₁₋₁₀alkanoil grupları, örneğin asetil, benzoil, fenilasetil ve sübstitüe benzoil ve fenilasetil grupları, C₁₋₁₀alkoksikarbonil grupları, örneğin etoksikarbonil, *N,N*-(C₁₋₆)₂karbamoil, 2-dialkilaminoasetil ve 2-karboksiasetil gruplarını içerir. Fenilasetil ve benzoil grupları üzerindeki halka sübstitüentlerinin örnekleri, aminometil, *N*-alkilaminometil, *N,N*-dialkilaminometil, morfolinometil, piperazin-1-ilmetil ve 4-(C₁₋₄alkil)piperazin-1-ilmetili içerir. Bir hidroksi grubuna uygun farmasötik olarak kabul edilebilir eter oluşturan gruplar, α -asiloksialkil grupları, örneğin asetoksimetil ve pivaloiloksimetil gruplarını içerir.

Bir karboksi grubuna sahip formülün (I) bileşiğinin farmasötik olarak kabul edilebilir uygun bir ön ilacı örneğin, *in vivo* klevaj edilebilir bir amidi, örneğin bir amin, örneğin amonyak, C₁₋₄alkilamin örneğin metilamin, (C₁₋₄alkil)₂ amin örneğin dimetilamin, *N*-etil-*N*-metilamin veya dietilamin, C₁₋₄alkoksi- C₂₋₄alkilamin örneğin 2-metoksietilamin, fenil-C₁₋₄alkilamin örneğin benzilamin ve glisin veya esteri gibi amino asitler ile oluşturulan bir amiddir.

Bir amino grubuna sahip formülün (I) bileşiğinin farmasötik olarak kabul edilebilir uygun bir ön ilacı örneğin, *in vivo* klevaj edilebilir amid türevidir. Bir amino grubundan farmasötik olarak kabul edilebilir uygun amidler örneğin, C₁₋₁₀alkanoil grupları örneğin asetil, benzoil, fenilasetil ve sübstitüe benzoil ve fenilasetil grupları ile oluşturulan bir amidi içerir. Fenilasetil ve benzoil grupları üzerindeki halka sübstitüentlerinin örnekleri, aminometil, *N*-alkilaminometil, *N,N*-

dialkilaminometil, morfolinometil, piperazin-1-ilmetil ve 4-(C₁₋₄alkil)piperazin-1-ilmetili içerir.

5 Formülün (I) bileşiğinin *in vivo* etkileri, formülün (I) bileşiğinin uygulanmasından sonra insan veya hayvan vücudunda oluşturulan bir veya daha fazla metabolit tarafından kısmen uygulanabilir. Önceden belirtildiği üzere formülün (I) bileşiğinin *in vivo* etkileri aynı zamanda prekürsör bileşiğin (ön ilaç) metabolizması yoluyla uygulanabilir.

10 Aynı zamanda formülün (I) bileşiklerinin, örneğin çözündürücü kısımlar (örneğin PEG polimerleri), bunların katı bir desteğe (örneğin biyotin içeren kısımlar gibi) ve hedefleme ligandlarına (antikorlar veya antikör parçaları gibi) bağlanmasını sağlayan kısımlar gibi diğer gruplara kovalent olarak da bağlanabildiği anlaşılabacaktır.

15

Sentez

Burada açıklanan sentetik yöntemlerin açıklamasında solvent, reaksiyon atmosferi, reaksiyon sıcaklığı, deney süresi ve işlem prosedürlerinin seçimi de
20 dahil önerilen tüm reaksiyon koşullarının, teknikte uzman kişi tarafından seçilebileceği anlaşılabacaktır.

Organik sentez tekniğinde uzman bir kişi tarafından molekülün çeşitli parçaları üzerinde bulunan fonksiyonun, kullanılan reaktifler ve reaksiyon koşulları ile
25 uyumlu olması gerektiği anlaşılır.

Gerekli başlangıç materyalleri, organik kimyanın standart prosedürleri ile elde edilebilir. Bu tür başlangıç materyallerinin hazırlanışı, aşağıdaki temsili proses varyantları ile birlikte ve ekteki Örneklerde açıklanır. Alternatif olarak gerekli
30 başlangıç materyalleri, organik kimyacının uzmanlığı dahilinde olan gösterilen prosedürlere benzer prosedürler ile elde edilebilir.

Aşağıda tanımlanan proseslerde buluş bileşiklerinin sentezi esnasında veya belirli başlangıç materyallerinin sentezi esnasında istenmeyen reaksiyonlarının önlenmesi amacıyla belirli sübstitüent gruplarının korunmasının istenebildiği anlaşılabilecektir. Uzman kimyacı, bu tür bir korumanın gerekli olduğu zamanı ve bu

5 koruma gruplarının yerine ne şekilde konulacağını ve sonrasında uzaklaştırılacağını anlayacaktır.

Koruma gruplarının örnekleri için örneğin Theodora Green tarafından 'Protective Groups in Organic Synthesis' (yayıncı: John Wiley & Sons) olmak üzere konu ile

10 ilgili birçok genel metinden birine bakınız. Koruma grupları, literatürde açıklanan veya uzman kimyacı için söz konusu koruma grubunun uzaklaştırılması için uygun olduğu bilinen uygun herhangi bir yöntem ile uzaklaştırılabilir, bu tür yöntemler, koruma grubunun uzaklaştırılması işlemini, molekülde başka yerdeki grupları minimum derecede bozarak gerçekleştirecek şekilde seçilir.

15 Dolayısıyla reaktanların örneğin amino, karboksi veya hidroksi gibi grupları içermesi halinde burada bahsedilen reaksiyonlardan bazılarında grubun korunması istenebilir.

20 Örnek yoluyla, bir amino veya alkilamino grubuna uygun bir koruma grubu örneğin bir asil grubu, örneğin alkanoil grubu, örneğin asetil, bir alkoksikarbonil grubu, örneğin metoksikarbonil, etoksikarbonil veya *t*-bütoksikarbonil grubu, arilmetoksikarbonil grubu, örneğin benziloksikarbonil veya aroil grubu, örneğin benzoildir. Yukarıdaki koruma gruplarına yönelik korumasız bırakma koşulları

25 gerekli olduğu üzere koruma grubu seçimi ile birlikte değişir. Dolayısıyla örneğin bir asil grubu, örneğin alkanoil veya alkoksikarbonil grubu veya bir aroil grubu, örneğin alkali metal hidroksit, örneğin lityum veya sodyum hidroksit gibi uygun bir baz ile hidroliz yoluyla uzaklaştırılabilir. Alternatif olarak *tert*-bütoksikarbonil gibi bir asil grubu örneğin, hidroklorik, sülfürik veya fosforik asit veya

30 trifloroasetik asit gibi uygun bir asit ile işleme yoluyla uzaklaştırılabilir ve benziloksikarbonil grubu gibi bir arilmetoksikarbonil grubu örneğin, karbon

5 üzerinde paladyum gibi bir katalizör üzerinde hidrojenasyon yoluyla veya bir Lewis asidi örneğin $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile işleme yoluyla uzaklaştırılabilir. Primer amino grubuna uygun alternatif bir koruma grubu örneğin, bir alkilamin, örneğin dimetilaminopropilamin ile veya hidrazin ile işleme yoluyla uzaklaştırılabilen bir ftaloil grubudur.

10 Bir hidroksi grubuna uygun koruma grubu örneğin asil grubu, örneğin bir alkanoil grubu, örneğin asetil, bir aroil grubu, örneğin benzoil veya arilmetil grubu, örneğin benzildir. Yukarıdaki koruma gruplarına yönelik korumasız bırakma koşulları gerekli olduğu üzere koruma grubu seçimi ile birlikte değişir. dolayısıyla örneğin alkanoil gibi bir asil grubu veya bir aroil grubu örneğin, alkali metal hidroksit, örneğin lityum, sodyum hidroksit veya amonyak gibi uygun bir baz ile hidroliz yoluyla uzaklaştırılabilir. Alternatif olarak benzil grubu gibi bir arilmetil grubu örneğin, karbon üzerinde paladyum gibi bir katalizör üzerinde 15 hidrojenasyon ile uzaklaştırılabilir.

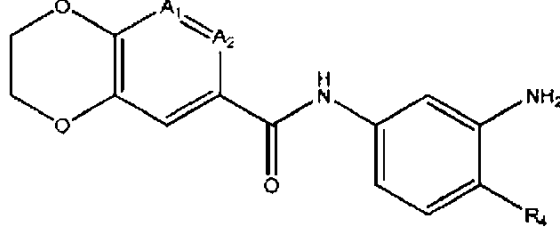
20 Bir karboksi grubuna uygun koruma grubu örneğin bir esterleştirme grubu, örneğin sodyum hidroksit gibi bir baz ile hidroliz yoluyla uzaklaştırılabilen metil veya etil grubu veya örneğin bir asit, örneğin trifloroasetik asit gibi organik bir asit ile işleme yoluyla uzaklaştırılabilen *t*-bütil grubu veya örneğin karbon üzerinde paladyum gibi bir katalizör üzerinde hidrojenasyon yoluyla uzaklaştırılabilen örneğin bir benzil grubudur.

25 Koruma grubu olarak aynı zamanda reçineler kullanılabilir.

Buluş bileşikleri, teknikte bilinen (ekteki örneklerde gösterilen) sentetik teknikler kullanılarak hazırlanabilir.

30 Burada, burada tanımlanan formülün (I) bir bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını sentezleme yöntemi açıklanır, bu yöntem aşağıdaki adımları içerir:

a) formülün (A) bir bileşiğinin:



Formül A

- 5 burada her A_1 , A_2 ve R_4 daha önce tanımlanan anlamlardan herhangi birine sahiptir;
formülün (B) bir bileşiği ile reakte edilmesi:



Formül B

10

burada Q, burada tanımlanan gibidir; ve

b) isteğe bağlı olarak akabinde ve gerekli ise:

- 15 i) mevcut her türlü koruma grubunun uzaklaştırılması;
ii) formülün (I) bileşiğinin formülün (I) bir başka bileşiğine dönüştürülmesi; ve/veya
iii) farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının oluşturulması.

20

Uygun olarak formül (A) ile formül (B) arasındaki birleşme reaksiyonu, uygun bir solvent varlığında gerçekleşir. Bu reaksiyon için uygun herhangi bir solvent veya solvent karışımı kullanılabilir. Teknikte uzman bir kişi, bu reaksiyonlarda kullanım için uygun solventlerin veya solvent karışımlarının ne şekilde seçileceğini bilecektir. Uygun solventlerin örnekleri, DMA, 1,4-dioksan, DMF ve tolüeni içerir.

25

Teknikte uzman bir kişi aynı zamanda bu reaksiyonu kolaylaştırmak amacıyla kullanılacak uygun reaksiyon koşullarını seşebilecektir. Uygun olarak reaksiyon, anhidroz koşullarda ve argon veya nitrojen gibi atıl bir atmosfer varlığında gerşebekleştirilir. Reaksiyon aynı zamanda oda sıcaklığında veya ylık bir sıcaklıkta rneğin 2 saat ila 7 glnlk veya daha uygun olarak 2 ila 10 saatlik bir zaman periyodu boyunca gerşebekleştirilebilir. İstenmesi halinde reaksiyon karışımı, klasik şekilde veya mikrodalga ışınlaması kullanılarak ısıtılabilir.

Uygun olarak formul (A) ile formul (B) arasındaki birleşme reaksiyonu, bir birleştirme ajanı varlığında gerşebekleştirilir. Uygun birleştirme ajanları teknikte bilinir ve rneğin Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606-631’de aşıklanır. Uygun bir birleştirme ajanının rneğin HATU’dur.

Formuln (A) bileşiği, teknikte bilinen prosesler ile ve uygun olarak rneklere referans yoluyla burada aşıklanan prosesler ile hazırlanabilir.

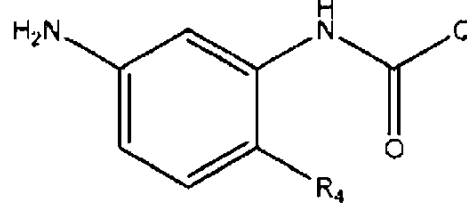
Formuln (B) bileşiği, teknikte bilinen prosesler ile ve uygun olarak rneklere referans yoluyla burada aşıklanan prosesler ile hazırlanabilir.

Yukarıdaki proseslerdeki adımda (b) uygun bir koruma grubunun mevcut olması halinde ek korumasız bırakma koşulları kullanılabilir. Uygun koruma grupları, tert-bütoksikarbonat ve dimetilasetaldir. Tipik koşullar, DCM veya THF içindeki trifloroasetik asit gibi uygun bir solvent içindeki uygun bir asidi içerir.

Formuln (1) rasemik bileşimi, istenen enantiyomerleri vermek üzere uygun kiral ayırma kromatografisi kullanılarak ayrılabilir.

Burada aynı zamanda, formuln (II) bir bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını sentezleme yöntemi aşıklanır, bu yöntem aşığıdaki adımları içerir:

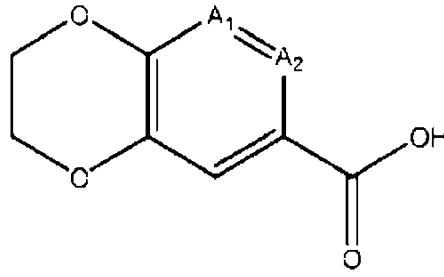
a) formülün (C) bir bileşiğinin:



Formül C

5 burada her Q ve R₄, daha önce tanımlanan anlamlardan herhangi birine sahiptir;

formülün (D) bir bileşiği ile reakte edilmesi:



Formül D

10

burada A₁ ve A₂ daha önce tanımlanan gibidir; ve

b) isteğe bağlı olarak akabinde ve gerekli ise:

15

- i) mevcut her türlü koruma grubunun uzaklaştırılması;
- ii) formülün (II) bileşiğinin formülün (II) bir başka bileşiğine dönüştürülmesi; ve/veya
- iii) farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının oluşturulması.

20

Uygun olarak bileşik C ile bileşik D arasındaki birleşmeye yönelik reaksiyon koşulları, bileşikler A ve B arasındaki birleşme için yukarıda tanımlanan gibidir.

- 5 Buluşun bir diğer açısında burada tanımlanan veya örnek olarak verilen proseslerden herhangi biri ile elde edilebilen / ile elde edilen / veya direkt olarak elde edilen formülün (II) bir bileşiği sağlanır.

Biyolojik Aktivite

- 10 Aşağıdaki biyolojik analizler, mevcut buluş bileşiklerinin farmakolojik etkilerini ölçmek amacıyla kullanılabilir.

Arrayscan Analizi

- 15 U2OS hücreleri (göz başına 1500), costar 384 gözlü plakalarda 40 µL DMEM ortamına (%10 fetal dana serumu ve 2 mM Glutamax T-1 içerir) yerleştirilmiştir ve yapışması için 37°C’de ve %5 CO₂’de bir gece bekletilmiştir.

- 20 Hücreler akabinde DMSO (0.0313-30 µM’lik bileşik konsantrasyonlarını vermek üzere her göze 120 nL eklenmiştir) içinde seyreltilen bileşik ile dozlanmıştır ve 37°C ve %5 CO₂’de inkübe edilmiştir. Bileşik ile 1 saatlik işlem sonrasında min gözleri hariç tüm gözler, DMSO (250 nM’lik nihai konsantrasyonu vermek üzere her göze 10 nL eklenmiştir) içinde seyreltilmiş 17-AAG ile dozlanmıştır ve plakalar, 37°C ve %5 CO₂’de bir gece inkübe edilmiştir. Ertesi gün hücreler, PBS
- 25 içinde 1:1700 Hoechst ile birlikte 20 µL/göz %12 formaldehit eklenerek oda sıcaklığında 10 dakika fikse edilmiştir. Fiksatif dökülmüştür ve gözler 50 µL fosfat tamponlu salin (PBS) ile bir kez yıkanmıştır. PBS akabinde aspire edilmiştir ve hücreler, 20 µL/göz PBS %0.3 Triton X-100 eklenerek oda sıcaklığında 20 dakika permeabilize edilmiştir. Hücreler akabinde, PBS içinde seyreltilmiş 20 µL
- 30 kombine primer ve sekonder antikolar (Stressgen’den alınan 1:10 000 fare anti-Hsp72 #SPA-810 ve 1:3000 Alexa Fluor 488 keçi anti-fare IgG (H+L) #A-11001

moleküler problemleri) eklenmeden önce oda sıcaklığında 2 saat 80 µL PBS ile yıkanmıştır. Gözler akabinde 50 µL PBS ile yıkanmıştır. Son olarak 50 µL PBS her göze eklenmiştir ve plakalar, analize hazır bir şekilde kapatılmıştır. Analiz, hücresel HSP72 seviyelerini ölçmek üzere Cellomics Arrayscan VTI aleti ve
 5 Cellomics Arrayscan Compartmental Analysis algoritması kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, HSP72 seviyelerinin inhibisyonuna yönelik IC₅₀ değerleri olarak bildirilir ve en az 2 bağımsız ölçümün ortalamalarıdır.

Hücre temelli ELISA (Cellisa) Analizi

10

U2OS hücreleri ($5-8 \times 10^4$ hücre/mL) veya SK-OV-3 hücreleri ($5-8 \times 10^4$ hücre/mL), 96 gözlü plakalara tohumlanmıştır ve 37°C'de 48 saat inkübe edilmiştir. bileşikler akabinde bir dizi konsantrasyonda eklenmiştir ve 17-AAG (250 nM) eklenmeden önce 1 saat inkübe edilmiştir. Hücreler akabinde 18 saat
 15 inkübe edilmiştir. Ortam uzaklaştırılmıştır, **PBS ile yıkanmıştır (2x)** ve hücreler akabinde fikse etme solüsyonu (%4 paraformaldehit, PBS içinde %0.3 TritonX-100) ile 4°C'de 30 dakika fikse edilmiştir. Plakalar akabinde, 37°C'de 30 dakika boyunca %5 süt ile bloke edilmeden önce **PBS ile yıkanmıştır (2x)**. Plakaların **%0.1 Tween-20/deiyonize su ile** yıkanmasından **(4x)** sonra HSP72 antikoru
 20 (SPA-810, Enzo Life), 37°C'de 1.5 saat boyunca eklenmiştir. 4x yıkama işlemleri sonrasında plakalar, Delfia analiz tamponu (Perkin Elmer) içindeki evropiyum etiketli anti-fare antikoru (0.6 ug/ml) ile 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir. Plakaların yıkanmasından sonra Delfia geliştirme solüsyonu eklenmiştir, 340 nm'de uyarılması ve 615 nm'de emisyonu olan Envision plaka okuyucuda
 25 (Perkin-Elmer) okunmadan önce 10 dakika çalkalanmıştır. Plakalar, bisinkoninik asit analizi (BCA analizi, Pierce Biotechnology) kullanılarak protein tayini öncesinde tekrar yıkanmıştır. Evropiyum sayımları, her gözdeki protein miktarı için normalize edilmiştir. Akabinde bileşiğin %50 inhibitör konsantrasyon değeri hesaplanmıştır.

30

Titre Blue Analizi

Hücre titre blue canlılığı (Promega, USA) analizi, canlı hücrelerin sayısının hesaplanmasına yönelik homojen, florometrik bir yöntemi sağlar. Hücre canlılığının göstergesi olan hücrelerin metabolik kapasitesini ölçmek üzere koyu mavi indikatör boya olan resazurini kullanır. Canlı hücreler, resazurini yüksek oranda floresan olan resorufine (pembe) indirgeyebilir. Kısaca U2OS veya SK-OV-3 (6×10^3 hücre/mL), 384 gözlü plakalara tohumlanmıştır ve 24 saat inkübe edilmiştir. Bileşikler (bir dizi konsantrasyonda), ECHO 550 sıvı işleyici (Labcyte, USA) kullanılarak eklenmiştir ve akabinde 37°C 'de 96 saat bekletilmiştir. Titre blue reaktifi her göze eklenmiştir ve 37°C 'de 3-4 saat bekletilmiştir. Floresans, Envision makinesi (Perkin Elmer, UK) kullanılarak ölçülmüştür.

Genel olarak formülün (I) bileşiklerinin sahip olduğu aktivite, $15 \mu\text{M}$ 'den az IC_{50} değeri ile Arrayscan ve Cellisa analizlerinde gösterilebilir. Uygun olarak bileşikler bu analizlerde $10 \mu\text{M}$ 'den az, daha uygun olarak $5 \mu\text{M}$ 'den az, daha uygun olarak $2 \mu\text{M}$ 'den az ve en uygun olarak $1 \mu\text{M}$ 'den az IC_{50} değerine sahiptir. Buluşun tercih edilen bileşikleri, Arrayscan ve Cellulisa analizlerinde 500 nM 'den az bir IC_{50} değerine sahiptir.

Yukarıdaki analizde buluş bileşiklerinin aktiviteleri, ekteki örnek bölümünde gösterilir.

Farmasötik Bileşimler

Buluşun diğer bir açısına göre farmasötik olarak kabul edilebilir seyreltici veya taşıyıcı ile birlikte daha önce tanımlanan buluş bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını içeren farmasötik bir bileşim sağlanır.

Buluşun bileşimleri, oral kullanıma (örneğin tabletler, pastiller, sert veya yumuşak kapsüller, aköz veya yağlı süspansiyonlar, emülsiyonlar, dağılılabılır tozlar veya

- granüller, şuruplar veya eliksirler olarak), topikal kullanıma (örneğin kremler, merhemler, jeller veya aköz veya yağlı solüsyonlar veya süspansiyonlar olarak), inhalasyon yoluyla uygulamaya (örneğin ince bölünmüş toz veya sıvı aerosol olarak), insuflasyon yoluyla uygulamaya (örneğin ince bölünmüş toz) veya
- 5 parenteral uygulamaya (örneğin intravenöz, subkütanöz, intramüsküler, intraperitoneal veya intramüsküler dozlamaya yönelik steril aköz veya yağlı solüsyon olarak veya rektal dozlamaya yönelik fitil olarak) uygun bir formda olabilir.
- 10 Buluşun bileşimleri, teknikte iyi bilinen klasik farmasötik eksipiyanlar kullanılarak klasik prosedürler ile elde edilebilir. Dolayısıyla oral kullanıma yönelik bileşimler örneğin bir veya daha fazla renklendirme, tatlandırma, lezzet verme ve/veya koruyucu ajanları içerebilir.
- 15 Proliferatif bir hastalığın terapisinde kullanılmaya yönelik mevcut buluş bileşiminin etkili bir miktarı, sıcak kanlı bir hayvanda, özellikle bir insanda enfeksiyon semptomlarının semptomatik olarak hafifletilmesi, enfeksiyon ilerlemesinin yavaşlatılması veya enfeksiyon semptomlarına sahip hastalarda kötüleşme riskinin azaltılması için yeterli bir miktardır.
- 20 Tek bir dozaj formunu üretmek üzere bir veya daha fazla eksipiyan ile kombine edilen aktif bileşen miktarı gerekli olduğu üzere tedavi edilen konakçıya ve belirli uygulama yoluna bağlı olarak değişecektir. Örneğin insanlara oral uygulama için amaçlanan bir formülasyon genel olarak, toplam bileşimin ağırlığına göre yaklaşık
- 25 yüzde 5 ila yaklaşık 98 arasında değişebilen eksipiyanların uygun ve elverişli miktarı ile birlikte örneğin, 0.5 mg ila 0.5 g aktif ajan (daha uygun olarak 0.5 ila 100 mg, örneğin 1 ila 30 mg) içerecektir.

- Formülün (I) bir bileşiminin terapötik veya profilaktik amaçlarına yönelik dozun
- 30 boyutu doğal olarak, iyi bilinen tıp prensiplerine göre durumların yapısına ve

ciddiyetine, hayvan veya hastanın yaşına ve cinsiyetine ve uygulama yoluna göre değişecektir.

5 Buluş bileşiği terapötik veya profilaktik amaçlar için kullanıldığında genellikle, bölünmüş dozlarda gerekli olup olmadığı göz önüne alındığında örneğin 0.1 mg/kg ila 75 mg/kg vücut ağırlığı aralığındaki günlük doz alınacak şekilde uygulanacaktır. Genel olarak parenteral yol kullanıldığında daha düşük dozlar uygulanacaktır. Dolayısıyla örneğin intravenöz veya intraperitoneal uygulama için genellikle örneğin 0.1 mg/kg ila 30 mg/kg vücut ağırlığı aralığındaki bir doz 10 kullanılacaktır. Benzer şekilde inhalasyon yoluyla uygulama için örneğin 0.05 mg/kg ila 25 mg/kg vücut ağırlığı aralığındaki bir doz kullanılacaktır. Özellikle tablet formundaki oral uygulama da uygun olabilir. Tipik olarak birim dozaj formları, yaklaşık 0.5 mg ila 0.5 g bu buluş bileşiğini içerecektir.

15 **Terapötik Kullanımlar ve Uygulamalar**

Mevcut buluşun bileşikleri, HSF1 aktivitesinin inhibitörleri olarak fonksiyon yapar. Buna bağlı olarak buluşun bileşikleri, HSF1 aktivitesinin yer aldığı 20 hastalıkların veya durumların tedavisine yönelik potansiyel olarak faydalı ajanlardır.

Bir açıda mevcut buluş, terapide kullanılmaya yönelik olarak formülün (I) bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını veya burada tanımlanan farmasötik bir bileşimi sağlar.

25

Burada, bir hücrede HSF1 aktivitesini inhibe etme yöntemi açıklanır, bu yöntem söz konusu hücreye, burada tanımlanan formülün (I) bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının uygulanmasını içerir.

30 Burada HSF1'i *in vitro* veya *in vivo* olarak inhibe etme yöntemi açıklanır, söz konusu yöntem bir hücrenin, etkili miktarda burada tanımlanan bileşik veya

farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatu ile temas ettirilmesini içerir.

5 Burada, bu tür bir inhibisyona ihtiyacı olan insan veya hayvan öznede HSF1 aktivitesini inhibe etme yöntemi açıklanır, bu yöntem söz konusu özneye, etkili miktarda burada tanımlanan formülün (I) bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatinin uygulanmasını içerir.

10 Bir başka açıda mevcut buluş, HSF1 aktivitesi ile ilişkili hastalık veya durumun tedavisinde kullanılmaya yönelik olarak burada tanımlanan formülün (I) bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatinı sağlar.

15 Bir başka açıda mevcut buluş, HSF1 aktivitesi ile ilişkili hastalık veya durumun tedavisinde kullanılmaya yönelik ilacın üretiminde burada tanımlanan formülün (I) bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatinin kullanılmasını sağlar.

20 Burada, insan veya hayvan öznede proliferatif bir bozukluğu tedavi etme yöntemi açıklanır, bu yöntem söz konusu özneye terapötik olarak etkili miktarda burada tanımlanan formülün (I) bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatinin uygulanmasını içerir.

25 HSF1 aktivitesi, kanser ve otoimmün ve viral hastalıklar da dahil birkaç hastalıkta gösterilmiştir.

HSF1'in geniş aktivitesi ve birçok hastalık durumunda oynadığı rol, bilimsel literatürde açıklanır, örneğin bakınız:

30 Evans, C. G.; Chang, L.; Gestwicki, J. E., Heat Shock Protein 70 (Hsp70) as an Emerging Drug Target. J Med Chem 2010, 53 (12), 4585-4602;

Calderwood, S. K.; Khaleque, M. A.; Sawyer, D. B.; Ciocca, D. R., Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. Trends Biochem Sci 2006, 31 (3), 164-172;

5 Dai, C.; Whitesell, L.; Rogers, A. B.; Lindquist, S., Heat shock factor 1 is a powerful multifaceted modifier of carcinogenesis. Cell 2007, 130 (6), 1005-1018;

10 Whitesell, L.; Lindquist, S., Inhibiting the transcription factor HSF1 as an anticancer strategy. Expert Opin Ther Tar 2009, 13 (4), 469-478; and

Powers, M. V.; Workman, P., Inhibitors of the heat shock response: Biology and pharmacology. Febs Lett 2007, 581 (19), 3758-3769.

15 HSF1 ve diğer ısı şok proteinleri (ifadesi, HSF1 ile arttırılan), göğüs, endometriyal, fibrosarkom, mide, böbrek, karaciğer, akciğer, lenfoma, nöroektodermal, nöroblastom, Ewing sarkomu, prostat, cilt, skuamöz hücre ve testis kanserleri, lösemi (örneğin promiyelositik lösemi), baş ve boyun kanseri ve Hodgkin hastalığında aşırı ifade edilir veya yer almıştır.

20

Bir başka açıda mevcut buluş, proliferatif bir bozukluğun tedavisinde kullanılmaya yönelik olarak burada tanımlanan formülün (I) bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını sağlar.

25 Başka bir açıda mevcut buluş, proliferatif bir bozukluğun tedavisinde kullanılmaya yönelik ilacın üretiminde burada tanımlanan formülün (I) bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının kullanımını sağlar.

30 “Proliferatif bozukluk” terimi alternatifli olarak kullanılır ve *in vitro* veya *in vivo* olarak neoplastik veya hiperplastik büyüme gibi istenmeyen aşırı veya anormal hücrelerin istenmeyen veya kontrolsüz hücresel proliferasyonu ile ilgilidir.

Proliferatif durumların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere malign neoplazmlar ve tümörler, kanserler, lösemiler, sedef, kemik hastalıkları, fibroproliferatif bozukluklar (örneğin bağ dokularının) ve ateroskleroza içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan pre-malign ve malign hücresel proliferasyonu içerir. Bunlarla sınırlı olmamak üzere akciğer, kolon, göğüs, yumurtalık, prostat, karaciğer, pankreas, beyin ve cilt de dahil herhangi bir hücre türü tedavi edilebilir.

Mevcut buluş bileşiklerinin anti-proliferatif etkileri, HSF1 inhibitör özellikleri sayesinde insan kanserlerinin tedavisinde özel uygulamaya sahiptir.

10

Anti-kanser etkisi, bunlarla sınırlı olmamak üzere hücre proliferasyonunun regülasyonu, anjiyogenez (yeni kan damarlarının oluşumu) inhibisyonu, metastaz (tümörün orijininden yayılması) inhibisyonu, invazyon (tümör hücrelerinin komşu normal yapılara yayılması) inhibisyonu veya apoptozun (programlanmış hücre ölümü) desteklenmesi de dahil bir veya daha fazla mekanizma ile ortaya çıkabilir.

15

Bu nedenle bir başka açıda mevcut buluş, kanser tedavisinde kullanılmaya yönelik olarak burada tanımlanan bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını veya farmasötik bir bileşimi sağlar.

20

Bir başka açıda mevcut buluş, burada tanımlanan bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının kanser tedavisinde kullanılmaya yönelik ilacın üretiminde kullanılmasını sağlar.

25

Burada, bu tür bir tedaviye ihtiyaç duyan bir hastada kanseri tedavi etme yöntemi açıklanır, söz konusu yöntem, söz konusu hastaya terapötik olarak etkili bir miktarda burada tanımlanan bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatu veya farmasötik bir bileşimin uygulanmasını içerir.

Burada, insan veya hayvan vücudunun tedavi yöntemi açıklanır, bu yöntem tedaviye ihtiyacı olan bir özneye, tercihen farmasötik bir bileşim formundaki aktif bileşiğin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içerir.

5 Uygulama Yolları

Buluşun bileşikleri veya aktif bileşiği içeren farmasötik bileşim bir özneye sistemik/periferik veya topikal olarak (yani istenen etki bölgesinde) olmak üzere uygun herhangi bir uygulama yolu ile uygulanabilir.

10

Uygulama yolları bunlarla sınırlı olmamak üzere oral (örneğin sindirim ile); bukkal; sublingual; transdermal (örneğin bir yama, plaster ve benzeri yol da dahil); transmukozal (örneğin bir yama, plaster ve benzeri yol da dahil); intranazal (örneğin burun damlası yoluyla); oküler (örneğin göz damlaları ile); pulmoner (örneğin aerosol, örneğin ağız veya burun yoluyla örneğin inhalasyon veya insuflasyon terapisi ile); rektal (örneğin fitil veya lavman ile); vajinal (örneğin peser ile); parenteral, örneğin subkütanöz, intradermal, intramüsküler, intravenöz, intraarteriyel, intrakardiyak, intratekal, intraspinal, intrakapsüler, subkapsüler, intraorbital, intraperitoneal, intratrakeal, subkütiküler, intraartiküler, subaraknoid ve intrasternal da dahil enjeksiyon yoluyla; örneğin subkütanöz veya intramüsküler olarak depo veya rezervuar implantı yoluyla olan yolları içerir.

20

Kombinasyon Terapileri

25 Daha önce tanımlanan antiproliferatif tedavi, tek tedavi olarak uygulanabilir veya buluş bileşiğine ek olarak klasik cerrahi, radyoterapi veya kemoterapötik bir ajan veya moleküler olarak hedeflenmiş bir ajan ile yapılan terapiyi içerebilir. Bu tür ek terapi, anti-tümör ajanların aşağıdaki kategorilerinden bir veya daha fazlasını içerebilir:-

30

- (i) tıbbi onkolojide kullanılan diğer antiproliferatif/antineoplastik ilaçlar ve kombinasyonları, örneğin alkilleme ajanları (örneğin cis-platin, oksaliplatin, karboplatin, siklofosfamid, nitrojen hardalı, melfalan, klorambusil, busulfan, temozolamid ve nitrozüreler); antimetabolitler (örneğin gempitabin ve antifolatlar örneğin 5-florourasil ve tegafur gibi floropirimidinler, raltitredoks, metotreksat, sitozin arabinozid ve hidroksiüre); antitümör antibiyotikler (örneğin adriamisin, bleomisin, doksorubisin, daunomisin, epirubisin, idarubisin, mitomisin-C, daktinomisin ve mitramisin gibi antrasiklinler); antimitotik ajanlar (örneğin vinkristin, vinblastin, vindesin ve vinoelbin gibi vinka alkaloidleri ve taksol ve toksoter gibi taksoidler ve polokinaz inhibitörleri); ve topoizomeraaz inhibitörleri (örneğin etoposid ve teniposid gibi epipodofilotoksinler, amsakrin, topotekan ve kamptotesin);
- (ii) sitostatik ajanlar, örneğin antiöstrojenler (örneğin tamoksifen, fulvestrant, toremifen, raloksifen, droloksifen ve iyodoksifen), antiandrojenler (örneğin bikalutamid, flutamid, nilutamid ve siproteron asetat), LHRH antagonistleri veya LHRH agonistleri (örneğin goserelin, löprorelın ve buserelin), progesteronlar (örneğin megestrol asetat), aromataz inhibitörleri (örneğin anastrozol, letrozol, vorazol ve eksemestan) ve 5 α -redüktaz inhibitörleri, örneğin finasterid;
- (iii) anti-invazyon ajanları [örneğin 4-(6-kloro-2,3-metilendioksianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]-5-tetrahidropiran-4-iloksikinazolin (AZD0530; Uluslararası Patent Başvurusu WO 01/94341), *N*-(2-kloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiyazol-5-karboksamid (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) ve bosutinib (SKI-606) gibi c-Src kinaz ailesi inhibitörleri ve marimastat, ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör fonksiyonunun inhibitörleri veya Heparanaza karşı antikorlar gibi metalloproteinaz inhibitörleri];

- (iv) büyüme faktörü fonksiyonunun inhibitörleri: örneğin bu tür inhibitörler, büyüme faktörü antikolarını ve büyüme faktörü reseptörü antikolarını (örneğin anti-erbB2 antikoru trastuzumab [Herceptin™], anti-EGFR antikoru panitumumab, anti-erbB1 antikoru setuksimab [Erbix, C225] ve Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29'da Stern vd. tarafından açıklanan herhangi bir büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörü antikoları) içerir; bu tür inhibitörler aynı zamanda tirozin kinaz inhibitörleri, örneğin epidermal büyüme faktörü ailesinin inhibitörleri (örneğin EGFR ailesi tirozin kinaz inhibitörleri, örneğin *N*-(3-kloro-4-florofenil)-7-metoksi-6-(3-morfolinopropoksi)kinazolin-4-amin (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoksietoksi)kinazolin-4-amin (erlotinib, OSI-774) ve 6-akrilamido-*N*-(3-kloro-4-florofenil)-7-(3-morfolinopropoksi)-kinazolin-4-amin (CI 1033), erbB2 tirozin kinaz inhibitörleri, örneğin lapatinib); hepatosit büyüme faktörü ailesinin inhibitörleri; insülin büyüme faktörü ailesinin inhibitörleri; platelet kökenli büyüme faktörü ailesinin inhibitörleri, örneğin imatinib ve/veya nilotinib (AMN107); serin/treonin kinazların inhibitörleri (örneğin, Ras/Raf sinyalleşme inhibitörleri, örneğin farnezil transferaz inhibitörleri, örneğin sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) ve lonafarnib (SCH66336)), MEK ve/veya AKT kinazlar aracılığıyla hücre sinyalleşmesinin inhibitörleri, c-kit inhibitörleri, abl kinaz inhibitörleri, PI3 kinaz inhibitörleri, Plt3 kinaz inhibitörleri, CSF-1R kinaz inhibitörleri, IGF reseptör (insülin benzeri büyüme faktörü) kinaz inhibitörleri; aurora kinaz inhibitörleri (örneğin AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 AND AX39459) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri, örneğin CDK2 ve/veya CDK4 inhibitörlerini içerir;
- (v) vasküler endotelial büyüme faktörünün etkilerini inhibe edenler gibi antianjiyogenik ajanlar, [örneğin anti-vasküler endotelial hücre büyüme faktörü antikoru bevasizumab (Avastin™) ve örneğin bir VEGF reseptörü

- 5 tirozin kinaz inhibitörü örneğin vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), aksitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) ve 4-(4-floro-2-metilindol-5-iloksi)-6-metoksi-7-(3-pirolidin-1-ilpropoksi)kinazolin (AZD2171; WO 00/47212 içindeki Örnek 240), örneğin Uluslararası Patent Başvuruları WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 ve WO 98/13354'te açıklananlar gibi bileşikler ve diğer mekanizmalarla (örneğin linomid, integrin $\alpha\beta 3$ fonksiyonu inhibitörleri ve anjiyostatin) birlikte çalışan bileşikler];
- 10 (vi) vasküler hasar ajanları, örneğin Kombretastatin A4 ve Uluslararası Patent Başvuruları WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 ve WO 02/08213'te açıklanan bileşikler;
- 15 (vii) endotelin reseptör antagonisti, örneğin zibotentan (ZD4054) veya atrasentan;
- (viii) HSP90 inhibitörleri (örneğin, geldanamisin, radisikol veya 17-N-Allilamino-17-demetoksigeldanamisin (17AAG));
- 20 (ix) antisens terapiler, örneğin anti-ras antisens olan ISIS 2503 gibi yukarıda listelenen hedeflere yönlendirilenler;
- 25 (x) örneğin anormal p53 veya anormal BRCA1 veya BRCA2 gibi anormal genleri değiştirmeye yönelik yaklaşımlar da dahil gen terapisi yaklaşımları, GDEPT (gen yönlendirmeli enzim ön ilaç terapisi) yaklaşımları örneğin, sitozin deaminaz, timidin kinaz veya bakteriyel nitroredüktaz enzimini kullananlar ve çoklu ilaç direnci gen terapisi gibi kemoterapi veya radyoterapiye karşı hasta toleransının artırılmasına yönelik yaklaşımlar; ve
- 30

- (xi) örneğin interlökin 2, interlökin 4 veya granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi sitokinler ile transfeksiyon gibi hasta tümör hücrelerinin immünojenikliğini arttırmaya yönelik *ex-vivo* ve *in-vivo* yaklaşımlar da dahil immünoterapi yaklaşımları, T-hücre anerjisinin azaltılmasına yönelik yaklaşımlar, sitokin ile transfekte dendritik hücreler gibi transfekte immün hücrelerin kullanıldığı yaklaşımlar, sitokin ile transfekte tümör hücre hatlarının kullanıldığı yaklaşımlar ve anti-idiotipik antikorların kullanıldığı yaklaşımlar.
- 5
- 10 Mevcut buluşun HSF1 inhibitörlerinin özellikle, HSP90'ı inhibe eden anti-tümör ajanlar (örneğin geldanamisin, radisikol veya 17-N-Alkilamino-17-demetoksigeldanamisin (17AAG)) ile kombinasyon terapisine uygun olduğu öngörülür.
- 15 Bu tür bir birleşik tedavi, tedavinin tekli bileşenlerinin eş zamanlı, sıralı veya ayrı dozlaması yoluyla sağlanabilir. Bu tür kombinasyon ürünleri, bu buluşun bileşiklerini daha önce burada açıklanan dozaj aralığında ve farmasötik olarak aktif diğer ajanı onaylanan dozaj aralığında kullanır.
- 20 Buluşun bu açısına göre burada daha önce tanımlanan buluş bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını ve bir başka anti-tümör ajanı içeren, kanser (örneğin katı tümör içeren bir kanser) tedavisinde kullanılmaya uygun bir kombinasyon sağlanır.
- 25 Buluşun bu açısına göre burada daha önce tanımlanan buluş bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını ve yukarıdaki (i) - (xi) maddelerinde listelenen anti-tümör ajanlardan herhangi birini içeren, kanser (örneğin katı tümör içeren bir kanser) tedavisinde kullanılmaya uygun bir kombinasyon sağlanır.

Buluşun bir diğer açısında yukarıdaki (i) - (xi) maddelerinde listelenenlerden seçilen bir anti-tümör ajan ile kombinasyon halinde buluşun bir bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatı sağlanır.

- 5 Burada “kombinasyon” terimi kullanıldığında bu, eş zamanlı, ayrı veya sıralı uygulamaya refere edecek şekilde anlaşılabılır. Buluşun bir açısında “kombinasyon”, eş zamanlı uygulamaya refere eder. Buluşun bir başka açısında “kombinasyon” ayrı uygulamaya refere eder. Buluşun diğer bir açısında “kombinasyon” sıralı uygulamaya refere eder. Uygulama sıralı veya ayrı
10 olduğunda ikinci bileşenin uygulanmasındaki gecikme, kombinasyonun faydalı etkisi kaybolacak şekilde olmamalıdır.

- Buluşun bir diğer açısına göre farmasötik olarak kabul edilebilir seyreltici veya taşıyıcı ile birlikte yukarıdaki (i) - (xi) maddelerinde listelenenlerden seçilen bir
15 anti-tümör ajan ile kombinasyon halinde buluşun bir bileşiğini veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını içeren farmasötik bir bileşim sağlanır.

- Bir başka açıda mevcut buluşun bileşikleri, otoimmün ve viral hastalıklar gibi
20 diğer HSF1 aracılı hastalıkların veya durumların tedavisi için kullanılabilir. Otoimmün hastalıklar durumunda buluşun bileşikleri, örneğin steroidler ve diğer immün baskılayıcı ajanlar olmak üzere otoimmün durumların tedavisine yönelik diğer ajanlar ile kombine edilebilir. Viral hastalıklar durumunda buluşun bileşikleri, bir veya daha fazla ek antiviral ajan ile uygulanabilir.

25

Örnekler

Bileşik 1, N-(4-metil-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid hazırlanışı

30

- Oksalil klorid (1.40 mL, 16.6 mmol), kuru DCM (34 mL) içindeki 1,4-benzodioksan-6-karboksilik asit (2.486 g, 13.80 mmol) ve DMF (0.027 mL, 0.34 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3.5 saat karıştırılmıştır ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, DCM içinde
- 5 çözülmüştür ve tekrar konsantre edilmiştir. Bu kalıntı, kuru DCM (12 mL) içinde çözülmüştür ve kuru DCM (25 mL) içindeki 4-metil-3-nitroanilin (2.100 g, 13.80 mmol) ve piridin (2.23 mL, 27.6 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır ve akabinde konsantre edilmiştir. Elde edilen katı, MeOH içinde süspanse edilmiştir, su ile seyreltilmiştir
- 10 ve akabinde filtrasyon ile izole edilmiştir ve soluk ten rengi katı olarak başlıktaki bileşiği (4.24 g, %98) sağlamak üzere su ile yıkanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
- 15 HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₅N₂O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 315.0976; bulunan 315.0982.

Bileşik 2, N-(3-amino-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid hazırlanışı

20

- Paladyum (aktif karbon üzerinde %10, 0.567 g), etanol (90 mL) ve etil asetat (90 mL) içindeki Bileşik 1 (4.237 g, 13.48 mmol) süspanسیونuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı hidrojen (1 atm) altında 28°C'de bir gece karıştırılmıştır, EtOAc ile selitten filtrelenmiştir ve soluk sarı amorf katı olarak başlıktaki bileşiği
- 25 (3.803 g, %99) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 4H), 2.01 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₇N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 285.1234; bulunan 285.1233.

30

Örnek 1, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid

2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilüronyum hekzaflorofosfat
 5 (HATU, 3.34 g, 8.79 mmol), kuru DMF (40 mL) içindeki 6-kinolinkarboksilik asit (1.34 g, 7.74 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (DIEA, 2.76 mL, 15.8 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, Bileşik 2 (2.00 g, 7.03 mmol) eklenmeden önce 6 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole
 10 edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (3.09 g, %100) sağlamak üzere kurutulmuştur.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).

HRMS (ESI⁺): C₂₆H₂₂N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 440.1605; bulunan 440.1598.

20

Örnekler 2 ila 48

Aşağıdaki bileşikler, bu prosedüre göre sentezlenmiştir

25 Örnek 1, uygun karboksilik asidin 6-kinolinkarboksilik asit ile süstitüe edilmesi ile:

Örnek 2, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)izokinolin-7-karboksamid

30 Örnek 3, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksamid

- Örnek 4, N-(4-metil-3-(2-okso-2H-kromen-6-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 5, N-(3-(3,4-dimetoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- 5 Örnek 6, N-(3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 7, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metilindolin-5-karboksamid
- Örnek 8, N-(4-metil-3-(1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- 10 Örnek 9, N-(3-(kroman-6-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 10, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinazolin-6-karboksamid
- 15 Örnek 11, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-metoksikinolin-6-karboksamid
- Örnek 12, 2-kloro-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 13, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(tiyazol-4-ilmetoksi)nikotinamid
- 20 Örnek 14, N-(4-metil-3-(2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 15, N-(3-(1,3-dihidroizobenzofuran-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- 25 Örnek 16, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metil-1H-indole-5-karboksamid
- Örnek 17, N-(3-(benzofuran-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 18, N-(3-(benzo[b]tiyophene-5-karboksamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- 30

- Örnek 19, N-(4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 20, N-(4-metil-3-(4-(tiyazol-5-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- 5 Örnek 21, tert-bütil (2-(((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)kinolin-2-il)oksi)etil)karbamat
- Örnek 22, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-metoksi-2-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 23, 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)kinolin 1-oksit
- 10 Örnek 24, 4-siyano-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 25, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(piridin-2-ilmetoksi)nikotinamid
- 15 Örnek 26, N-(3-(4-metoksi-3-metilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 27, N-(3-(4-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 28, N-(3-(3-kloro-4-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- 20 Örnek 29, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metoksikinolin-6-karboksamid
- Örnek 30, tert-bütil 5-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)indolin-1-karboksilat
- 25 Örnek 31, tert-bütil 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-karboksilat
- Örnek 32, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-morfolinokinolin-6-karboksamid
- 30 Örnek 33, N5-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-N2-metilpiridin-2,5-dikarboksamid

- Örnek 34, N-(4-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalene-2-karboksamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 35, tert-bütil (3-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoyl)kinolin-2-il)oksi)propil)karbamat
- 5 Örnek 36, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinoksalin-6-karboksamid
- Örnek 37, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-fenilnikotinamid
- Örnek 38, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-((3-iyodofenil)amino)nikotinamid
- 10 Örnek 39, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid
- Örnek 40, N-(3-(3-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- 15 Örnek 41, N-(3-(4-bromo-3-metoksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 42, N-(3-(4-metoksi-3,5-dimetilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid
- Örnek 43, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,6-naphthyridine-3-karboksamid
- 20 Örnek 44, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,7-naphthyridine-3-karboksamid
- Örnek 45, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,8-naphthyridine-3-karboksamid
- 25 Örnek 46, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)izokinolin-6-karboksamid
- Örnek 47, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-3-karboksamid
- Örnek 48, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-okso-1,2-dihidrokinolin-6-karboksamid
- 30

Tablo A

	1H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 440.1604 C26H22N3O4 440.1605 gerektirir
Örnek 3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.60-4.56 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 514.1969 C29H28N3O6 514.1973 gerektirir
Örnek 4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.31 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 457.1395 C26H21N2O6 457.1394 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 449.1707 C25H25N2O6 449.1707 gerektirir
Örnek 6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.63 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (m, 4H), 3.25 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 431.1586 C25H23N2O5 431.1602 gerektirir
Örnek 7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.40 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 444.1920 C26H26N3O4 444.1918 gerektirir
Örnek 8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.85	Bulunan [M+H] ⁺ = 445.1396 C25H21N2O6

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).	445.1394 gerektirir
Örnek 9	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.73 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 4H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 445.1753 C26H25N2O5 445.1758 gerektirir
Örnek 10	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 441.1553 C25H21N4O4 441.1557 gerektirir
Örnek 11	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.87 - 8.82 (m, 2H), 8.28 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J =$	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 470.1699 C27H24N3O5 470.1710 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).	
Örnek 12	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.1181$ $\text{C}_{26}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 474.1215 gerektirir
Örnek 13	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503.1380$ $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 503.1384 gerektirir
Örnek 14	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.06-4.98	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445.1757$ $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ 445.1758 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	(m, 1H), 4.33-4.28(m, 4H), 3.39 (dd, $J = 15.8, 8.9$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 15.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).	
Örnek 15	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.08 (s, 4H), 4.33 - 4.28 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).	Bulunan $[M+H]^+ = 431.1600$ C22H23N2O5 431.1602 gerektirir
Örnek 16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).	Bulunan $[M+H]^+ = 442.17556$ C26H24N3O4 442.1761 gerektirir
Örnek 17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	Bulunan $[M+H]^+ = 429.1435$ C25H21N2O5 429.1445 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 18	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 445.1214 C ₂₅ H ₂₁ N ₂ O ₄ S 445.1216 gerektirir
Örnek 19	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.60 (ddd, <i>J</i> = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 3H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 496.1867 C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₅ 496.1867 gerektirir
Örnek 20	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 502.1429 C ₂₇ H ₂₄ N ₃ O ₅ S 502.1431 gerektirir
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H),	Bulunan [M+H] ⁺ =

	1H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek	10.07 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.39	C33H35N4O7
21	(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 3.39 (ap q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).	599.2500 gerektirir
	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J =$	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$
Örnek	8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H),	554.2064
22	7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J =$	C30H30N3O7
	8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).	554.2078 gerektirir
	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 6.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 9.0$ Hz,	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$
Örnek	1H), 8.31 (dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.10	456.1553
23	(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H),	C26H25N3O5
	7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J =$	456.1554 gerektirir
	8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33-	

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	4.28 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).	
Örnek 24	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.24 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m 4H), 2.25 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 465.1557 C27H21N4O4 465.1557 gerektirir
Örnek 25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.79 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.57 (ddd, <i>J</i> = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dt, <i>J</i> = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 497.1816 C28H25N4O5 497.1820 gerektirir
Örnek 26	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.28	Bulunan [M+H] ⁺ = 433.1745 C25H25N2O5 433.1758 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	(m, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).	
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 419.1560 C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₅ 419.1602 gerektirir
Örnek 27	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 453.1210 C ₂₄ H ₂₂ ³⁵ ClN ₂ O ₅ 453.1212 gerektirir
Örnek 28	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 470.1670 C ₂₇ H ₂₄ N ₃ O ₅ 470.1710 gerektirir
Örnek 29	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 (d, <i>J</i> =	Bulunan [M+H] ⁺ =

	1H NMR	Kütle Spektrumu
30	2.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 4.05 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.59 (s, 9H).	530.2270 C30H32N3O6 530.2286 gerektirir
Örnek 31	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 3H), 7.57 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 544.2376 C31H34N3O6 544.2442 gerektirir
Örnek 32	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 4H), 3.77 - 3.69 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 525.2126 C30H29N4O5 525.2132 gerektirir
Örnek 33	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.96-8.90 (m, 1H), 8.50 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.17	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 447.1662 C24H23N4O5

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.22 (s, 3H).	447.1663 gerektirir
Örnek	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (ap t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.84 - 2.73 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 4H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443.1954$
34	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).	C27H27N2O4 443.1965 gerektirir
Örnek	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.10 - 9.05 (m, 2H), 8.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.2$	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441.1552$
36		C25H21N4O4 441.1557 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).	
Örnek 37	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.23 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 3H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 5H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466.1762$ <chem>C28H24N3O4</chem> 466.1761 gerektirir
Örnek 38	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.32 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70-7.65 (m 1H), 7.57 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ = 607.0833$ <chem>C28H24IN4O4</chem> 607.0837 gerektirir
Örnek 39	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.35 -	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454.1733$ <chem>C27H24N3O4</chem> 454.1761 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	4.26 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).	
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.60- 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.51	Bulunan [M+H] ⁺ =
Örnek	(dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz,	419.1606
40	1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	C24H23N2O5 419.1602 gerektirir
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 497.0705 C24H22 ⁷⁹ BrN2O5 497.0707 gerektirir
Örnek	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 3H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.17 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 447.1909 C26H27N2O5 447.1914 gerektirir
Örnek	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.61-9.57 (m, 2H), 9.19 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =	Bulunan [M+H] ⁺ = 441.1540 C25H21N4O4 441.1557 gerektirir
Örnek		
43		

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.5$, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).	
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.55 - 9.47 (m, 2H), 9.05 - 9.00 (m, 1H), 8.74 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.10	Bulunan [M+H] ⁺ =
Örnek	(dd, $J=5.6$, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (d, $J=2.2$ Hz,	441.1559
44	1H), 7.59 (dd, $J=8.3$, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).	C25H21N4O4 441.1557 gerektirir
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.56 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 9.21 (dd, $J=4.2$, 2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=8.1$, 2.0 Hz, 1H), 7.92	Bulunan [M+H] ⁺ =
Örnek	(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8.2$, 4.2 Hz,	441.1573
45	1H), 7.59 (dd, $J=8.3$, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).	C25H21N4O4 441.1557 gerektirir
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.24 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 2H), 8.28 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.18	
Örnek	(dd, $J=8.5$, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, $J=5.8$ Hz,	Bulunan [M+H] ⁺ =
46	1H), 7.89 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=$ 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).	C26H22N3O4 440.1605 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 47	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.31 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.40 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 3H), 7.74 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.32 (td, <i>J</i> = 5.1, 3.6 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 440.1592 C ₂₆ H ₂₂ N ₃ O ₄ 440.1605 gerektirir
Örnek 48	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.00 (br s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 456.1537 C ₂₆ H ₂₂ N ₃ O ₅ 456.1554 gerektirir

Bileşik 3, (R)-6-bromo-2-((1-metilpirolidin-3-il)oksi)kinolin hazırlanışı

- NaH (mineral yağ içinde %60, 0.049 g, 1.24 mmol), 0°C'de kuru THF (3.5 mL)
- 5 içindeki (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin (0.125 g, 1.24 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 5 dakika karıştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 6-bromo-2-klorokinolin (0.250 g, 1.03 mmol) eklenmeden önce 35 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde reflükste 5 saat ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, THF'nin büyük bir kısmını
- 10 uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ve doymuş NaHCO₃(aköz) ile

seyreltilmiştir, DCM (3x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği (206 mg, %65) sağlamak üzere DCM içinde %2 ila 5 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.83 (dd, *J* = 10.8, 5.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 5H), 2.08-2.01 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₅⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 307.0440; bulunan 307.0447.

10

Bileşik 4, (R)-2-((1-metilpirolidin-3-il)oksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

nBuLi (hekzan içinde 2.28 M, 0.437 mL, 0.996 mmol), -78°C’de kuru THF (2.2 mL) içindeki Bileşik 3 (0.204 g, 0.664 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Etkili karıştırma işlemini engelleyen bir çökelti oluşmuştur, bu nedenle ek THF (1.0 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, katı CO₂ eklenmeden önce -78°C’de 40-45 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına ılıtılmadan önce birkaç dakika karıştırılmıştır. Su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı THF’yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir. Elde edilen aköz solüsyon, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır ve akabinde 2 M HCl ile pH 2-3’e asitleştirilmiştir ve akabinde beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (266 mg, LiBr içerir) sağlamak üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve sonraki reaksiyonlarda saflaştırılmadan kullanılmıştır. Not: ¹H NMR, bunların birbirine dönüşen 2 tür olduğunu gösteren pozitif NOE korelasyonlarını gösteren her protona yönelik 2 pik setini gösterir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.11 (v br s, 1H), 11.46 (br s, 0.5H), 11.15 (br s, 0.5H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.7-7.814 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.81 -5.76 (m, 0.5H), 5.73 - 5.69 (m, 0.5H), 4.15 - 4.06 (m, 0.5H), 3.80-3.74 (m, 0.5H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 0.5H), 3.32 - 3.10 (m, 1.5H), 2.89-2.83 (m, 3H), 2.74 - 2.62 (m, 0.5H), 2.50 - 2.40 (m, 0.5H), 2.38 - 2.28 (m, 0.5H), 2.26 - 2.15 (m, 0.5H).

HRMS (ESI⁺): için hesaplanan C₁₅H₁₇N₂O₃ (M + H)⁺, 273.1234; bulunan 273.1234.

Örnek 49, (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirolidin-3-il)oksi)kinolin-6-karboksamid

2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilüronyum hekzaflorofosfat (HATU, 0.111 g, 0.293 mmol), kuru DMF (1.7 mL) içindeki Bileşik 4 (0.086 g, 0.23 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.17 mL, 1.0 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, Bileşik 2 (0.050 g, 0.18 mmol) eklenmeden önce 4 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (73 mg, %77) sağlamak üzere DCM içinde %5 ila 12 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.65-5.58 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): C₃₁H₃₁N₄O₅ (M+H)⁺ için hesaplanan 539.2289; bulunan 539.2285.

Örnekler 50 ila 74

25

Aşağıdaki bileşikler, uygun karboksilik asit bileşiğinin Bileşik 4 ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 49'daki gibi hazırlanmıştır.

30 Örnek 50, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)kinolin-6-karboksamid

- Örnek 51, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(dimetilamino)propoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 52, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid
- 5 Örnek 53, (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirolidin-2-il)metoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 54, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(piperidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 55, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-morfolinopropoksi)kinolin-6-karboksamid
- 10 Örnek 56, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 57, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-floropiperidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid
- 15 Örnek 58, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 59, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 60, 2-(2-(azetidin-1-il)etoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid
- 20 Örnek 61, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(2-metilpirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 62, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etoksi)kinolin-6-karboksamid
- 25 Örnek 63, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 64, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metil(2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-6-karboksamid
- 30 Örnek 65, (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-floropirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid

- Örnek 66, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 67, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(pirolidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid format
- 5 Örnek 68, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 69, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 70, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
- 10 Örnek 71, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 72, 2-(2-(4,4-difloropiperidin-1-il)etoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid
- 15 Örnek 73, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((1-(pirolidin-1-il)propan-2-il)oksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 74, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)kinolin-6-karboksamid
- 20

Tablo B

	¹H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 50	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz,	Bulunan [M+H] ⁺ = 553.2443 C ₃₂ H ₃₂ N ₄ O ₅ 553.2446 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.38 (br s, 2H), 2.30 (br s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H).	
Örnek 51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.34-4.27 (m, 4H), 2.39 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.93 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H) .	Bulunan [M+H] ⁺ = 541.24423 C31H33N4O5 541.2446 gerektirir
Örnek 52	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 4.34-4.26 (m, 4H), 2.70-2.30 (m, 6H), 2.24 s, 3H), 2.02 (br s, 2H), 1.56 (br s, 4H), 1.42 (br s, 2H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 581.2759 C34H37N4O5 581.2758 gerektirir
Örnek 53	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H),	Bulunan [M+H] ⁺ = 553.2448 C32H33N4O5

	1H NMR	Kütle Spektromu
	8.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.7$, 2.0 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3$, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5$, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 10.9$, 5.3 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 4H), 3.05 (br s, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.47 (br s, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 3H).	553.2446 gerektirir
Örnek 54	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7$, 2.0 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3$, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 4H), 2.75 (br s, 1H), 2.61-2.36 (br s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.51 (br s, 4H), 1.39 (br s, 2H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 567.2598 C33H35N4O5 567.2602 gerektirir
Örnek 55	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7$, 2.0 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5$, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 583.2586 C33H35N4O6 583.2551 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.39 (br s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H).	
Örnek 56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.65 (br s, 2H), 2.54 (br s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.72 (br s, 4H).	Bulunan $[M+H]^+ =$ 567.2594 C33H35N4O5 567.2602 gerektirir
Örnek 57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.69-4.52 (m, 3H), 4.35-4.26 (m, 4H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.74-1.66 (m,	Bulunan $[M+H]^+ =$ 585.2505 C33H34FN4O5 585.2509 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektromu
	1H), 1.55-1.40 (m, 2H).	
Örnek 58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.82 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.59 (br s, 2H), 2.30 (br s, 6H), 2.23 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 540.2604 C ₃₁ H ₃₄ N ₅ O ₄ 540.2605 gerektirir
Örnek 59	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.22-3.14 (m, 2H), 3.02 (bt s, 2H), 2.64 (bt s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.72 (bt s, 4H).	Bulunan [M+H] ⁺ = 537.2498 C ₃₂ H ₃₃ N ₄ O ₄ 537.2496 gerektirir
Örnek 60	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8	Bulunan [M+H] ⁺ 539.2289 C ₃₁ C ₃₁ H ₃₁ N ₄ O ₅ 539.2289 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H).	
Örnek 61	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 2H), 8.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.61-4.52 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.21 (br s, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.25 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (br s, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.31 (br s, 1H), 1.07 (br s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 567.2597 C33H35N4O5 567.2602 gerektirir
Örnek 62	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 4H), 3.39 (br s, 2H), 2.76 (br s, 6H), 2.24 (s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 527.2285 C30H31N4O5 527.2289 gerektirir
Örnek 63	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J =$	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 553.2467 C32H33N4O5

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	8.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.34-4.27 (m, 4H), 2.89 (br s, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.70 (br s, 4H).	553.2446 gerektirir
Örnek 64	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 3.80 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.68 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.54 (br s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 4H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 566.2759 C33H36N5O4 566.2762 gerektirir
Örnek 65	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.28 -	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 571.2349 C32H32FN4O5 571.2351 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	5.11 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 4H), 2.99 - 2.84 (m, 4H), 2.72 (ddd, $J = 31.6, 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 1H).	
Örnek 66	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.61 - 3.54 (m, 4H), 2.77 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 569.2392 C32H33N4O6 569.2395 gerektirir
Örnek 67	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.77-1.73 (m, 4H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 523.2363 C31 H31N4O4 523.2340 gerektirir
Örnek 68	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H),	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 567.2597 C33H35N4O5

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	8.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.8$, 2.1 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3$, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 11.0$, 4.8 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 4H), 2.67 (br s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.71 (br s, 4H), 1.25-1.17 (m, 3H).	567.2602 gerektirir
Örnek 69	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.8$, 1.9 Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.3$, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 511.2341 C30H31N4O4 511.2340 gerektirir
Örnek 70	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.2$, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5$, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 552.2591 C32H35N5O4 552.2605 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.3-4.28 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 2.48 (br s, 4H), 2.36 (br s, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).	
Örnek 71	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.3$, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.25 (s, 3 H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 497.2183 C ₂₉ H ₂₉ N ₄ O ₄ 497.2183 gerektirir
Örnek 72	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7$, 2.0 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3$, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5$, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 4H), 2.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.95 (tt, $J = 14.0$, 5.6 Hz, 4H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 603.2416 C ₃₃ H ₃₃ F ₂ N ₄ O ₅ 603.2414 gerektirir
Örnek 73	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.8$, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.7$	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 567.2589 C ₃₃ H ₃₅ N ₄ O ₅ 567.2602 gerektirir

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5,$ 2.2Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.68-5.57 (m, 1H), 4.33-4.28 m, 4H), 2.88 (br s, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.64 (br s, 4 H), 2.23 (s, 3H), 1.68 (br s, 4H), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).	
Örnek	^1H NMR (500 MHz, CDC13) δ 8.18 (d, $J =$ 1.8 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.78 (d, $J =$ 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 4H), 3.80 (br s, 4H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 538.2430 C31H32N5O4 538.2449 gerektirir
74		

Bileşik 5,¹ etil 2-(6-bromokinolin-2-il)asetat hazırlanışı

- 5 nBuLi (1.84 M hekzan içinde, 7.54 mL, 13.9 mmol), -78°C’de kuru dietil eter (15 mL) içindeki diizopropilamin (2.02 mL, 14.3 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, kuru eter (15 mL) içindeki 6-bromo-2-metilkinolin (1.00 g, 4.50 mmol) solüsyonunun damlatılarak eklenmesinden önce -78°C’de 35 dakika karıştırılmıştır. Bu solüsyon, kuru eter (3.75 mL) içindeki etil kloroformat (0.495 mL, 5.18 mmol) damlatılarak eklenmeden önce -78°C’de 35
- 10 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, su (4 mL) ile söndürülmeden önce -78°C’de 15 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına ılıtılmıştır, EtOAc ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃(aköz) (2x), tuzlu su (1x)

ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve birkaç mL'lik bir hacme konsantre edilmiştir. Bu sulu karışım, eşit hacimdeki heptan ile seyreltilmiştir ve karışım buzdolabında 2 gün bekletilmiştir. Katılar akabinde filtrasyon ile izole edilmiştir, soğuk heptan: EtOAc (2:1) ile yıkanmıştır. Ek
 5 miktarda katı bu filtrattan izole edilmiştir. Bu, açık turuncu katı olarak başlıktaki bileşiği (1.014 g, %77) sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₃⁷⁹BrNO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan
 10 294.0124; bulunan 294.0126.

Bileşik 6,¹ 2-(6-bromokinolin-2-il)etanol hazırlanışı

Etanol (1.97 mL, 33.8 mmol), oda sıcaklığında kuru THF (37.5 mL) içindeki
 15 Bileşik 5 (0.993 g, 3.38 mmol) ve lityum borohidrit (0.147 g, 6.75 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 saat karıştırılmıştır, akabinde yavaşça MeOH (3.5 mL) eklenerek söndürülmüştür, konsantre edilmiştir, EtOAc ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃(aköz) (1x), su (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve
 20 konsantre edilmiştir. Ham materyal, açık ten rengi katı olarak başlıktaki bileşiği (663 mg, %78) sağlamak üzere PE içinde %50 ila 60 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.15 (t, *J* = 5.4
 25 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₁H₁₁⁷⁹BrNO (M + H)⁺ için hesaplanan 252.0018; bulunan 252.0019.

Bileşik 7, 6-bromo-2-(2-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)kinolin hazırlanışı

30 Kuru DCM (7 mL) içindeki imidazol (0.122 g, 1.78 mmol) solüsyonuna, Bileşik 6 (0.300 g, 1.19 mmol), akabinde tert-bütildimetilsilil klorid (0.206 g, 1.37 mmol)

eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 70 dakika saat karıştırılmıştır, su (1x), 0.25 M HCl (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (440 mg, %100) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.49 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.01 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.10 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₅⁷⁹BrNOSi (M + H)⁺ için hesaplanan 366.0883; bulunan 366.0883.

10 Bileşik 8, 2-(2-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

-78°C'de kuru THF (8 mL) içindeki Bileşik 7 (0.424 g, 1.16 mmol) süspansiyonuna nBuLi (hekzan içinde 1.84 M, 0.755 mL, 1.39 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, katı CO₂ eklenmeden önce -78°C'de 40 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı -78°C'de 15 dakika karıştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına ıltılmıştır, konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir, DCM (2x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 3'e asitleştirilmiştir, akabinde DCM (2x) ile özütlenmiştir. İlk DCM yıkama ürünleri akabinde aköz faza eklenmiştir ve çalkalandıktan sonra aköz fazın pH'sı tekrar 3'e ayarlanmıştır. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz faz, DCM ile bir kez daha özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir ve elde edilen ham materyal, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği (66 mg, %17) sağlamak üzere PE artı %0.5 asetik asit içinde %25 ila 33 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.05 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₆NO₃Si (M + H)⁺ için hesaplanan 322.1676; bulunan 322.1676.

Örnek 75, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-hidroksietil)kinolin-6-karboksamid

HATU (0.079 g, 0.21 mmol), kuru DMF (1.2 mL) içindeki Bileşik 8 (0.060 mg, 0.18 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.064 mL, 0.36 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (0.047 g, 0.16 mmol) eklenmeden önce 4 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur. Kuru THF (4 mL) içindeki 93 mg (0.16 mmol) bu ara ürüne tetrabütilamonyum florid (THF içinde 1 M, 0.233 mL, 0.233 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 saat karıştırılmıştır, su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (58 mg, %74) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 4H), 3.89 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₈H₂₆N₃O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 484.1867; bulunan 484.1868.

Bileşik 9, tert-bütil (3-((6-bromokinolin-2-il)oksi)propil) (metil)karbamat hazırlanışı

Di-tert-bütil dikarbonat (0.749 g, 3.43 mmol), kuru DCM (12 mL) içindeki 3-metilamino-1-propanol (0.327 mL, 3.37 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır ve akabinde tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, DCM (1x) ile özütlenmiştir ve kombine organik fazlar kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve saflaştırma yapılmadan kullanılan renksiz yağ olarak ara ürün bileşiğini (640 mg, %100) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. NaH (mineral yağ içinde %60, 0.073 g, 1.82 mmol), 0°C'de

kuru THF (5 mL) içindeki bu ara ürün (0.300 g, 1.58 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 5 dakika karıştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına ılıtılmıştır ve 6-bromo-2-klorokinolin (0.384 g, 1.58 mmol) eklenmeden önce 30 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı reflükste 4 saat ısıtılmıştır, 5 soğutulmuştur, konsantre edilmiştir, su ve doymuş NaHCO₃(aköz) ile seyreltilmiştir ve DCM (2x) ile özütlenmiştir. Organik faz kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Reakte olmamış 6-bromo-2-klorokinolin (~70 mg), sıcak etanolden kristalize edilmesi yoluyla uzaklaştırılmıştır. Filtrat konsantre edilmiştir ve akabinde, renksiz yağ olarak 10 başlıktaki bileşiği (348 mg, %56) sağlamak üzere PE içinde %10 ila 12.5 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₄⁷⁹BrN₂O₃ (M + H)⁺ için 15 hesaplanan 395.0965; bulunan 395.0963.

Bileşik 10, 2-(3-((tert-bütoksikarbonil)(metil)amino)propoksi) kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

20 nBuLi (hekzan içinde 2.2 M, 0.13 mL, 0.29 mmol), -78°C'de kuru THF (1 mL) içindeki Bileşik 9 (0.105 g, 0.266 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, katı CO₂ eklenmeden önce bu sıcaklıkta 35 dakika karıştırılmıştır. 5 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ılıtılmıştır, su ile söndürülmüştür ve akabinde THF'yi uzaklaştırmak üzere 25 konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 2-3'e asitleştirilmiştir, akabinde DCM (2x) ile özütlenmiştir. DCM fazı kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve zamanla katılaşıp renksiz bir yağ olarak başlıktaki bileşiği (68 mg, %71) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (br s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 30

6.3 Hz, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₁₉H₂₅N₂O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 361.1758; bulunan 361.1761.

Bileşik 11, tert-bütil (3-(((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoyl)kinolin-2-il)oksi)propil)(metil)karbammat hazırlanışı

Bu, Bileşik 10'nun 6-kinolinkarboksilik asit ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 1 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, beyaz katı olarak %71 verimde başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %1 ila 3 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, bağlanma solvent piki ile engellenmiştir, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₃₅H₄₉N₅O₇ (M + H)⁺ için hesaplanan 627.2813; bulunan 627.2815.

20

Örnek 76, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(3-(metilamino)propoksi)kinolin-6-karboksamid

Trifloroasetik asit (2.50 mL), kuru DCM (3 mL) içindeki Bileşik 11 (0.080 g, 0.13 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 40 dakika karıştırılmıştır, DCM ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃(aköz) (2x) ile yıkanmıştır – cam eşyada kalmış bir çökelti olduğu fark edilmiştir – bu, MeOH içinde çözülmüştür, DCM ile seyreltilmiştir, su (1x) ile yıkanmıştır ve bu aköz faz, DCM (2x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham katı, eter içinde tritüre edilmiştir ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (46 mg, %68) sağlamak üzere solvent

30

boşaltılmıştır (2x). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): C₃₀H₃₁N₄O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 527.2289; bulunan 527.2288.

Bileşik 12, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-vinilkinolin-6-karboksamid hazırlanışı

Kuru DMF (0.7 mL) içindeki Örnek 39 (0.034 g, 0.075 mmol), dibenzil (klorometil) fosfat (0.037 g, 0.11 mmol), tetrabütilamonyum bromid (2.4 mg, 7.6 µmol) ve potasyum karbonat (0.026 g, 0.19 mmol) karışımı, mikrodalgada 100°C'de 30 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur. Ham materyal, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (25 mg, %71) sağlamak üzere PE içinde %50 ila 67 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 17.7, 0.9 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 11.0, 0.8 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 2.25 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₈H₂₄N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 466.1761; bulunan 466.1299.

Örnek 77, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-etilkinolin-6-karboksamid

Etil asetat (5 mL) ve metanol (3 mL) içindeki Bileşik 12 (0.018 g, 0.039 mmol) süspansiyonu, katıyı çözmek üzere hafifçe ısıtılmıştır. Solüsyon gazdan arındırılmıştır, içine %10 Pd/C (0.002 g, 0.04 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 1 atm hidrojen altında oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır, 1:1 MeOH:EtOAc ile selitten filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (10 mg, %56) sağlamak üzere DCM içinde %25 ila 33 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 2.99 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₈H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 468.1918; bulunan 468.1886.

Bileşik 13, metil 2-formilkinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Metil 2-metilkinolin-6-karboksilat (1.00 g, 4.97 mmol), kuru 1,4-dioksan (7.1 mL) içindeki selenyum dioksit (0.689 g, 6.21 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı bir gece 80°C'ye ısıtılmıştır, soğutulmuştur, DCM ile seyreltilmiştir, DCM ile selitten filtrelenmiştir ve filtrat konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı katı olarak başlıktaki bileşiği (737 mg, %69) sağlamak üzere PE içinde %20 ila 40 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₂H₁₀NO₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 216.0655; bulunan 216.0658.

Bileşik 14, metil 2-(((tert-bütoksikarbonil)(metil)amino)metil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Metilamin (THF içinde 2 M, 2.79 mL, 5.58 mmol), kuru DCM (15 mL) içindeki
 5 Bileşik 13 (0.400 g, 1.86 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı
 kapatılmıştır ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır. Na(OAc)₃BH (0.591 g,
 2.79 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, 4 saat karıştırılmıştır, akabinde
 daha fazla metilamin solüsyonu (THF içinde 2 M, 0.93 mL, 1.86 mmol)
 eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, DCM
 10 ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃(aköz) ile yıkanmıştır. Aköz faz DCM (1x) ile
 özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve
 saflaştırma yapılmadan kullanılan sekonder amin ara ürününü sağlamak üzere
 konsantre edilmiştir. Bu ara ürün (0.483 g, 2.10 mmol), kuru DCM (10 mL) içinde
 çözölmüştür, buna di-tert-bütil dikarbonat (0.504 g, 2.31 mmol) eklenmiştir ve
 15 reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır, DCM ile seyreltilmiştir,
 tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, DCM (1x) ile özütlenmiştir. Kombine
 organik fazlar kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir.
 Kalıntı, soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği (478 mg, %69) sağlamak üzere PE
 içinde %12.5 ila 20 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi
 20 ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (br s, 1H), 8.29 (br d, *J*=
 8.7 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.07 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.43 (br dd, *J*= 27.5, 8.2
 Hz, 1H), 4.74 (ap d, 2H), 2.95 (ap d, 3H), 1.48 (ap d, 9H). Bu NMR'nin, ~ 1:1
 oranında amid bağı rotamerleri varlığını gösterdiği bilinmelidir. HRMS (ESI⁺):
 C₁₈H₂₃N₂O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 331.1652; bulunan 331.1650.

25

Bileşik 15, 2-(((tert-bütoksikarbonil)(metil)amino)metil)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

NaOH(aköz) (1.988 M, 3.09 mL, 6.14 mmol), THF (6 mL) içindeki Bileşik 14
 30 (0.406 g, 1.23 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. MeOH (2.5 mL) eklenmiştir ve
 reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, organik solventleri

uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 3'e asitleştirilmiştir ve elde edilen katı, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (344 mg, %88) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (ap d, 1H), 8.38-8.32 (m, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 4.77 (ap d, 2H), 2.97 (ap d, 3H), 1.48 (ap d, 9H). Bu spektrumun, ~ 1:1 oranında amid bağı rotamerleri varlığını gösterdiği bilinmelidir. HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₁N₂O₄(M + H)⁺ için hesaplanan 317.1496; bulunan 317.1499.

10

Bileşik 16, tert-bütil ((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoyl)kinolin-2-il)metil)(metil)karbamat hazırlanışı

Başlıktaki bileşik, 6-kinolinkarboksilik asit yerine Bileşik 15 kullanılarak Örnek 1 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (br s, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.96 (br s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.72 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.76 (ap d, 2H), 2.97 (ap d, 3H), 1.48 (ap d, 9H). Bu spektrumun, ~ 1:1 oranında amid bağı rotamerleri karışımını gösterdiği bilinmelidir. Sadece gerçek birleşme sabitleri listelenmiştir, görünenler listelenmemiştir. HRMS (ESI⁺): C₃₃H₃₅N₄O₆(M + H)⁺ için hesaplanan 583.2554; bulunan 583.2546.

20

Örnek 78, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((N-metilpropionamido)metil)kinolin-6-karboksamid

25

TFA (1.0 mL), kuru DCM (1.5 mL) içindeki Bileşik 16 (0.056 g, 0.096 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 45 dakika karıştırılmıştır, DCM ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃(aköz) (1x) ile yıkanmıştır, bu da yapışkan bir katının oluşmasına neden olmuştur. Bu, DCM ve MeOH karışımı kullanılarak çözülmüştür ve bu organik faz, doymuş NaHCO₃(aköz) (1x) ile yıkanmıştır. Bu aköz faz, DCM (1x) ile özütlenmiştir,

30

akabinde su ve tuzlu su ile seyreltilmiştir ve CHCl_3 (1x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve beyazımsı katı olarak ham ara ürünü (44 mg) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. Propiyonil klorid (3.0 μL , 0.034 mmol), kuru DCM (0.5 mL) içindeki ara ürün (0.015 g, 0.031 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (8.1 μL , 0.047 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3.5 saat karıştırılmıştır, konsantre edilmiştir ve elde edilen beyaz katı, su içinde tritüre edilmiştir ve katı, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (12.5 mg, 2 adımda %70) sağlamak üzere kurutulmuştur. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.65 (ap dd, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.52 (ap dd, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 8.08 (ap dd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.85 (ap d, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 4H), 3.02 (ap d, 3H), 2.43 (ap dq, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.02 (ap dt, $J = 7.3$ Hz, 5H). Bu spektrumun, $\sim 1.8:1$ oranında amid bağı rotamerleri karışımını gösterdiği bilinmelidir. Sadece gerçek birleşme sabitleri listelenmiştir, görünenler listelenmemiştir. HRMS (ESI^+): $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 539.2289; bulunan 539.2283.

20

Bileşik 17,² etil 2-klorokinolin-6-karboksilat hazırlanışı

3-Kloroperbenzoik asit (%75, 1.675 g, 7.280 mmol), 0°C'de kuru DCM (16 mL) içindeki etil kinolin-6-karboksilat (1.127 g, 5.601 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı %10 aköz sodyum sülfat (1x), doymuş NaHCO_3 (aköz) (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve soluk kahverengi katı olarak N-oksit ara ürününü (1.22 g, %100) vermek üzere konsantre edilmiştir. N-oksit ara ürünü, kuru DCM (14 mL) içinde çözölmüştür ve buna fosfor oksiklorid (6.94 mL, 74.5 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı bir gece 50°C'ye ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, konsantre edilmiştir,

30

DCM ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃(aköz) (1x) ile yıkanmıştır. Emülsiyon varlığı nedeniyle organik faz (ve karışık emülsiyonun büyük bir kısmı) konsantre edilmiştir, EtOAc ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃(aköz) (2x) ile yıkanmıştır. Aköz faz EtOAc (1x) ile özütlenmiştir ve kombine organik fazlar, tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, ilk önce PE içinde %6.7 ila 25 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır ve bu halen saf olmayan materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (270 mg, %20) sağlamak üzere toluen içinde %0 ila 1.5 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile tekrar saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₂H₁₁³⁵ClNO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 236.0473; bulunan 236.0473.

15 ***Bileşik 18, 2-klorokinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı***

HCl (%32, 2 mL) içindeki Bileşik 17 (0.100 g, 0.424 mmol) süspansiyonu, 75 dakika 95°C'ye ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (28 mg, %32) sağlamak üzere 1:1 PE:EtOAc + %0.5 asetik asit kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.37 (brs, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₇³⁵ClNO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 208.0160; bulunan 208.0162.

25

Bileşik 19, 2-kloro-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı

Başlıktaki bileşik, 6-kinolinkarboksilik asit yerine Bileşik 18 kullanılarak Örnek 1 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.8,

2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 2.24 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₆H₂₁³⁵CIN₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 474.1215; 5 bulunan 474.1181.

Örnek 79, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)kinolin-6-karboksamid

10 Metilamin (EtOH içinde %33, 0.75 mL) içindeki Bileşik 19 (0.025 g, 0.053 mmol) süspansiyonu, mikrodalgada 100°C'de 75 dakika ısıtılmıştır, filtre edilebilir olmayan koloidal bir süspansiyon oluşturularak su ile seyreltilmiştir. Bu karışım neredeyse kuruyana kadar konsantre edilmiştir, akabinde su içinde tritüre edilmiştir. Elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve 15 beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (17 mg, %68) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.38 - 4.25 20 (m, 4H), 2.93 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.22 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₇H₂₅N₄O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 469.1870; bulunan 469.1875.

Örnek 80 - N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid hazırlanışı

25

MeOH (8 mL), Etil asetat (6 mL) ve 10 damla glasiyel asetik asit içindeki Örnek 39 (0.097 g, 0.22 mmol) ve Pd/C (1%0, 0.025 g) süspansiyonu, 40°C'de bir gece 1 atm hidrojen altında karıştırılmıştır, EtOAc ile selitten filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (72 mg, %74) 30 sağlamak üzere DCM içinde %10 ila 22 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.01 (s,

- 1H), 9.34 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 4H), 7.50 (dd, $J = 8.5$, 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.34 (br s, 1H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 2H).
- 5 HRMS (ESI⁺): C₂₆H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 444.1718; bulunan 444.1812.

Örnek 81 - N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-propionamidoetoksi)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı

10

- Propiyonil klorid (2.5 µL, 0.029 mmol), kuru DCM (0.75 mL) ve DMF (0.15 mL) içindeki Örnek 89 (0.013 g, 0.026 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2.5 saat karıştırılmıştır, DCM'yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, akabinde su ile seyreltilmiştir, DCM (3x) ile özütlenmiştir,
- 15 MgSO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Heptan eklenmiştir ve kalan DMF'yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir (2x). Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (10 mg, %71) sağlamak üzere DCM içinde %2 ila 3.5 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.57
- 20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.7$, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (br t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5$, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 4H), 3.51 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.99
- 25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₃₁H₃₁N₄O₆ (M + H)⁺ için hesaplanan 555.2238; bulunan 555.2228.

Bileşik 20,³ 6-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on hazırlanışı

- 30 8 mL %25 HBr(aköz) ve 1 mL %50 HBr(aköz) içindeki 6-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-on (0.500 g, 3.10 mmol) solüsyonu, su (1.25 mL) içindeki

sodyum nitrit (0.263 g, 3.82 mmol) solüsyonu damlatılarak eklenmeden önce 0°C'ye soğutulmuştur. Bu reaksiyon karışımı akabinde, %50 HBr(aköz) (2.38 mL) içindeki bakır(I) bromidin (0.458 g, 3.19 mmol) soğutulmuş solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 1 saat karıştırılmıştır, 5 akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır, bir miktar su ile seyreltilmiştir, 4:1 Et₂O:EtOAc (3x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk turuncu yağ olarak başlıktaki bileşiği (444 mg, %64) sağlamak üzere 12:1 PE:EtOAc kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 10 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 2.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.14 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₁₀⁷⁹BrO (M + H)⁺ için hesaplanan 224.9910; bulunan 224.9910.

Bileşik 21, (E)-6-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on oksim hazırlanışı

15 Kuru EtOH (2.5 mL) içindeki hidroksilamin hidroklorid (0.204 g, 2.93 mmol) süspansiyonuna potasyum asetat (0.288 g, 2.93 mmol), akabinde kuru EtOH (2.5 mL) içindeki Bileşik 20 (0.440 g, 1.96 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı reflükste 75 dakika ısıtılmıştır, soğutulmuştur ve konsantre edilmiştir. 20 Kalıntıya su eklenmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği (429 mg, %91) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 2.79 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₁₁⁷⁹BrNO (M + H)⁺ için hesaplanan 240.0018; 25 bulunan 240-0018.

Bileşik 22, tert-bütil 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-karboksilat hazırlanışı

30 Diizobütilalüminyum hidrit (hekzan içinde 1 M) (9.86 mL, 9.86 mmol), 0°C'de kuru DCM (10 mL) içindeki Bileşik 21 (0.263 g, 1.10 mmol) solüsyonuna 10

dakikada damlatılarak eklenmiştir. Birkaç dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 3 gün karıştırılmıştır, 0°C'ye soğutulmuştur, akabinde sodyum florid (1.84 g, 43.8 mmol), akabinde su (0.75 mL) damlatılarak eklenmiştir. 0°C'de 1 saat karıştırılmıştır, akabinde EtOAc ile selitten
5 filtrelenmiştir ve filtrat, soluk sarı yağ olarak ara ürün 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepini sağlamak üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, ayrı bir reaksiyondan elde edilen 45 mg ham materyal ile kombine edilmiştir, içine di-tert-bütül dikarbonat (0.411 g, 1.88 mmol) eklenen kuru DCM (4 mL) içinde çözülmüştür ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır.

10

4-Dimetilaminopiridin (0.015 g, 0.13 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı reflükste 4 saat ısıtılmıştır, soğutulmuştur, DCM ile seyreltilmiştir, 0.5 M HCl (1x), su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, renksiz yağ olarak başlıktaki bileşiği (258 mg, %63)
15 sağlamak üzere PE içinde %5 ila %8 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). LRMS (ESI⁺): 270.01, 272.01 (1:1, dp-¹Bu) ve 226.02, 228.02 (1:1, dp- Boc)

20

Bileşik 23, tert-bütül 7-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-karboksilat hazırlanışı

25 nBuLi (hekzan içinde 1.84 M, 0.313 mL, 0.577 mmol), -78°C'de kuru THF (2.5 mL) içindeki Bileşik 22 (0.171 g, 0.524 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 35 dakika karıştırılmıştır ve katı CO₂ eklenmiştir. Reaksiyon karışımı -78°C'de birkaç dakika karıştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır, 20 dakika karıştırılmıştır ve akabinde su ile
30 söndürülmüştür ve soluk kahverengi katı olarak ara ürün lityum 1-(tert-bütoksikarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-karboksilatı sağlamak

üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Bu ara ürün (0.060 g, 0.20 mmol) ve N,N-diizopropiletilaminin (0.088 mL, 0.50 mmol) bir kısmı kuru DMF (1.5 mL) içinde çözülmüştür. Buna 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilüronyum hekzaflorofosfat (HATU, 0.104 g, 0.272 mmol), akabinde Bileşik 2 (0.043 g, 0.151 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur. Ham materyal, soluk kahverengi amorf katı olarak başlıktaki bileşiği (22 mg, %26) sağlamak üzere DCM içinde %10 ila 14 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.33 (br s, 3H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.52 (br s, 2H), 1.39 (br s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₃₂H₃₆N₃O₆ (M + H)⁺ için hesaplanan 558.2599; bulunan 558.2582.

Örnek 82, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-karboksamid

Trifloroasetik asit (0.50 mL, 6.5 mmol), kuru DCM (0.75 mL) içindeki Bileşik 23 (0.016 g, 0.029 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır ve akabinde konsantre edilmiştir. Az miktarda MeOH, kalıntıyı çözmek amacıyla eklenmiştir, akabinde az miktarda su ve son olarak doymuş NaHCO₃(aköz) eklenmiştir. Elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur. Kalıntı, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (7 mg, %53) sağlamak üzere DCM içinde %14 ila 20 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.33-4.27(m, 4H), 3.07-3.02 (m,

2H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₂₇H₂₈N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 458.2074; bulunan 458.2081.

5 **Bileşik 24, etil 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)amino)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı**

N-Boc-etilendiamin (0.082 mL, 0.52 mmol), kuru THF (1.5 mL) içindeki Bileşik 17 (0.081 g, 0.34 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.120 mL, 0.687 mmol) 10 solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı reflükste 24 saat ısıtılmıştır. Materyal akabinde mikrodalga şişesine transfer edilmiştir ve 100°C'de 2 saat, 110°C'de 8 saat ve akabinde 120°C'de 3 saat ısıtılmıştır. Ek miktarda N-Boc-etilendiamin (0.054 mL, 0.34 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı mikrodalgada 120°C'de 2 saat ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığında 5 gün 15 bekletilmiştir, konsantre edilmiştir, EtOAc ile seyreltilmiştir, su ile yıkanmıştır. Aköz faz, birkaç damla 2 M HCl ile asitleştirilmiştir, akabinde organik fazı yıkamak amacıyla kullanılmıştır. Elde edilen aköz faz tekrar asitleştirilmiştir ve organik fazı yıkamak amacıyla kullanılmıştır. Elde edilen aköz faz, 1 M NaOH ile pH 3-4'e ayarlanmıştır, akabinde organik fazı yıkamak amacıyla kullanılmıştır. 20 Organik faz, tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, beyazımsı amorf katı olarak başlıktaki bileşiği (39 mg, %32) sağlamak üzere PE içinde %28 ila %50 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. HRMS (ESI⁺): C₁₉H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 360.1918; bulunan 360.1924.

25

Bileşik 25, 2-((2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etil)amino)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

NaOH (0.95 M, 0.343 mL, 0.33 mmol), THF (1 mL) içindeki Bileşik 24 (0.039 g, 0.11 mmol) solüsyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (0.25 mL) eklenmiştir. 30 Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır ve daha fazla NaOH

(0.95 M, 0.343 mL, 0.33 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmıştır. Ek bir NaOH (0.95 M, 0.200 mL, 0.19 mmol) alikuoitu eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir ve EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 4'e asitleştirilmiştir (çökelti görülmüştür) ve karışım, DCM (1x), CHCl₃(1x) ve akabinde EtOAc(2x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar, tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve renksiz cam olarak başlıktaki bileşiği (23 mg, %64) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₂N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 332.1605; bulunan 332.1602.

Bileşik 26, tert-bütıl (2-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)kinolin-2-il)amino)etil)karbamat hazırlanışı

Bu, Bileşik 8'in 6-kinolinkarboksilik asit ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 1 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, beyazımsı katı olarak %26 verimde başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %1 ila 5 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. HRMS (ESI⁺): C₃₃H₃₆N₅O₆ (M + H)⁺ için hesaplanan 598.2660; bulunan 598.2660.

Bileşik 27, 2-((2-aminoetil)amino)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı

TFA (0.5 mL), kuru DCM (0.5 mL) içindeki Bileşik 26 (0.010 g, 0.018 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 80 dakika karıştırılmıştır, konsantre edilmiştir, DCM ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃(aköz) (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, DCM (1x), EtOAc (1x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar, tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır. Ayırma hunisinin duvarları üzerindeki yapışkan kalıntı, MeOH içinde çözülmüştür ve MgSO₄ üzerinde kurutulmadan, filtre edilmeden ve beyazımsı katı olarak

başlıktaki bileşiği (7.5 mg, %86) sağlamak üzere konsantre edilmeden önce organik fazlara eklenmiştir. HRMS (ESI⁺): C₂₈H₂₈N₅O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 498.2136; bulunan 498.2124.

5 **Örnek 83, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-propionamidoetil)amino)kinolin-6-karboksamid**

Propiyonil klorid (1.4 µL, 0.017 mmol), kuru DCM (0.5 mL) içindeki Bileşik 27 (0.0075 g, 0.015 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (4.0 µL, 0.023 mmol) 10 solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4.5 saat karıştırılmıştır, konsantre edilmiştir ve kalıntı su içinde tritüre edilmiştir. Elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (3.5 mg, %42) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 15 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₃₁H₃₂N₅O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 20 554.2398; bulunan 554.2386.

Bileşik 28,4 metil indolin-5-karboksilat hazırlanışı

AcOH (5 mL) içindeki metil indol-5-karboksilat (0.500 g, 2.85 mmol) karışımı, 25 tüm katının çözülmesi amacıyla ısıtılmıştır. Solüsyon akabinde buz banyosunda soğutulmuştur ve sodyum siyanoborohidrit (0.538 g, 8.56 mmol), 10 dakikada parçalar halinde eklenmiştir. Ekleme işlemi üzerine donmuş solüsyon bu şekilde karıştırma sağlanması amacıyla bir miktar ısıtılmıştır ve ekleme işlemi esnasında ara sıra soğutulmuştur. Ekleme işleminin tamamlanmasından sonra reaksiyon 30 karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 1 saat karıştırılmıştır. Su (1.5 mL) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, viskoz yağ oluşturmak üzere konsantre

edilmiştir. EtOAc eklenmiştir, doymuş NaHCO₃(aköz) (2x) ile yıkanmıştır. Aköz faz EtOAc (2x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar, tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (344 mg, %68) sağlamak üzere 1:1
 5 PE kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.74 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₁₂NO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 178.0863; bulunan 178.0865.

10 ***Bileşik 29, 1-tert-bütıl 5-metil indolin-1,5-dikarboksilat hazırlanışı***

Di-tert-bütıl dikarbonat (0.489 g, 2.24 mmol), akabinde trietilamin (0.315 mL, 2.24 mmol), kuru DCM (5.8 mL) içindeki Bileşik 28 (0.328 g, 1.85 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 26 saat
 15 karıştırılmıştır, konsantre edilmiştir. Kalıntı, EtOAc içinde çözülmüştür ve su (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (373 mg, %73) sağlamak üzere sıcak EtOH'den rekristalize edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H),
 20 3.88 (s, 3H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 1.57 (br s, 9H). Aynı zamanda kayıp aromatik CH olabilen 7.85 ve 7.50'de merkezlenmiş 2 aşırı derecede geniş ve zayıf tekli mevcut gibi gözükmemektedir. LRMS (ESI⁺): 178.09 (Boc kaybı) ve çok zayıf 278.15

25 ***Bileşik 30, 1-(tert-bütoksikarbonil)indolin-5-karboksilik asit hazırlanışı***

Su (5 mL) içindeki LiOH.H₂O (0.086 g, 2.05 mmol) solüsyonu, THF (5 mL) içindeki Bileşik 29 (0.284 g, 1.02 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 gün karıştırılmıştır, bu noktadan sonra az miktarda
 30 MeOH, reaksiyon karışımının bulanıklığını gidermek amacıyla eklenmiştir. NaOH (1.98 M, 1.03 mL, 2.05 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda

sıcaklığında 23.5 saat karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, akabinde 2 M HCl ile pH 3'e asitleştirilmiştir ve elde edilen katı, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (257 mg, %95) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.56 (br s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (v br s, 1H), 3.95 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H). LRMS (ESI⁺): 164.07 (Boc kaybı).

Örnek 84, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)indolin-5-karboksamid

Trifloroasetik asit (1.56 mL, 20.2 mmol), kuru DCM (2 mL içindeki Örnek 30 (0.074 g, 0.14 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1.5 saat karıştırılmıştır, konsantre edilmiştir, DCM eklenmiştir ve tekrar konsantre edilmiştir. Su, akabinde doymuş NaHCO₃(aköz) kalıntıya eklenmiştir ve karışım tritüre ve sonike edilmiştir ve elde edilen katı, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (47 mg, %78) sağlamak üzere DCM içinde%2 MeOH kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.52 (td, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₅H₂₄N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 430.1761; bulunan 430.1747.

Örnek 85 - tert-bütül ((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-il)metil)(metil)karbammat hazırlanışı

- 5 EtOAc (6 mL) ve EtOH (6 mL) içindeki Bileşik 16 (0.177 g, 0.304 mmol) ve Pd/C (%10, 0.035 g) karışımı, 1 atm H₂ altında 40°C'de 22 saat karıştırılmıştır, akabinde ek Pd/C (%10, 0.035 mg) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 1 atm H₂ altında 45°C'de 18 saat, akabinde 50°C'de 8 saat karıştırılmıştır, EtOAc ile selitten filtrelenmiştir, konsantre edilmiştir ve kalıntı, beyaz amorf katı olarak
- 10 başlıktaki bileşiği (151 mg, %85) sağlamak üzere 3:1 DCM:EtOAc kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.50 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.3
- 15 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.30 (v br s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.98-1.90 (br s, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₃₃H₃₉N₄O₆ (M + H)⁺ için hesaplanan 587.2864; bulunan 587.2897.

Örnek 86 - N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((metilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid hazırlanışı

- 25 TFA (1.5 mL), kuru DCM (2 mL) içindeki Örnek 85 (0.144 g, 0.245 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır, konsantre edilmiştir, DCM eklenmiştir ve tekrar konsantre edilmiştir. Kalıntı, DCM içinde çözülmüştür ve ayırma hunisinin duvarlarına yapışan bir katının oluşmasına neden olunarak doymuş NaHCO₃(aköz) ile yıkanmıştır. Aköz faz, DCM (1x) ile özütlenmiştir. Balona yapışan katı, az
- 30 miktarda MeOH ile çözülmüştür, akabinde DCM eklenmiştir ve bu karışım, su (1x) ile yıkanmıştır. Bu aköz faz, DCM (1x) ile özütlenmiştir ve kombine organik

fazlar kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, birkaç mL MeOH içinde süspanse edilmiştir ve akabinde su ile seyreltilmiştir. Elde edilen katı, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (92 mg, %77) sağlamak üzere kurutulmuştur.

- 5 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.57 (dd, $J = 11.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H).
- 10 HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4(\text{M} + \text{H})^+$ için hesaplanan 487.2340; bulunan 487.2327.

Örnek 87 - N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid

15 **hazırlanışı**

Mel (2 mL CH_3CN içinde 50 μL) solüsyonu yapılmıştır ve bu solüsyondan 113.2 μL , 0°C’de kuru asetonitril (1.5 mL) içindeki Örnek 86 (0.020 g, 0.041 mmol) ve potasyum karbonat (8.5 mg, 0.062 mmol) süspanسیونuna yavaşça eklenmiştir.

- 20 Reaksiyon karışımı 0°C’de 5 dakika karıştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına ılıtılmıştır ve 70 dakika karıştırılmıştır, bu noktada balonun üst duvarlarına yapışan katı, DMF (0.5 mL) ile reaksiyon karışımına durulanmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığında 2.5 saat daha karıştırılmıştır. Ek miktarda Mel solüsyonu (0.020 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 40 dakika daha karıştırılmıştır, su ile
- 25 seyreltilmiştir, DCM (3x) ile özütlenmiştir. Organik faz kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Heptan eklenmiştir ve karışım, kalan DMF’yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir (2x). Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (14 mg, %68) sağlamak üzere DCM içinde %2 ila %4 2 M NH_3 -MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile
- 30 saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.50 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J =$

8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.33 (dd, $J = 11.8, 8.5$ Hz, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): C₂₉H₃₃N₄O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 501.2496; bulunan 501.2496.

Bileşik 31, tert-bütil 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoyl)-3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-karboksilat hazırlanışı

10 Bu, N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6-karboksilik asidin 6-kinolinkarboksilik asit ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 1 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, beyaz katı olarak %95 verimde başlıktaki bileşiği sağlamak üzere PE içinde %44 ila 67 EtOAc, akabinde DCM içinde %3-5 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 3H), 7.57 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). LRMS (ESI⁺): 544.24

20

Örnek 88, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6-karboksamid

25 TFA (2 mL), kuru DCM (3 mL) içindeki Bileşik 31 (0.104 g, 0.191 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1.5 saat karıştırılmıştır, doymuş NaHCO₃(aköz) ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (52 mg, %61) sağlamak üzere kurutulmuştur. Ek materyal (12 mg) filtrattan toplanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18

(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₆H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 444.1918; bulunan 444.1916.

5 **Bileşik 32, 4-((3-iyodofenil)amino)benzoik asit hazırlanışı**

Metansülfonik asit (0.144 mL, 2.22 mmol), kuru dioksan (5.5 mL) içindeki 6-kloronikotinik asit (0.350 g, 2.22 mmol) ve 3-iyodoanilin (0.487 g, 2.22 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Yoğun bir çökelti oluşmuştur. Reaksiyon karışımı reflükste bir gece ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, konsantre edilmiştir, 1 M NaOH ve su ile seyreltilmiştir, DCM (2x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 3-4'e asitleştirilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (647 mg, %86) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.75 (br s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.2, 2.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.7, 1.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H). LRMS (ESI⁺): 340.97.

Bileşik 33, 6-bromo-2-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)kinolin hazırlanışı

Bu, 4-hidroksi-1-metilpiperidinin (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %4-13 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (ap t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.35-5.28 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.40-4.32 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₈⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 321.0597; bulunan 321.0597.

Bileşik 34, 2-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

- Bu, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 33'ün Bileşik 3 ile sübstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.10 (v br s, 1 H), 11.07 (br s, 0.5H), 10.90 (br s, 0.5H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.48-8.43 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 5.57-5.53 (m, 0.5H), 5.46-5.38 (m, 0.5H), 3.36 - 3.13 (m, 4H), 2.78-2.73 (m, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H).
- Not: bu ¹H NMR spektrumu, ~ 1:1 oranında izomerlerin karışımını gösterir; Pikler, 395 K'da birleşir. LRMS (ESI⁺): 287.14.

Bileşik 35, 3-((6-bromokinolin-2-il)oksi)-N,N-dimetilpropan-1-amin hazırlanışı

- Bu, 3-dimetilamino-1-propanolün (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile sübstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, soluk turuncu katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %3-6 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.00 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₈⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 309.0597; bulunan 309.0596.

Bileşik 36, 2-(3-(dimetilamino)propoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

- Bu, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 35'in Bileşik 3 ile sübstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.07 (v br s, 1H), 10.84 (br s, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 4.9

Hz, 6H), 2.27 - 2.18 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₉N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 275.1390; bulunan 275.1393.

Bileşik 37, 6-bromo-2-(3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin hazırlanışı

5

Bu, 1-piperidinpropanolün (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %2.5-6 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.44 (br s, 4H), 2.04 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.64-1.58 (m, 4H), 1.45 (br s, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₂⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 349.0910; bulunan 349.0911.

15 ***Bileşik 38, 2-(3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı***

Bu, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 37'nin Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.05 (v br s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.44 (br d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 6H). HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₃N₂O₃(M + H)⁺ için hesaplanan 315.1703; bulunan 315.1699.

Bileşik 39, 6-bromo-2-(2-metoksietoksi)kinolin hazırlanışı

30 Bu, 2-metoksietanolün (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Reaksiyon karışımı, başlıktaki bileşiğin beyazımsı katı olarak çökmesine neden olunarak su ile seyreltilmiştir ve

saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, COCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.46 (s, 3H). HRMS (ESI^+): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 282.0124; bulunan 282.0130.

5

Bileşik 40, 2-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Bu, soluk pembe katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 39'un Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır.

10 ^1H NMR (500 MHz, COCl_3) δ 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.48 (s, 2H). HRMS (ESI^+): $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 248.0917; bulunan 248.0918.

15 ***Bileşik 41, (S)-6-bromo-2-((1-metilpirolidin-2-il)metoksi)kinolin hazırlanışı***

Bu, (S)-(-)-1-metil-2-pirolidinmetanolün (R)-(-)-1-metil-3-hidroksi-pirolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, soluk turuncu yağ olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde

20 %3-7 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, COCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 10H), 2.51 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.72
25 (m, 3H). HRMS (ESI^+): $\text{C}_{15}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 321.0597; bulunan 321.0585.

Bileşik 42, (S)-2-((1-metilpirolidin-2-il)metoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 41'in Bileşik 3 ile sübstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.09 (v br s, 1H), 11.37 (br s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 19H), 8.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.78 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₉N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 287.1390; bulunan 287.1390.

Bileşik 43, 6-bromo-2-(2-(piperidin-1-il)etoksi)kinolin hazırlanışı

Bu, 4-(2-hidroksietil)piperidinin (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile sübstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %4-5 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (br s, 4H), 1.65-1.68 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 335.0754; bulunan 335.0755.

Bileşik 44, 2-(2-(piperidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 43'ün Bileşik 3 ile sübstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.10 (v br s, 1H), 10.99 (br s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 4H), 3.05-2.96 (m,

2H), 1.88 - 1.64 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₁N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 301.1547; bulunan 301.1535.

Bileşik 45, 2-okso-2H-kromen-6-karboksilik asit hazırlanışı

5

Su (0.65 mL), %62.5 H₂SO₄ (3.05 mL), içine eklenmiştir, akabinde 6-metilkumarin (0.500 g, 3.12 mmol) ve klorobenzen (0.5 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 85°C'ye ısıtılmıştır ve akabinde manganez(IV) oksit (0.800 g, 9.20 mmol) parçalar halinde eklenmiştir, akabinde %62.5 H₂SO₄ (0.4 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 85°C'de 30 dakika karıştırılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, su (2.9 mL), akabinde NH₃(aköz) (%25, 0.85 mL) damlatılarak eklenmiştir. EtOAc (8 mL) eklenmiştir ve aköz katman uzaklaştırılmıştır ve az miktarda EtOAc ile özütlenmiştir ve kombine organik katmanlar, az miktarda su ile yıkanmıştır. Organik faza DMSO (0.3 mL), akabinde %25 NH₃(aköz) (0.2 mL) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 30-40°C'ye ısıtılmıştır ve sodyum klorit (%80, su içinde %25 solüsyon, 1.125 mL, 3.12 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 40°C'de 1 saat karıştırılmıştır, akabinde %25 NH₃(aköz) (0.27 mL) eklenmiştir ve fazlar ayrılmıştır. Aköz katmana MeOH (1.5 mL), HCl (0.1 mL) eklenmiştir ve sodyum sülfid (0.039 g, 3.1 mmol) eklenmeden önce 30°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı 30°C'de 25 dakika karıştırılmıştır ve HCl (0.5 mL) damlatılarak eklenmeden önce 45°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutulmuştur ve elde edilen katı, filtrasyon ile toplanmıştır, su ile yıkanmıştır ve mat turuncu katı olarak başlıktaki bileşiği (25 mg, %4) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.23 (br s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₇O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 191.0339; bulunan 191.0341.

Bileşik 46, 4-(3-((6-bromokinolin-2-il)oksi)propil)morfolin hazırlanışı

Bu, 4-(3-hidroksipropil)morfolinin (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %1.5-3.5 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.49 (br s, 4H), 2.06-1.98 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 351.0703; bulunan 351.0712.

Bileşik 47, 2-(3-morfolinopropoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 46'nın Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.54 (br s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₁N₂O₄(M + H)⁺ için hesaplanan 317.1496; bulunan 317.1501.

Bileşik 48,⁵ 3-(pirolidin-1-il)propan-1-ol hazırlanışı

25

Pirolidin (1.00 mL, 12.0 mmol), 0°C'de kuru THF (3 mL) içindeki potasyum karbonat (1.29 g, 9.35 mmol) ve 3-bromopropanol (0.65 mL, 7.2 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına ılıtılmıştır, bir gece karıştırılmıştır, EtOAc ile seyreltilmiştir, silika pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, renksiz yağ olarak başlıktaki bileşiği (645 mg, %69) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 5.54 (br s,

1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 6H). LRMS (ESI⁺) (M + H)⁺: 130.12

Bileşik 49, 6-bromo-2-(3-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin hazırlanışı

5

Bu, Bileşik 48'in (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %3-3.6 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.56 (br s, 4H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 335.0754; bulunan 335.0749.

15 ***Bileşik 50, 2-(3-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı***

Bu, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 49'un Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (br s, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₁N₂O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 301.1547; bulunan 301.1549.

25

Bileşik 51, tert-bütil (2-((6-bromokinolin-2-il)oksi)etil)karbamat hazırlanışı

Bu, tert-bütil N-(2-hidroksietil)karbamatin (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere PE içinde %20-25 dietil eter gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 367.0652; bulunan 367.0649.

Bileşik 52, 2-(2-((tert-bütoksikarbonil)amino)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Bu, Bileşik 51'in Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi ve 2.2 eşdeğer nBuLi kullanılması yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Çalışmada aköz solüsyon asitleştirildiğinde çökelti oluşmamıştır ve bu nedenle aköz katman, DCM (3x) ile özütlenmiştir ve bu organik faz, MgSO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.06 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.37 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₁N₂O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 333.1445; bulunan 333.1447.

Bileşik 53, 2-(3-floropiperidin-1-il)etanol hazırlanışı

2-Bromoetanol (0.184 mL, 2.60 mmol), kuru asetonitril (5.5 mL) içindeki 3-floropiperidin hidroklorid (0.352 g, 2.52 mmol) ve potasyum karbonat (0.767 g, 5.55 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı reflükste bir gece ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, filtrelenmiştir, konsantre edilmiştir, dietil eter eklenmiştir, 1 M HCl (2x) ile özütlenmiştir. Aköz faz, katı NaOH ile bazik (pH > 12) hale getirilmiştir, akabinde DCM (3x) ile özütlenmiştir. Bu organik faz, K₂CO₃ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği (201 mg, %54) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 4.83 - 4.69 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.02-2.94 (m,

1H), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₇H₁₅FNO (M + H)⁺ için hesaplanan 148.1132; bulunan 148.1138.

5 ***Bileşik 54, 6-bromo-2-(2-(3-floropiperidin-1-il)etoksi)kinolin hazırlanışı***

Bu, Bileşik 53'ün (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, çok soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %1 ila 1.75 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.71 (v br s, 3H), 3.01 (v br s, 3 H), 2.68 (v br s, 3H), 1.92 (v br s, 2H), 1.67 (v br s, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₉⁷⁹BrFN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 353.0659; bulunan 353.0654.

15

Bileşik 55, 2-(2-(3-floropiperidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 54'ün Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.11 (v br s, 1H), 11.75 (br s, 0.3H), 10.47 (br s, 0.7H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.51-8.46 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.90-4.81 (m, 2H), 3.87 - 3.10 (m, 6H), 2.06 - 1.59 (m, 4H). Not: bu, ~ 7:3 oranında izomer karışımıdır. HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₀FN₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 319.1452; bulunan 319.1454.

25

Bileşik 56, metil 2-klorokinolin-6-karboksilat ve Bileşik 57, metil 4-klorokinolin-6-karboksilat hazırlanışı

30 3-Kloroperbenzoik asit (3.20 g, 13.9 mmol), 0°C'de kuru DCM (31 mL) içindeki metil 6-kinolinkarboksilat (2.000 g, 10.68 mmol) solüsyonuna eklenmiştir.

Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına ılıtılmıştır ve bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde DCM ile seyreltilmiştir ve %10 sodyum sülfat (aköz) (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, DCM (1x) ile özütlenmiştir ve kombine organik fazlar, doymuş NaHCO₃(aköz) (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ten rengi katı olarak 6-(metoksikarbonil)kinolin 1-oksit ara ürününü sağlamak üzere konsantre edilmiştir. N-oksit ara ürünü (2.07 g), kuru (DCM) (27 mL) içinde çözölmüştür ve buna fosfor oksiklorid (13.25 mL, 142.0 mmol) yavaşça eklenirken balon su banyosunda soğutulmuştur. Ekleme işleminden sonra su banyosu uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon karışımı bir gece 50°C'ye ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, konsantre edilmiştir, EtOAc ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃ (3x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 1 M NaOH ile bazik hale getirilmiştir, akabinde EtOAc (1x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar, tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, toluen içinde %10 ila 3 PE gradyanı kullanılarak ve akabinde toluen içinde %5 ila 10 EtOAc gradyanına geçilerek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. İlk ayrışan beyazımsı katı olarak Bileşik 56 (458 mg, %20), akabinde soluk sarı katı olarak Bileşik 57'dir (1.146, %51).

Bileşik 56: ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (ap dt, *J* = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₁H₉ClNO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 222.0316; bulunan 222.0321.

Bileşik 57: ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 8.98 (dd, *J* = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

Bileşik 58, metil 2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Kuru dioksan (2.0 mL) içindeki Bileşik 56 (0.084 g, 0.38 mmol), N,N,N'-trimetiletildiamin (0.077g, 0.76 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.13 mL,

0.76 mmol) solüsyonu, mikrodalgada 150°C’de 3 saat ısıtılmıştır, soğutulmuştur, konsantre edilmiştir, EtOAc ile seyreltilmiştir, su (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (90 mg, %83) sağlamak üzere

5 DCM içinde %5 ila 16 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₂N₃O₂ (M + H)⁺

10 için hesaplanan 288.1706; bulunan 288.1710.

Bileşik 59, 2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

15 Aköz NaOH (0.95 M, 1.93 mL, 1.84 mmol) solüsyonu, THF (2.0 mL) içindeki Bileşik 58 (0.088 g, 0.31 mmol) solüsyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (0.5 mL) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir ve EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile ~ pH 3’e asitleştirilmiştir,

20 akabinde kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır (NaCl içerir). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.73 (v br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.43 (br s, 1H), 4.21 (br s, 2H), 2.86 (s, 6H). Diğer sinyallerin, büyük su pikinin altında gizlendiği bilinmelidir. HRMS (ESI⁺): C₁₅H₂₀N₃O₂(M + H)⁺ için hesaplanan 274.1550;

25 bulunan 274.1549.

Bileşik 60, metil 2-(2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Pirolidin (0.082 mL, 0.99 mmol), hidroklorik asit (%32, 0.097 mL, 0.99 mmol) ve

30 formaldehit solüsyonu, (%37, 0.074 mL, 0.99 mmol) solüsyonu dikkatli bir şekilde hazırlanmıştır ve akabinde MeOH (0.5 mL) içindeki metil 2-metilkinolin-

6-karboksilat (0.400 g, 1.99 mmol) sulu karışımına eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde 3 saat 20 dakika 50°C'ye ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir, pH, 2 M HCl ile 3-4'e ayarlanmıştır, EtOAc (2x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M NaOH ile bazık hale getirilmiştir, akabinde
 5 DCM (2x) ile özütlenmiştir. Bu organik faz kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk mor katı olarak başlıktaki bileşiği (166 mg, %59) sağlamak üzere DCM içinde %5 ila 11 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 8.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H),
 10 3.60-3.35 (br m, 4H), 2.99 (br s, 4H), 2.03 (br s, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₁N₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 285.1598; bulunan 285.1599.

Bileşik 61, metil 2-(2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-6-karboksilat hidroklorid
 15 **hazırlanışı**

LiOH (0.99 M, 0.245 mL, 0.24 mmol), THF (1.5 mL) içindeki Bileşik 60 (0.034 g, 0.12 mmol) solüsyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (0.3 mL) eklenmiştir. Çökelti gözlenmiştir ve bu nedenle ek su (0.20 mL) eklenmiştir ve reaksiyon
 20 karışımı oda sıcaklığında 23.5 saat karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 3'e asitleştirilmiştir ve akabinde saflaştırma yapılmadan kullanılan beyaz katı (LiCl içerir) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir. HRMS (ESI⁺):
 25 C₁₆H₁₉N₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 271.1441; bulunan 271.1442.

Bileşik 62,^{6,7} 2-(azetidin-1-il)etanol hazırlanışı

Trietilamin (0.271 mL, 1.93 mmol), kuru DCM (3.6 mL) içindeki azetidin (0.118 mL, 1.75 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, asetoksiasetil klorid (0.188 mL, 1.75 mmol) damlatılarak yavaşça eklenmeden önce oda

sıcaklığında 30 dakika karıştırılırken balon su banyosunda soğutulmuştur. Ekleme işlemi esnasında çökelti oluşmuştur. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, filtrelenmiştir ve filtrat, su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve çok soluk sarı yağ olarak ara ürün 3 2-(azetidin-1-il)-
5 2-oksoetil asetatı vererek konsantre edilmiştir. Kuru THF (2.9 mL) içindeki bu ara ürünün (0.275 g, 1.75 mmol) solüsyonu, 0°C 'de 5 dakikada LiAlH_4 (THF içinde 1 M, 1.925 mL, 1.925 mmol) içine damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına ıltulmuştur ve 1 saat 40 dakika karıştırılmıştır, akabinde su (73 uL) damlatılarak eklenirken reaksiyon balonu su banyosunda
10 soğutulmuştur, akabinde %10 NaOH(aköz) (73 uL) ve 4-5 mL Et_2O eklenmiştir ve karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Su (219 uL) eklenmiştir ve karışım, Et_2O ile selitten filtrelenmiştir ve filtrat, renksiz yağ olarak başlıktaki bileşiği (135 mg, %76) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 4.32 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.29 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.37 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.92 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H). HRMS (ESI^+): $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 102.0913; bulunan 102.0912.

Bileşik 63, 2-(2-(azetidin-1-il)etoksi)-6-bromokinolin hazırlanışı

20 Bu, Bileşik 62'nin (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, çok soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %2 ila 6 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, COCl_2) δ 7.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.70 - 7.64
25 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 3.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.87 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.13 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H). HRMS (ESI^+): $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 307.0440; bulunan 307.0438.

Bileşik 64, 2-(2-(azetidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 63'ün Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.12 (v br s, 1H), 11.20 (br s, 1H), 8.59 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*= 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₇N₂O₃(M + H)⁺ için hesaplanan 273.1234; bulunan 273.1236.

Bileşik 65,⁸ 2-(2-metilpirolidin-1-il)etanol hazırlanışı

2-Bromoetanol (0.255 mL, 3.59 mmol), kuru asetonitril (6.2 mL) içindeki 2-metilpirolidin (0.360 mL, 3.52 mmol) ve potasyum karbonat (0.536 g, 3.88 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde bir gece reflükse ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, katıları uzaklaştırmak üzere filtrelenmiştir ve filtrat konsantre edilmiştir. Buna Et₂O eklenmiştir, 1 M HCl (2x) ile özütlenmiştir. Aköz faz, katı NaOH ile bazik (pH > 12) hale getirilmiştir, akabinde DCM (3x) ile özütlenmiştir. Bu organik faz, K₂CO₃ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği (351 mg, %77) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 3.64 (td, *J*= 10.2, 3.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.15 (ddd, *J*= 9.1, 8.0, 3.1 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J*= 12.2, 9.9, 5.1 Hz, 1H), 2.81 (br s, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.27 (dt, *J*= 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.15 (q, *J*= 8.8 Hz, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.40 (dddd, *J*= 12.4, 10.2, 8.3, 6.1 Hz, 1H), 1.08 (d, *J*= 6.1 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₇H₁₆NO (M + H)⁺ için hesaplanan 130.1226; bulunan 130.1229.

Bileşik 66, 6-bromo-2-(2-(2-metilpirolidin-1-il)etoksi)kinolin hazırlanışı

Bu, Bileşik 65'in (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, çok soluk turuncu katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %3 ila 8 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 2.57 (dt, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.30 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 335.0754; bulunan 335.0753.

Bileşik 67, 2-(2-(2-metilpirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 66'nın Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.10 (br s, 1H), 10.99 (br s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.47 (br s, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LRMS (ESI⁺) (M + H)⁺: 301.29.

Bileşik 68, 2-(2-(dimetilamino)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

N,N-Dimetiletanolamin (0.102 mL, 1.02 mmol), kuru dioksan (1.75 mL) içindeki NaH (%60, 0.041 g, 1.02 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, Bileşik 17 (0.060 g, 0.26 mmol) eklenmeden önce oda sıcaklığında 35 dakika karıştırılmıştır ve reaksiyon karışımı 1 saat 35 dakika 60°C'ye ısıtılmıştır, bu

sürede yoğun karışımın karışmasına yardımcı olmak amacıyla ek dioksan (2.0 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde 4 saat 80°C'ye ve akabinde oda sıcaklığında bir gece ısıtılmıştır, su ile seyreltilmiştir, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 3'e asitleştirilmiştir ve akabinde beyaz katı (NaCl içerir) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.83 (br s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₇N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 261.1234; bulunan 261.1235.

10

Bileşik 69, 6-bromo-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin hazırlanışı

Bu, 4-(2-hidroksietil)pirolidin (R)-(-)-1-metil-3-hidroksi-pirolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, çok soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %3 ila 6 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₈⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 321.0597; bulunan 321.0587.

20

Bileşik 70, 2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 69'un Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.12 (v br s, 1H), 11.22 (br s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₉N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 287.1390; bulunan 287.1380.

30

Bileşik 71, metil 2-(metil(2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Kuru dioksan (2.0 mL) içindeki Bileşik 56 (0.103 g, 0.464 mmol), metil[2-
 5 (pirolidin-1-il)etil]amin (0.119 g, 0.928 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.16 mL, 0.93 mmol) solüsyonu, mikrodalgada 150°C'de 2.5 saat ısıtılmıştır, soğutulmuştur, EtOAc ile seyreltilmiştir, su (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı-kahverengi katı olarak başlıktaki bileşiği (130 mg, %89) sağlamak
 10 üzere DCM içinde %5 ila 13 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.08 (brs, 4H). Geri kalan protonlar, doğru bir şekilde entegre edilemeyen yaklaşık 3.75-2.75
 15 ppm'den aşırı derecede geniş bir tümsek olarak görülmüştür. HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₄N₃O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 314.1863; bulunan 314.1864.

Bileşik 72, 2-(metil(2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

20 NaOH (0.99 M, 2.40 mL, 2.37 mmol), THF (4.0 mL) içindeki Bileşik 71 (0.124 g, 0.396 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (1.25 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2
 25 M HCl ile pH 3'e asitleştirilmiştir, akabinde beyazımsı katı (NaCl içerir) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.09, (v br s, 1H), 11.15 (v br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.44 (v br s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 3.88 (br s, 4H), 3.56 (br s, 2H), 3.47 (br s, 3H), 3.12 (br s, 2H), 2.11 - 1.76 (br m, 4H). HRMS (ESI⁺):
 30 C₁₇H₂₂N₃O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 300.1706; bulunan 300.1705.

Bileşik 73, (R)-2-(3-hidroksipirolidin-1-il)etil asetat hazırlanışı

2-Bromoetil asetat (1.535 mL, 13.54 mmol), kuru asetonitril (35 mL) içindeki (R)-3-hidroksipirolidin HCl (1.568 g, 12.31 mmol) ve potasyum karbonat (5.10 g, 36.9 mmol) karışımına damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon karışımı reflükste 6.5 saat ısıtılmıştır, soğutulmuştur, filterelenmiştir (EtOAc ile iyice yıkanmıştır) ve filtrat konsantre edilmiştir, DCM ile seyreltilmiştir ve su (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, DCM (3x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve renksiz yağ olarak başlıktaki bileşiği (1.364 g, %64) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.36-4.32 (m, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.93 (td, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 3H), 2.59 (dd, *J* = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 2.36 (td, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 2.18 (dddd, *J* = 13.9, 8.7, 7.1, 5.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): C₈H₁₆NO₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 174.1125; bulunan 174.1128.

15

Bileşik 74, (S)-2-(3-floropirolidin-1-il)etil asetat hazırlanışı

N,N-Dietilaminosülfür triflorid (2.58 mL, 19.5 mmol), -78°C'de kuru DCM (35 mL) içindeki Bileşik 73 (1.35 g, 7.81 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Ekleme işleminin tamamlanması üzerine reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ılıtılmıştır ve 3 saat karıştırılmıştır, akabinde -5 ila -10°C'ye soğutulmuştur ve MeOH ile söndürülmüştür, doymuş NaHCO₃(aköz) (2x) ile yıkanmıştır. pH >10 sağlamak amacıyla aköz faza 1 M NaOH eklenmiştir, akabinde DCM (3x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi yağ olarak başlıktaki bileşiği (418 mg, %31) sağlamak üzere DCM içinde %1 ila 4 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₂) δ 5.17 (dddt, *J* = 55.6, 6.6, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.95 - 2.72 (m, 5H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 2H), 2.07 (3H, s). HRMS (ESI⁺): C₈H₁₅FNO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 176.1081; bulunan 176.1084.

30

Bileşik 75, (S)-2-(3-floropirolidin-1-il)etanol hazırlanışı

Katalitik miktarda NaOMe (solüsyonu bazik hale getirmek için yeterlidir), kuru MeOH (15 mL) içindeki Bileşik 74 (0.416 g, 2.37 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır ve kalıntı, DCM içinde çözölmüştür, doymuş NaHCO₃(aköz) (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, DCM (3x) ile özütlenmiştir. Organik fazlar kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve koyu kahverengi yağ olarak başlıktaki bileşiği (190 mg, %60) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 5.25 - 5.10 (m, 1H), 3.64 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.80 (ddd, *J* = 30.4, 11.6, 5.0 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 6.1, 4.8 Hz, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.22 - 1.99 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₆H₁₃FNO (M + H)⁺ için hesaplanan 134.0976; bulunan 134.0974.

Bileşik 76, (S)-6-bromo-2-(2-(3-floropirolidin-1-il)etoksi)kinolin hazırlanışı

Bu, Bileşik 75'in (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %1 ila 2 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.19 (dddt, *J* = 55.6, 6.6, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 3.04 - 2.87 (m, 5H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₇⁷⁹BrFN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 339.0503; bulunan 339.0500.

Bileşik 77, (S)-2-(2-(3-floropirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 76'nın Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.12 (br s, 1H), 11.79 (br s, 0.5H), 11.44 (br s, 0.5H), 8.59

(s, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.56 - 5.36 (m, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 2H), 4.04 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 3H), 3.62-3.35 (m, 2H), 2.40 - 2.06 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₈FN₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 305.1296; bulunan 305.1296.

5

Bileşik 78, 4-(2-((6-bromokinolin-2-il)oksi)etil)morfolin hazırlanışı

Bu, 4-(2-hidroksietil)morfolinin (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Su eklendikten sonra ürün soluk pembe katı olarak çökmüştür ve filtrasyon ile izole edilmiştir ve sonraki adımda saflaştırılmadan kullanılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 2.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₈⁷⁹BrN₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 337.0546; bulunan 337.0544.

15

Bileşik 79, 2-(2-morfolinoetoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 78'in Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.87 (br s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 2H), 3.99 - 3.85 (m, 4H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₉N₂O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 303.1339; bulunan 303.1340.

25

Bileşik 80, metil 2-(pirolidin- 1-ilmetil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Pirolidin (0.144 mL, 1.74 mmol), kuru DCM (5.0 mL) içindeki Bileşik 13 (0.25 g, 1.16 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, NaBH(OAc)₃ (0.369 g,

30

1.74 mmol) eklenmeden önce oda sıcaklığında 6 saat karıştırılmıştır ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, DCM ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃(aköz) (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, DCM (1x) ile özütlenmiştir. Organik faz kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi katı olarak başlıktaki bileşiği (225 mg, %72) sağlamak üzere DCM içinde %2 ila 5 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (v br s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.83 (v br s, 4H), 1.94 (br s, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₉N₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 271.1441; bulunan 271.1444.

Bileşik 81, 2-(pirolidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

NaOH (1.018 M, 2.29 mL, 2.33 mmol), THF (3.0 mL) içindeki Bileşik 80 (0.210 g, 0.777 mmol) solüsyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (1.0 mL) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır ve 23 saat 35°C'ye ısıtılmıştır, soğutulmuştur, THF ve MeOH'yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir. Geri kalan aköz faz, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır, 2 M HCl ile pH 3'e asitleştirilmiştir. Filtrelenen ve atılan bir çökelti oluşmuştur. Filtrat akabinde, kahverengi katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir. HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₇N₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 257.1284; bulunan 257.1284.

Bileşik 82, metil 4-metoksikinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Sodyum metoksit (0.195 g, 3.61 mmol), kuru MeOH (5.0 mL) içindeki Bileşik 57 (0.200 g, 0.902 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı reflükte 19 saat ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur ve akabinde dioksan (2.26 mL, 9.02 mmol) içindeki 4 M HCl eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 6 saat 70°C'ye ısıtılmıştır, soğutulmuştur, konsantre edilmiştir, EtOAc ile seyreltilmiştir ve

doymuş NaHCO₃(aköz) (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz EtOAc (1x) ile
 özütlenmiştir. Organik fazlar tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur
 (MgSO₄), filtrelenmiştir ve beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (186 mg,
 %95) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.97
 5 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.83 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H),
 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).
 HRMS (ESI⁺): C₁₂H₁₂NO₃(M + H)⁺ için hesaplanan 218.0812; bulunan 218.0818.

Bileşik 83, 4-metoksikinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

10

LiOH (0.97 M, 1.424 mL, 1.381 mmol), THF (2.0 mL) ve MeOH (0.40 mL)
 içindeki Bileşik 82 (0.050 g, 0.23 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon
 karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, organik solventleri
 uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir ve EtOAc (1x) ile
 15 yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile ~ pH 2'ye asitleştirilmiştir, akabinde soluk
 kahverengi higroskopik katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere kuruyana
 kadar konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, *J* = 6.4 Hz,
 1H), 8.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz,
 1H), 7.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₁H₁₀NO₃ (M + H)⁺
 20 için hesaplanan 204.0655; bulunan 204.0658.

Bileşik 84, 2-(pirolidin-1-il)propan-1-ol hazırlanışı

Kuru toluen (5.4 mL) içindeki DL-alaninol (0.500 g, 6.66 mmol), 1,4-
 25 dibromobütan (1.51 g, 6.99 mmol), sodyum bikarbonat (1.23 g, 14.6 mmol) ve 3
 Å moleküler elek (toz halinde) karışımı, reflükte 22.5 saat ısıtılmıştır, oda
 sıcaklığına soğutulmuştur ve katıları uzaklaştırmak üzere filtrelenmiştir. Filtrat
 konsantre edilmiştir, tekrar DCM içinde çözülmüştür, 1 M NaOH (1x) ile
 yıkanmıştır. Aköz faz DCM (2x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar
 30 kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu saf olmayan
 materyal, 0.5 M HCl içinde çözülmüştür ve DCM (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 1

M NaOH ile bazik (pH > 12) hale getirilmiştir, akabinde DCM (6x) ile özütlenmiştir. Bu organik faz kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği (417 mg, %48) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.60 (dd, *J* = 10.4, 4.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₇H₁₆NO (M + H)⁺ için hesaplanan 130.1226; bulunan 130.1228.

Bileşik 85, 6-bromo-2-(2-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin hazırlanışı

10

Bu, Bileşik 84'ün (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %3 ila 15 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 5H), 1.84-1.79 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 335.0754; bulunan 335.0750.

20

Bileşik 86, 2-(2-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 85'in Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.12 (v br s, 1H), 11.32 (br s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.04 - 1.83 (m, 4H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₁N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 301.1547; bulunan 301.1546.

30

Bileşik 87, etil 2-(2-(dimetilamino)etil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Me₂NH.HCl (0.190 g) ve formaldehit solüsyonu (%37, 0.175 mL) solüsyonu hazırlanmıştır. Bundan 68 uL, etil 2-metilkinolin-6-karboksilat (0.200 g, 0.929 mmol) içine eklenmiştir, akabinde karışımın karışmasına olanak sağlamak amacıyla minimum miktarda MeOH (<0.1 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde 110 dakika 50°C'ye ve 2 saat oda sıcaklığında ısıtılmıştır, su ile seyreltilmiştir ve dietil eter (2x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 1 M NaOH ile bazik hale getirilmiştir, akabinde EtOAc (2x) ile özütlenmiştir. Bu organik faz, tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, çok soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği (39 mg, %31) sağlamak üzere MeOH içinde %1 2 M NH₃ içeren DCM içinde %1 ila 4.5 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₁N₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 273.1598; bulunan 273.1597.

20 Bileşik 88, 2-(2-(dimetilamino)etil)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

LiOH (1.984 M, 0.108 mL, 0.215 mmol), THF (2.0 mL) ve MeOH (1.0 mL) içindeki Bileşik 87 (0.039 g, 0.14 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmıştır. Ek LiOH (1.984 M, 0.108 mL, 0.215 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmıştır, akabinde su (1 mL) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 24 saat daha karıştırılmıştır. NaOH (3.0 M, 0.048 mL) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, ek NaOH (3.0 M, 0.010 mL) eklenmeden önce oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmıştır ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5.5 saat karıştırılmıştır, organik solventi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir,

EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 3'e asitleştirilmiştir, akabinde soluk sarı katı (LiCl ve NaCl içerir) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere konsantre edilmiştir ve saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₇N₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 245.1284; bulunan 245.1282.

5

Bileşik 89, 6-(etoksikarbonil)-2-metilkinolin 1-oksit hazırlanışı

3-Kloroperbenzoik asit (0.695 g, 3.02 mmol), 0°C'de kuru DCM (7 mL) içindeki etil 2-metilkinolin-6-karboksilat (0.500 g, 2.323 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır, bir gece karıştırılmıştır, %10 sodyum sülfid (1x), doymuş NaHCO₃ (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği (463 mg, %86) sağlamak üzere PE içinde %80 ila 100 EtOAc ve akabinde EtOAc içinde %0 ila 10 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₄NO₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 232.0976; bulunan 232.0976.

20

Bileşik 90, etil 2-((tosiloksi)metil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

0°C'de kuru asetonitril (10 mL) içindeki Bileşik 89 (0.274 g, 1.18 mmol) solüsyonuna K₂CO₃ (0.246 g, 1.78 mmol), akabinde p-toluensülfonil klorid (0.271 g, 1.42 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 5 saat 45 dakika karıştırılmıştır, doymuş NaHCO₃ ile seyreltilmiştir, EtOAc (2x) ile özütlenmiştir. Organik faz su (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, turuncu katı olarak başlıktaki bileşiği (186 mg, %41) sağlamak üzere PE içinde %14 ila 28 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.8

30

Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₁H₂₀NO₅S (M + H)⁺ için hesaplanan 386.1057; bulunan 386.1071.

5

Bileşik 91, etil 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

1-Metilpiperazin (0.058 mL, 0.52 mmol), kuru THF (1.5 mL) içindeki Bileşik 90 (0.080 g, 0.21 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı reflükste 1 saat
10 45 dakika, akabinde oda sıcaklığında 2 saat ısıtılmıştır, konsantre edilmiştir, EtOAc eklenmiştir, su (1x), NaHCO₃ (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz EtOAc (1x) ile özütlenmiştir ve kombine organik fazlar kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği (64 mg, %98) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.61 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₄N₃O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 314.1863; bulunan 314.1871.

20 ***Bileşik 92, 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksilik asit dihidroklorid hazırlanışı***

NaOH (0.82 M, 0.735 mL, 0.60 mmol), THF (1.0 mL) içindeki Bileşik 91 (0.063 g, 0.20 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Akabinde MeOH (0.25 mL) eklenmiştir
25 ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 2-3'e asitleştirilmiştir, akabinde açık kahverengi katı olarak başlıktaki bileşiği (NaCl içerir) sağlamak üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.33 (v br s, 1H),
30 11.77 (br s, 1H), 8.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.53 (br s,

2H), 3.83 - 3.45 (br m, 8H), 2.80 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₀N₃O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 286.1550; bulunan 286.1553.

Bileşik 93, metil 6-(tiyazol-4-ilmetoksi)nikotinat hazırlanışı

5

4-(Hidroksimetil)-1,3-tiyazol (0.187 mL, 2.17 mmol), 0°C'de kuru THF (6 mL) içindeki NaH (%60, 0.054 g, 2.3 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Birkaç dakika sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır, metil 6-kloropiridin-3-karboksilat (0.339 g, 1.97 mmol) eklenmeden önce 20 dakika karıştırılmıştır ve
10 reaksiyon karışımı reflükste 4.5 saat ısıtılmıştır, soğutulmuştur, konsantre edilmiştir, su ve doymuş NaHCO₃ eklenmiştir. Karışım DCM (3x) ile özütlenmiştir. Organik faz kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (106 mg, %22) sağlamak üzere PE içinde %20 ila 25 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon
15 kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.87-8.84 (m, 2H), 8.18 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₁H₁₁N₂O₃S (M + H)⁺ için hesaplanan 251.0485; bulunan 251.0487.

20 ***Bileşik 94, 6-(tiyazol-4-ilmetoksi)nikotinik asit hazırlanışı***

LiOH (1.42 M, 0.580 mL, 0.823 mmol), THF (2.5 mL) içindeki Bileşik 93 (0.103 g, 0.412 mmol) solüsyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (0.8 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, organik solventleri
25 uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz 2 M HCl ile pH 2-3'e asitleştirilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (85 mg, %87) sağlamak üzere su ile yıkanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.08 (br s, 1H), 9.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.7, 2.4
30 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₉N₂O₃S (M + H)⁺ için hesaplanan 237.0328; bulunan 237.0329.

Bileşik 95, etil 2-((dimetilamino)metil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Dimetilamin (THF içinde 2.0 M, 1 mL, 2.0 mmol) içindeki Bileşik 90 (0.062 g, 0.16 mmol) solüsyonu, mikrodalgada 60°C’de 1 saat ısıtılmıştır, soğutulmuştur, 5 konsantre edilmiştir, EtOAc ile seyreltilmiştir, su (1x), NaHCO₃ (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, EtOAc (1x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve turuncu yağ olarak başlıktaki bileşiği (42 mg, %100) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 10 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Bileşik 96, 2-((dimetilamino)metil)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

15 NaOH (1.04 M, 0.304 mL, 0.317 mmol), THF (1 mL) ve MeOH (0.3 mL) içindeki Bileşik 95 (0.041 g, 0.16 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır ve akabinde su (0.5 mL) ve NaOH (1.15 M, 0.276 mL, 0.317 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda 20 sıcaklığında 48 saat karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M ile pH 3’e asitleştirilmiştir ve akabinde soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği (NaCl içerir) sağlamak üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 25 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.42 (br s, 2H), 2.70 (s, 6H).

Bileşik 97, 2-(4,4-difloropiperidin-1-il)etanol hazırlanışı

30 2-Bromoetanol (0.164 mL, 2.31 mmol), kuru asetonitril (5 mL) içindeki 4,4-difloropiperidin hidroklorid (0.354 g, 2.25 mmol) ve potasyum karbonat (0.683 g,

4.94 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı reflükste bir gece ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, filtrelenmiştir ve filtrat konsantre edilmiştir. Dietil eter eklenmiştir, 1 M HCl (2x) ile özütlenmiştir. Aköz faz, katı NaOH ile bazik (pH > 12) hale getirilmiştir, akabinde DCM (3x) ile özütlenmiştir.

- 5 Bu organik faz, K₂CO₃ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve renksiz yağ olarak başlıktaki bileşiği (216 mg, %58) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (br t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.92 (br s, 4H), 2.82 (br s, 2H), 2.23 (br s, 4H). HRMS (ESI⁺): C₇H₁₄F₂NO (M + H)⁺ için hesaplanan 166.1038; bulunan 166.1041.

10

Bileşik 98, 6-bromo-2-(2-(4,4-difloropiperidin-1-il)etoksi)kinolin hazırlanışı

Bu, Bileşik 97'nin (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %5 ila 9 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 2.91 (br s, 2H), 2.73 (br s, 4H), 2.04 (br s, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₈⁷⁹BrF₂N₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 371.0565; bulunan 371.0563.

20

Bileşik 99, 2-(2-(4,4-difloropiperidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

- 25 Bu, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 98'in Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.09 (br s, 1H), 11.93, (br s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.71 (br s, 2H), 3.63 (br s, 2H), 2.78 (br s, 4H), 2.10 (br s, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₁₉F₂N₂O₃(M + H)⁺ için hesaplanan 337.1358; bulunan 337.1356.

30

Bileşik 100,9 1-(pirolidin-1-il)propan-2-ol hazırlanışı

Pirolidin (0.517 mL, 6.20 mmol), 0°C'de su (2.0 mL) içindeki propilen oksit (0.361 mL, 5.17 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta
 5 birkaç dakika karıştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır, bir gece karıştırılmıştır, bir miktar su ile seyreltilmiştir, EtOAc (2x) ile özütlenmiştir. Organik faz kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve renksiz yağ olarak başlıktaki bileşiği (478 mg, %72) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.83-3.75 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 11.9,
 10 10.5 Hz, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.24 (dd, *J* = 12.0, 2.9 Hz, 1H), 1.80-1.73 (m, 4H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

Bileşik 101, 6-bromo-2-((1-(pirolidin-1-il)propan-2-il)oksi)kinolin hazırlanışı

15 Bu, Bileşik 100'ün (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham materyal, soluk sarı yağ olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %3 ila 13 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H),
 20 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.67 - 5.60 (m, 1H), 2.85 (dd, *J* = 12.6, 7.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 2.65-2.57 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 335.0754; bulunan 335.0752.

25 Bileşik 102, 2-((1-(pirolidin-1-il)propan-2-il)oksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Bileşik 101'in Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR
 30 (500 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz,

1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 4H), 3.15 (br s, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.89 (br s, 2H), 1.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₁N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 301.1547; bulunan 301.1543.

5 **Örnek 89 - 2-(2-aminoetoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı**

Trifloroasetik asit (0.75 mL), kuru DCM (0.75 mL) içindeki Örnek 21 (0.039 g, 0.065 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 75
10 dakika karıştırılmıştır, konsantre edilmiştir, DCM eklenmiştir ve tekrar konsantre edilmiştir. Az miktarda MeOH ile seyreltilmiştir, akabinde yarı doymuş NaHCO₃ yavaşça eklenmiştir. Elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır. Ham materyal, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (22 mg, %68) sağlamak üzere DCM içinde %10 MeOH, akabinde %5 ila 9 2 M NH₃/MeOH
15 gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 2H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H),
20 4.33-4.28 (m, 4H), 2.99 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H). LRMS (ESI⁺): 499.26

Bileşik 103, metil 4-(piridin-2-ilmetoksi)benzoat hazırlanışı

Kuru DMF (5.0 mL) içindeki metil 4-hidroksibenzoat (0.200 g, 1.315 mmol), 2-
25 (bromometil)piridin hidrobromid (0.366 g, 1.45 mmol) ve potasyum karbonat (0.545 g, 3.94 mmol) karışımı, 2.5 saat kademeli olarak 60°C'ye ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (299 mg, %94) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ
30 8.61 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.74 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H),

5.27 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₃NO₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 244.0968; bulunan 244.0965.

Bileşik 104, 4-(piridin-2-ilmetoksi)benzoik asit hazırlanışı

5

LiOH (1.345 M, 1.803 mL, 2.425 mmol), THF (6.0 mL) içindeki Bileşik 103 (0.295 g, 1.21 mmol) solüsyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (3.0 mL) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 gün karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır.

10 Aköz faz, 2 M HCl ile pH 3'e asitleştirilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (244 mg, %88) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.66 (br s, 1H), 8.59 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (ddd, *J* = 7.7, 4.8, 1.1 Hz, 1H),
15 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₂NO₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 230.0812; bulunan 230.0811.

Bileşik 105, metil 4-(tiyazol-5-ilmetoksi)benzoat hazırlanışı

20 Diizopropil azodikarboksilat (0.531 mL, 2.56 mmol), 0°C'de kuru THF (5.5 mL) içindeki metil 4-hidroksibenzoat (0.300 g, 1.97 mmol), 5-(hidroksimetil)-1,3-tiyazol (0.172 mL, 1.97 mmol) ve trifenilfosfin (0.672 g, 2.56 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır, bir gece karıştırılmıştır, konsantre edilmiştir, EtOAc ile seyreltilmiştir, 1 M NaOH
25 (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (436 mg, %89) sağlamak üzere PE içinde %28 ila 40 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.95 - 7.94 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.35
30 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₂H₁₂NO₃S (M + H)⁺ için hesaplanan 250.0532; bulunan 250.0533.

Bileşik 106, 4-(tiyazol-5-ilmetoksi)benzoik asit hazırlanışı

LiOH (1.345 M, 2.51 mL, 3.38 mmol), THF (8.0 mL) içindeki Bileşik 105 (0.421 g, 1.69 mmol) solüsyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (2.5 mL) eklenmiştir ve
 5 reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 22 saat karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, bir miktar su ile seyreltilmiştir ve EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 2'ye asitleştirilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (335 mg, %84) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR
 10 (500 MHz, DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₁H₁₀NO₃S (M + H)⁺ için hesaplanan 236.0376; bulunan 236.0375.

Bileşik 107, metil 2-kloro-4-metoksikinolin-6-karboksilat hazırlanışı

15 mCPBA (0.185 g, 0.802 mmol), 0°C'de kuru DCM (2.0 mL) içindeki Bileşik 82 (0.134 g, 0.617 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 20 saat karıştırılmıştır, DCM ile seyreltilmiştir, %10 sodyum sülfite (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, DCM (1x) ile özütlenmiştir. Organik
 20 fazlar, NaHCO₃ (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve sarı katı olarak 4-metoksi-6-(metoksikarbonil)kinolin 1-oksit ara ürününü sağlamak üzere konsantre edilmiştir. N-oksit ara ürünü, kuru DCM (2.0 mL) içinde çözülmüştür ve buna fosfor oksiklorid (0.765 mL, 8.20 mmol) yavaşça eklenirken balon bir buz banyosunda soğutulmuştur (ekzoterm). Reaksiyon
 25 karışımı akabinde, ek POCl₃ (0.29 mL, 3.1 mmol) eklenmeden ve reaksiyon karışımı 18 saat 50°C'ye ısıtılmadan, oda sıcaklığına soğutulmadan, EtOAc ile seyreltilmeden, NaHCO₃ (3x) ile yıkanmadan önce 17 saat 50°C'ye ve akabinde 55°C'de 6 saat ısıtılmıştır. Aköz faz, 1 M NaOH ile bazik hale getirilmiştir, akabinde EtOAc (1x) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar tuzlu su (1x) ile
 30 yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (99 mg, %64) sağlamak üzere PE

içinde %11 ila 17 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₂H₁₁³¹ClNO₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 252.0422; 5 bulunan 252.0428.

Bileşik 108, 4-metoksi-2-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

NaH (mineral yağ içinde %60, 0.014 g, 0.60 mmol), 0°C’de 2-metoksietanol (0.75 ml, 9.5 mmol) içine eklenmiştir. Reaksiyon karışımı Bileşik 107 (0.050 g, 0.20 mmol) eklenmeden önce 0°C’de birkaç dakika, akabinde oda sıcaklığında 20-25 dakika karıştırılmıştır. Elde edilen süspansiyon akabinde 24 saat 70°C’ye ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir, 2 M HCl ile pH 3’e asitleştirilmiştir. Elde edilen katı filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile 15 yıkanmıştır ve kurutulmuştur. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (16 mg, %29) sağlamak üzere DCM içinde %2 ila 5 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 3.47 (s, 3H). 20 HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₆NO₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 278.1023; bulunan 278.1024.

Bileşik 109, 6-karboksikinolin 1-oksit hazırlanışı

NaOH (0.92 M, 1.605 mL, 1.48 mmol), THF (3 mL) içindeki 6- 25 (metoksikarbonil)kinolin 1-oksit (0.1 g, 0.492 mmol, Bileşikler 56 ve 57 için açıklanan şekilde sentezlenmiştir) solüsyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (0.5 mL) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir, EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 2-3’e asitleştirilmiştir ve 30 elde edilen katı, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (79 mg, %85) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR

(500 MHz, DMSO) δ 13.53 (br s, 1H), 8.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 6.2, 0.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₈NO₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 190.0499; bulunan 190.0506.

5

Bileşik 110, metil 4-siyanokinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Kuru DMF (2.3 mL) içindeki Bileşik 57 (0.200 g, 0.902 mmol), Zn(CN)₂ (0.212 g, 1.80 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (0.104 g, 0.0900 mmol) karışımı mikrodalga reaktörde 30 dakika 160°C'ye ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, EtOAc ile seyreltilmiştir, selitten filtrelenmiştir, ayrıca toluen ile seyreltilmiştir, su (2x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Heptan eklenmiştir ve kalan DMF'yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir (2x). Ham materyal, ayrı bir reaksiyondan (0.23 mmol ölçeği) gelen ham ile kombine edilmiştir ve beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği (213 mg, %89) sağlamak üzere PE içinde %22 ila 25 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₂H₉N₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 213.0658; bulunan 213.0663.

20

Bileşik 111, 4-siyanokinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

LiOH (0.93 M), 2.05 ml, 1.91 mmol) solüsyonu, THF (7 mL) içindeki Bileşik 110 (0.207 g, 0.975 mmol) solüsyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (3 mL) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Ek LiOH (0.769M, 2.7 ml, 2.1 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir ve EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 2-3'e asitleştirilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur. Ham materyal, sıcak MeOH içinde süspanse

30

edilmiştir, soğutulmuştur ve katı, filtrasyon ile izole edilmiştir ve MeOH ile yıkanmıştır ve nitril hidrolizinden elde edilen amid ile karışım olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere kurutulmuştur. Bu karışım bir sonraki adımda saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. HRMS (ESI⁺): C₁₁H₇N₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 199.0502; bulunan 199.0502.

Bileşik 112, metil 6-(piridin-2-ilmetoksi)nikotinat hazırlanışı

2-(Hidroksimetil)piridin (0.169 mL, 1.75 mmol), 0°C'de kuru THF (4.5 mL) içindeki NaH (mineral yağ içinde %60, 0.044 g, 1.8 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Birkaç dakika sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır, metil 6-kloropiridin-3-karboksilat (0.250 g, 1.46 mmol) eklenmeden önce 20 dakika karıştırılmıştır ve reaksiyon karışımı reflükste 4 saat ısıtılmıştır (ısıtma işleminden kısa süre sonra 3 mL daha THF, yoğun reaksiyon karışımının etkili bir şekilde karıştırılmasına yardımcı olmak amacıyla eklenmiştir). Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, konsantre edilmiştir, su ve doymuş NaHCO₃ eklenmiştir ve karışım DCM (3x) ile özütlenmiştir. Organik faz kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (104 mg, %29) sağlamak üzere PE içinde %25 ila 50 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₃N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 245.0921; bulunan 245.0922.

Bileşik 113, 6-(piridin-2-ilmetoksi)nikotinik asit hazırlanışı

LiOH (1.345 M, 0.615 mL, 0.827 mmol), THF (2 mL) içindeki Bileşik 112 (0.101 g, 0.414 mmol) solüsyonuna eklenmiştir, akabinde MeOH (0.6 mL) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 26 saat karıştırılmıştır, organik solventleri

uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir ve EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 2-3'e asitleştirilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (79 mg, %83) sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.07 (s, 1H), 8.71 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (ddd, *J* = 5.0, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₂H₁₁N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 231.0764; bulunan 231.0760.

10

Bileşik 114, 6-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)kinolin hazırlanışı

Kuru dioksan (4 mL) içindeki 6-bromo-2-klorokinolin (0.200 g, 0.825 mmol) ve 1-metilpiperazin (0.459 mL, 4.12 mmol) solüsyonu, reflükste 19 saat ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, konsantre edilmiştir, EtOAc ile seyreltilmiştir, su (1x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği (236 mg, %93) sağlamak üzere DCM içinde %2 ila 4 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₇⁷⁹BrN₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 306.0600; bulunan 306.0587.

Bileşik 115, 2-(4-metilpiperazin-1-il)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

Bu, Bileşik 114'ün Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Aköz fazın asitleştirilmesinden sonra bu, flaş-NH₂-kolonuna yüklenmiştir, ilk olarak su ve akabinde 1 M HCl ile ayrıştırılmıştır. HCl fraksiyonları, sarı-kahverengi film olarak başlıktaki bileşiği (13 mg, %9)

sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.56 (br s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.31 (br d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.42 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.72 (br d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (M + H)⁺ için hesaplanan 272.1394; bulunan 272.1393.

Bileşik 116, 4-(6-bromokinolin-2-il)morfolin hazırlanışı

Kuru dioksan (3.5 mL) içindeki 6-bromo-2-klorokinolin (0.200 g, 0.825 mmol) ve morfolin (0.719 mL, 8.25 mmol) solüsyonu reflükste bir gece ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, konsantre edilmiştir, EtOAc ile seyreltilmiştir, su (2x), tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk turuncu katı olarak başlıktaki bileşiği (231 mg, %96) sağlamak üzere PE içinde %25 ila 33 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 4H), 3.73 - 3.69 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ (M + H)⁺ için hesaplanan 293.0284; bulunan 293.0283.

Bileşik 117, 2-morfolinokinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Bu, Bileşik 116'nın Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Aköz fazın asitleştirilmesinden sonra DCM (3x) ile özütlenmiştir. Organik fazlar kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere 1:1 PE:EtOAc + %0.5 AcOH kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI⁺): 259.21

Bileşik 118, metil 6-(metilkarbamoyl)nikotinat hazırlanışı

Kuru THF (10 mL) içindeki dimetil 2,5-piridindikarboksilat (0.500 g, 2.56 mmol) ve MgCl_2 (0.122 g, 1.28 mmol) süspansiyonu, oda sıcaklığında 5 dakika karıştırılmıştır, akabinde metilamin (THF içinde 2.0 M, 2.56 mL, 5.1 mmol), 10 dakikada damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3.5 saat karıştırılmıştır, akabinde su (5 mL) ve 1 M HCl (2.6 mL) eklenmiştir. pH, 1 M NaOH ile 6'ya ayarlanmıştır ve karışım, EtOAc (3x) ile özütlenmiştir. Organik faz, tuzlu su (1x) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (485 mg, %97) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H). LRMS (ESI^+): 195.09

Bileşik 119, 6-(metilkarbamoyl)nikotinik asit hazırlanışı

LiOH (1.984 M, 3.13 mL, 6.22 mmol), THF (13 mL) ve MeOH (3 mL) içindeki Bileşik 118 (0.483 g, 2.49 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, organik solventleri uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su ile seyreltilmiştir ve EtOAc (1x) ile yıkanmıştır. Aköz faz, 2 M HCl ile pH 3'e asileştirilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (321 mg, %72) sağlamak üzere kurutulmuştur. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.67 (br s, 1H), 9.07 (dd, $J = 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 8.95-8.91 (m, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H). HRMS (ESI^+): $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 181.0608; bulunan 181.0608.

Bileşik 120, tert-bütil (3-((6-bromokinolin-2-il)oksi)propil)karbamat hazırlanışı

Bu, tert-bütil N-(3-hidroksipropil)karbamatin (R)-(-)-1-metil-3-hidroksipirrolidin ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 3 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Ham

materyal, beyazımsı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %15 ila 25 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.01 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₂⁷⁹BrN₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 381.0808; bulunan 381.0786.

10 **Bileşik 121, 2-(3-((tert-bütoksikarbonil)amino)propoksi)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı**

Bu, Bileşik 120'nin Bileşik 3 ile süstitüe edilmesi yoluyla Bileşik 4 için olduğu gibi hazırlanmıştır. Aköz fazın asitleştirilmesinden sonra DCM (3x) ile özütlenmiştir, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.03 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₃N₂O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 347.1602; bulunan 347.1607.

20

Örnek 90 - N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(triflorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-karboksamid hazırlanışı

DMA (1 mL) içindeki HATU (122 mg, 0.32 mmol) solüsyonu, ambiyant sıcaklığında DMA (1 mL) içindeki karıştırılmış Bileşik 2 (70 mg, 0.25 mmol), 2-(triflorometil)-3H-benzimidazol-5-karboksilik asit (0.49 mmol) ve DIPEA (0.172 mL, 0.98 mmol) karışımına eklenmiştir. Elde edilen karışım, soğutulmadan önce ambiyant sıcaklığında 1 saat ve akabinde 60°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Ham ürün, preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, katı (67 mg, %55) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.24 (s, 1H), 10.02 (m, 2H),

8.42 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44 - 7.67 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.2 - 4.42 (m, 4H), 2.24 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 497.37.

5 Örnekler 91 ila 100

Aşağıdaki bileşikler, uygun karboksilik asidin 2-(triflorometil)-3H-benzimidazol-5-karboksilik asit ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 90'a yönelik prosedüre göre sentezlenmiştir.

10

Örnek 91, 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiyazol-6-karboksamid

15

Örnek 92, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-karboksamid

Örnek 93, N-(3-(4-hidroksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid

20

Örnek 94, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(fenilamino)nikotinamid

Örnek 95, 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-metoksibenzo[d]tiyazol-6-karboksamid

25

Örnek 96, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)izonikotinamid

Örnek 97, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1H-indazole-5-karboksamid

30

Örnek 98, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-morfolinoizonikotinamid

5 Örnek 99, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-karboksamid

Örnek 100, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-karboksamid

10

Tablo C

	¹H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 91	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 - 7.62 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 8.3, 11.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.47 m, 4H), 1.99 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H)- = 459.55
Örnek 92	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 10.04 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.4 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H)+ = 430.4
Örnek 93	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.84 - 7.91 (m, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.61 (m, 4H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.82 - 6.91 (m, 2H), 4.25 - 4.41 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H)+ = 405.41
Örnek	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.71 (s,	m/z (ES+)

	¹H NMR	Kütle Spektrumu
94	1H), 9.45 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.8 (m, 2H), 7.48 - 7.65 (m, 3H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	(M+H) ⁺ = 481.44
Örnek 95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 1.24 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.21 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.43 - 7.61 (m, 4H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.42 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H) ⁻ = 489
Örnek 96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.21 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.55 (m, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H) ⁻ = 455
Örnek 97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 - 8.06 (d, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.78 Hz, 1H), 7.55 - 7.6 (m, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 8.3, 11.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.45 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H) ⁻ = 427
Örnek 98	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (m, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (t, <i>J</i> = 2.7, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.55 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.65 - 3.85 (m,	m/z (ES-) (M-H) ⁻ = 473

	1H NMR	Kütle Spektrumu
	4H), 3.49 - 3.63 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).	
Örnek 99	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.66 (m, 3H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.16 - 4.43 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H)- = 442
Örnek 100	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.69 (m, 4H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.0 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.65 (m, 1H), 4.26 - 4.39 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H)- = 427

Örnek 101 - N-(4-metil-3-(4-(tiyazol-4-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid hazırlanışı

- 5 HATU (0.321 g, 0.840 mmol) ve DIPEA (0.368 mL, 2.11 mmol), atıl atmosfer altında DMA (3 mL) içindeki 4-(tiyazol-4-ilmetoksi)benzoik asit (0.199 g, 0.840 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon 15 dakika karıştırılmıştır. Bileşik 2 (0.200 g, 0.700 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı ambiyant sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve katılar filtrelenmiştir.
- 10 Katılar, DMF içinde çözülmüştür ve preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, beyaz katı (0.184 g, %52) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.06-7.94 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 2.1, 11.8 Hz, 2H), 7.64 - 7.43 (m, 3H), 7.26-7.10 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 8.4
- 15 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.45 - 4.13 (m, 4H), 2.19 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)+ = 502.

Örnekler 102 ila 112

Aşağıdaki bileşikler, uygun karboksilik asidin 4-(tiyazol-4-ilmetoksi)benzoik asit ile sübstitüe edilmesi yoluyla Örnek 101'e yönelik prosedüre göre sentezlenmiştir.

5

Örnek 102, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(etilamino)nikotinamid

10

Örnek 103, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid

15

Örnek 104, 6-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)nikotinamid

Örnek 105, 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)izonikotinamid

20

Örnek 106, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(1H-pirazol-1-il)nikotinamid

Örnek 107, N-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)benzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid

25

Örnek 108, N-(4-metil-3-(6-metil-2-naphthamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid

Örnek 109, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-6-karboksamid

30

Örnek 110, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-metilkinolin-6-karboksamid

Örnek 111, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-(3-(dimetilamino)propilamino)-2-metilkinolin-6-karboksamid

5 Örnek 112, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(metil(1-metilpirolidin-3-il)amino)kinolin-6-karboksamid

Tablo D

	1H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 102	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.4 - 4.2 (m, 4H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 3H).	m/z (ES+) (M+H)+ = 433
Örnek 103	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.92 - 7.71 (m, 3H), 7.65 - 7.44 (m, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 4.41 - 4.18 (m, 4H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H)+ = 458
Örnek 104	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.16 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.48 (d, <i>J</i> = 8.39 Hz, 1H), 4.39 - 4.19 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H)+ = 405

	1H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.07 - 6.75 (m, 3H), 6.16 (s, 2H), 4.24 - 4.36 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H)+ = 405
Örnek 106	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.54 (m, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 1.7, 2.6 Hz, 1H), 4.05 - 4.15 (m, 4H), 2.01 (s, 3H).	m/z (ES+), (M+H)+ = 456
Örnek 107	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.1 - 8.15 (m, 2H), 7.98 - 8.05 (m, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 2.1, 8.3 Hz, (d, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 1.8, 2.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).	m/z (ES+), (M+H)+ = 455
Örnek 108	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98 - 8.12 (m, 3H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.5 - 7.62 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.42 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).	m/z (ES+), (M+H)+ = 453
Örnek	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 10.07 (s,	m/z (ES+)

	¹H NMR	Kütle Spektrumu
109	1H), 8.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 2.1, 8.5$ Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 2.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).	(M+H)+ = 471
Örnek	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 1.82, 8.76$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.18$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.75$ Hz, 1H), 7.45 - 7.62 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H),	m/z (ES+)
110	7.10 (t, $J = 5.25, 5.25$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.39$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.27 - 4.37 (m, 4H), 3.36 - 3.43 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 6.74, 6.74$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 6H).	(M+H)+ = 540
Örnek	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H),	m/z (ES+)
111	7.63 - 7.43 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.39 - 4.18 (m, 4H), 3.42 - 3.27 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (t, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.83 (q, $J = 6.7, 6.7, 6.7$ Hz, 2H).	(M+H)+ = 554
Örnek	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 10.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 8.61 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.9, 8.7$ Hz, 1H), 7.99 - 7.79 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 2.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),	m/z (ES+)
112	6.89 (s, 1H), 4.44 - 4.17 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.79	(M+H)+ = 566

¹H NMR**Kütle
Spektrumu**

(dd, $J = 4.4, 9.7$ Hz, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.91 - 2.05 (m, 1H).

Bileşik 122, *N*-(3-Nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-7-karboksamid hazırlanışı

- 5 2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksilik asit (3.13 g, 17.38 mmol), DMA (25 mL) ve (7.57 mL, 43.44 mmol) içinde çözülmüştür ve HATU (6.61 g, 17.38 mmol), atıl atmosfer altında eklenmiştir. Reaksiyon 15 dakika karıştırılmıştır, akabinde 3-nitroanilin (2.0 g, 14.48 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon ambiyant sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon, 40°C'de 16 saat daha ısıtılmıştır,
- 10 akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir ve su eklenmiştir. Katılar filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve vakumlu etüvde kurutulmuştur. Katılar, EtOAc içinde bir saat karıştırılmıştır ve akabinde filtrelenmiştir. Filtrat buharlaştırılmıştır ve katılar, DCM ile tritüre edilmiştir, akabinde filtrelenmiştir. Toplanan katılar, krem katı (3.44 g, %79) olarak istenen materyali sağlamak üzere
- 15 kombine edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 4.33 (4H, tq), 7.03 (1H, d), 7.53 - 7.59 (2H, m), 7.65 (1H, t), 7.95 (1H, ddd), 8.20 (1H, ddd), 8.78 - 8.82 (1H, m), 10.48 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)+ = 301.

Bileşik 123, *N*-(3-Aminofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-7-karboksamid hazırlanışı

- Etanol (25 mL) / EtOAc (25 mL) / THF (25 mL) içindeki Bileşik 122 (2.75 g, 9.15 mmol), paladyum (karbon üzerinde %10, 0.487 g) karışımı, ambiyant sıcaklığında hidrojen atmosferi altında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon
- 25 karışımı selitten filtrelenmiştir ve selit, THF ile yıkanmıştır. Filtrat ve yıkamalar

kombine edilmiştir ve açık kahverengi köpük (2.62 g, %106) olarak istenen materyali sağlamak üzere buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 4.28 - 4.35 (4H, m), 5.02 (2H, s), 6.30 (1H, ddd), 6.85 (1H, ddd), 6.96 (2H, dt), 7.09 (1H, t), 7.49 (2H, qd), 9.72 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)+ = 271.

5

Örnek 113, N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

2-Metilkinolin-6-karboksilik asit (0.291 g, 1.55 mmol), DMA (3 mL) içinde
10 çözülmüştür ve atıl atmosfer altına yerleştirilmiştir. DIPEA (0.677 mL, 3.88 mmol) ve HATU (0.591 g, 1.55 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 15 dakika karıştırılmıştır. Bileşik 123 (0.350 g, 1.29 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon ambiyant sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve katılar filtrelenmiştir. Katılar, DMF içinde çözülmüştür ve
15 preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, katı (0.117 g, %21) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 8.22 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.41 (m, 5H), 7.32 (t, *J* =
20 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 4H), 2.70 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)+ = 440.

Örnek 114 - N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiyazol-6-karboksamid hazırlanışı

25

HATU (695 mg, 1.83 mmol), DMA (15 mL) içindeki Bileşik 2 (400 mg, 1.41 mmol), benzo[d]tiyazol-6-karboksilik asit (290 mg, 1.62 mmol) ve DIPEA (0.737 mL, 4.22 mmol) içine eklenmiştir ve elde edilen karışım ambiyant sıcaklığında 16 saat atıl atmosfer altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı EtOAc (300 mL) ile
30 seyreltilmiştir ve su (2 x 200 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve ham ürünü sağlamak üzere

buharlaştırılmıştır. Ham ürün, izoheksan içinde %20 ila 100 EtOAc elüzyon gradyanı ile flaş silika kromatografisi yoluyla saflaştırılmıştır. Saf fraksiyonlar, DCM ile tritüre edilen sarı katıya buharlaştırılmıştır ve beyaz katı (287 mg, %46) olarak istenen materyali sağlamak üzere filtrelenmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 2H), 9.57 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 1.74, 8.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.42 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.37 Hz, 1H), 4.32 (m, 4H), 2.24 (s, 3H). *m/z* (ES+), (M+H)⁺ = 446.

10 **Örnek 115 - N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)benzo[d]tiyazol-6-karboksamid hazırlanışı**

Bileşik 2 (98 mg, 0.34 mmol) ve 4-(4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-yum (173 mg, 0.620 mmol), DMF (4 mL) içindeki 2-(metilamino)benzo[d]tiyazol-6-karboksilik asit (65 mg, 0.31 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve elde edilen solüsyon, ambiyant sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve katılar filtrelenmiştir. Katılar, DMF içinde çözülmüştür ve preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, beyaz katı (19 mg, %13) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.36 (m, 4H), 2.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H). *m/z* (ES+), (M+H)⁺ = 475.

Örnek 116, 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiyazol-7-karboksamid

30 HATU (0.201 g, 0.53 mmol) ve DIPEA (0.230 mL, 1.32 mmol), atıl atmosfer altında DMA (3 mL) içindeki 2-aminobenzo[d]tiyazol-7-karboksilik asit (102 mg,

0.53 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon 15 dakika karıştırılmıştır. Bileşik 2 (0.125 g, 0.440 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon ambiyant sıcaklığında yaklaşık 24 saat ve akabinde 40°C'de bir gece karıştırılmıştır. Ürün gözlenmemiştir. Ek 2-aminobenzo[d]tiyazol-7-karboksilik asit (102 mg, 0.53 mmol), DCM içindeki DMF (birkaç damla) ve oksalil klorid (yaklaşık 1.2 eşdeğer) ile işlem yoluyla asit kloride dönüştürülmüştür ve asit klorid reaksiyon karışımına eklenmiştir. Reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve katılar filtrelenmiştir. Katılar, DMF içinde çözölmüştür ve preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, beyaz katı (0.043 g, %21) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H). *m/z* (ES+), (M+H)+ = 461.

15

Bileşik 124, etil 4-(2-dimetilaminoetilamino)-2-metilkinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Etil 4-kloro-2-metilkinolin-6-karboksilat (0.355 g, 1.42 mmol), N,N-dimetiletan-1,2-diamin (0.783 mL, 7.11 mmol) ve DIPEA (2.476 mL, 14.22 mmol), NMP (8 mL) içinde kombine edilmiştir ve mikrodalga tüpü içinde yalıtılmıştır. Reaksiyon, 200°C'de 1 saat ısıtılmıştır. Ham ürün, preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, zamk (0.163 g, %38) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) d 1.38 (3H, t), 2.27 (6H, s), 2.57 (3H, s), 2.59 - 2.68 (2H, t), 3.26 (2H, q), 4.37 (2H, q), 6.06 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.84 (1H, d), 8.12 (1H, dd), 8.55 (1H, d). *m/z* (ES+) (M+H)+ = 302.

25

Bileşik 125, 4-(2-dimetilaminoetilamino)-2-metilkinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Sodyum hidroksit (2.00 M, 5.13 mL, 10.3 mmol), dioksan (5 mL) içindeki Bileşik
 5 124 (0.163 g, 0.54 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve 40°C’de bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon, 2M hidroklorik asit ile pH 7’ye nötralize edilmiştir ve solvent, saflaştırma yapılmadan kullanılan katı (0.148 g) olarak istenen materyali sağlamak üzere vakum ile uzaklaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 2.60 (9H, bd), 3.06 (2H, bt), 3.71 (2H, bs), 6.75 (1H, s), 7.89 (1H, d), 8.12 - 8.20
 10 (1H, m), 8.61 (1H, bs), 9.02 (1H, s), 13.21 (1H, bs). m/z (ES+) (M+H)+ = 274.

Bileşik 126, etil 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2-metilkinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Etil 4-kloro-2-metilkinolin-6-karboksilat (0.352 g, 1.41 mmol), N,N-dimetilpropan-1,3-diamin (0.719 mL, 7.04 mmol) ve DIPEA (2.452 mL, 14.08 mmol), NMP (8 mL) içinde kombine edilmiştir ve mikrodalga tüpü içinde yalıtılmıştır. Reaksiyon, 200°C’de 1 saat ısıtılmıştır. Ham ürün, preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, zamk (0.205 g, %46)
 20 olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) d 1.31 (3H, t), 1.73 - 1.81 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.44 - 2.48 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.20 - 3.27 (2H, m), 4.28 - 4.35 (2H, q), 6.09 (1H, s), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.06 (1H, dd), 8.38 (1H, d), 8.45 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)+ = 316.

25

Bileşik 127, 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2-metilkinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Sodyum hidroksit (2.00M, 6.16 mL, 12.3 mmol), dioksan (5 mL) içindeki Bileşik
 30 126 (0.205 g, 0.650 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve 40°C’de bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon, 2M hidroklorik asit ile pH 7’ye nötralize edilmiştir ve

solvent, saflaştırma yapılmadan kullanılan katı (0.186 g) olarak istenen materyali sağlamak üzere *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 2.06 (2H, q), 2.62 (9H, bd), 3.00 (2H, t), 3.54 (2H, d), 6.69 (1H, s), 7.92 (1H, d), 8.21 (1H, t), 8.86 (1H, bs), 9.11 (1H, s), 12.39 - 13.53 (1H, bs). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 288.

Bileşik 128, etil 2-metil-4-[metil-(1-metilpirolidin-3-il)amino]kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

10 Etil 4-kloro-2-metilkinolin-6-karboksilat (0.270 g, 1.08 mmol), N,1-dimetilpirolidin-3-amin (0.702 mL, 5.41 mmol) ve DIPEA (1.883 mL, 10.81 mmol), NMP (8 mL) içinde kombine edilmiştir ve mikrodalga tüpü içinde yalıtılmıştır. Reaksiyon 200°C'de 1 saat ısıtılmıştır. Ham ürün, preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, zamk (0.066 g, %19) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) d 1.43 (3H, t), 2.06 (1H, tt), 2.18 - 2.30 (1H, m), 2.35 (3H, d), 2.40 - 2.49 (1H, m), 2.63 - 2.67 (3H, m), 2.67 - 2.87 (4H, m), 2.98 (3H, d), 4.42 (2H, q), 6.67 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 8.16 (1H, dt), 8.76 (1H, d). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 328.

20

Bileşik 129, 2-metil-4-[metil-(1-metilpirolidin-3-il)amino]kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Sodyum hidroksit (1.924 mL, 3.85 mmol), dioksan (5 mL) içindeki Bileşik 128 (0.066 g, 0.20 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve 40°C'de bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon, 2M hidroklorik asit ile pH 7'ye nötralize edilmiştir ve solvent, saflaştırma yapılmadan kullanılan katı (0.061 g) olarak istenen materyali sağlamak üzere *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 2.09 - 2.21 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.62 (6H, d), 2.97 (3H, s), 3.22 (4H, m), 4.41 - 4.52 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.10 (1H, dd), 8.65 (1H, d), 12.27 - 12.75 (1H, bs). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 277.

Bileşik 130, 4-kloro-2-metilkinolin-6-karboksilik asit hidroklorid hazırlanışı

HCl (%37, 9.5 mL) içindeki Bileşik 57 (0.500 g, 2.12 mmol) karışımı, 1 saat 95°C'ye ısıtılmıştır, akabinde soluk mor katı olarak başlıktaki bileşiği (519 mg, %95) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.75 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₁H₉NO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 222.0322; bulunan 222.0312.

10 **Bileşik 131, *N*-[5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioksin-7-karbonilamino)-2-metilfenil]-2-metil-4-(triazolo[5,4-*b*]piridin-3-iloksi)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı**

HATU (1.384 g, 3.64 mmol), DMF (8 mL) içindeki karıştırılmış Bileşik 130 (783 mg, 3.03 mmol) ve DIPEA (1.585 mL, 9.10 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 2-3 dakika sonra yoğun bir süspansiyon oluşmuştur ve Bileşik 2 (863 mg, 3.03 mmol), akabinde DMF (8 mL) eklenmiştir. Elde edilen süspansiyon, ambiyant sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, akabinde reaksiyon su (50 mL) ile söndürülmüştür ve çökelti, filtrasyon ile toplanmıştır. Katı, su (10 mL) ile yıkanmıştır ve sonraki reaksiyonlarda saflaştırma yapılmadan kullanılan kahverengi katı (2.14 g) olarak istenen materyali sağlamak üzere vakum altında kurutulmuştur. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20°C) 2.25 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.21 - 4.38 (4H, m), 6.85 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.5 - 7.57 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 8.81 - 8.89 (1H, m), 9.10 (1H, d), 10.09 (1H, s), 10.42 (1H, s). *m/z* (ES⁺) (M+H)⁺ = 588.

Örnek 117, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirolidin-1-il)etilamino)kinolin-6-karboksamid

Bileşik 131 (160 mg, 0.27 mmol) ve 2-pirolidin-1-iletanamin (0.82 mmol), DMA
 5 (2 mL) içinde süspanse edilmiştir ve mikrodalga tüpü içinde yalıtılmıştır. Reaksiyon, mikrodalga reaktörde 30 dakika 120°C'ye ısıtılmıştır ve oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon, preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, katı (9 mg, %6) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (700 MHz, DMSO) δ
 10 10.05 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 1.9, 8.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.5 - 7.54 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 4H), 3.42 - 3.46 (m, 3H), 2.78 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.55 - 2.60 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.69 - 1.75 (m, 4H). *m/z* (ES+) (M+H)⁺ = 566.

15

Örnek 118 - N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-morfolinoetilamino)kinolin-6-karboksamid

hazırlanışı

20 Bu, 2-morfolinoetanaminin 2-pirolidin-1-iletanamin ile süstitüe edilerek Örnek 117 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (700 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),
 25 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.27 - 4.35 (m, 4H), 3.6 - 3.63 (m, 4H), 3.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.49 - 2.52 (m, 4H), 2.26 (s, 3H). *m/z* (ES+) (M+H)⁺ = 582.

Örnek 119, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilkinolin-6-karboksamid

- 5 Bu, N¹,N¹,N²-trimetiletan-1,2-diaminin 2-pirolidin-1-iletanamin ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 117 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (700 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 2H), 8.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 2.0, 8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),
10 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 4H), 3.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.72 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H). *m/z* (ES+) (M+H)⁺ = 554.

Örnek 120 - N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid
hazırlanışı

- 2-(Pirolidin-1-il)etanol (0.090 mL, 0.77 mmol), atıl atmosfer altında DMA (2 mL) içindeki sodyum hidritin (mineral yağ içinde %60, 30.6 mg, 0.77 mmol)
20 karıştırılmış süspansiyonuna eklenmiştir ve elde edilen solüsyon, ambiyant sıcaklığında 5 dakika karıştırılmıştır. Bileşik 131 (150 mg, 0.26 mmol) eklenmiştir ve karışım 70°C'de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon su (2 mL) ile söndürülmüştür ve karışım, istenen ürün 7M NH₃/MeOH kullanılarak kolondan ayrıştırılmak üzere SCX kolonu kullanılarak iyon değıştirme kromatografisi ile
25 saflaştırılmıştır. Saf fraksiyonlar, preparatif HPLC ile saflaştırılan kahverengi zatkı sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. İstenen bileşigi içeren fraksiyonlar, beyaz katı (20 mg, %14) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.57
30 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40

(t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.24 - 4.36 (m, 4H), 3.01 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.58 - 2.67 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 4H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 567.

Bileşik 132, 6-kloro-N-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-7-karbonilamino)-2-metilfenil]piridin-3-karboksamid hazırlanışı

6-Kloronikotinoil klorid (201 mg, 1.14 mmol), atıl atmosfer altında DCM (20 mL) içindeki Bileşik 2 (295 mg, 1.04 mmol) ve piridin (0.126 mL, 1.56 mmol) içine eklenmiştir ve elde edilen solüsyon, ambiyant sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı sırasıyla su (2 x 20 mL) ve sodyum bikarbonatın (20 mL) doymuş solüsyonu ile yıkanmıştır, organik katman, MgSO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve buharlaştırılmıştır. Katı, dietil eter ile tritüre edilmiştir ve katı (348 mg, %79) olarak istenen materyali sağlamak üzere filtrelenmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 2.21 (3H, s), 4.31 (4H, q), 6.98 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.42 - 7.64 (3H, m), 7.72 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.37 (1H, dd), 8.98 (1H, d), 10.05 (1H, s), 10.16 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 424.

Örnek 121, N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-(1-metilpiperidin-4-iloksi)fenilamino)nikotinamid hazırlanışı

Toluen (2 mL) ve izopropil alkol (0.5 mL) içindeki Bileşik 132 (50 mg, 0.12 mmol), 3-(1-metilpiperidin-4-iloksi)anilin (36.5 mg, 0.18 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(difenilfosfin) (4.10 mg, 0.0071 mmol), tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum (0) (3.24 mg, 0.0035 mmol), sodyum 2-metilpropan-2-olat (17 mg, 0.18 mmol) karışımı, nitrojen ile gazdan arındırılmıştır ve reflükste 18 saat ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir, su (100 mL) ile yıkanmıştır, organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve ham ürünü sağlamak üzere buharlaştırılmıştır. Ham ürün, preparatif HPLC ile saflaştırılan ham materyali vermek üzere EtOAc içinde %0 ila 30 MeOH /7M NH₃ elüzyon gradyanı ile flaş silika kromatografisi yoluyla saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, krem katı (23 mg,

%33) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.65 (m, 5H), 7.14 - 7.25 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 2.2, 2.2, 6.9 Hz, 1H), 4.31 (m, 4H), 2.58 - 2.71 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.66 (m, 2H). *m/z* (ES+) (M+H)⁺ = 594.

Örnek 122, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)nikotinamid

10

Toluen (2 mL) ve izopropil alkol (0.5 mL) içindeki Bileşik 132 (50 mg, 0.12 mmol), 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amin (27.8 mg, 0.18 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(difenilfosfin) (4.10 mg, 0.0071 mmol), tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum (0) (3.24 mg, 0.0035 mmol), sodyum 2-metilpropan-2-olat (17 mg, 0.18 mmol) karışımı, nitrojen ile gazdan arındırılmıştır ve reflükste 18 saat ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir, su (100 mL) ile yıkanmıştır, organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve ham ürünü sağlamak üzere buharlaştırılmıştır. Ham ürün, preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, renksiz zatk (2 mg, %3) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.32 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 6.46 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.15 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.20, 8.44 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.50 - 4.13 (m, 4H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 6H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 0.96 - 0.71 (m, 2H). *m/z* (ES+) (M+H)⁺ = 545.

20

25

Örnek 123, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)nikotinamid

Bu, 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilinin 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amin ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 122 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.6 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.23 - 4.42 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.28 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). *m/z* (ES+) (*M*+*H*)⁺ = 593.

Örnek 124, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-((dimetilamino)metil)fenilamino)nikotinamid

Bu, 3-((dimetilamino)metil)anilinin 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amin ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 122 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.64 (m, 4H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.38 (m, 4H), 3.0 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 6H). *m/z* (ES+) (*M*+*H*)⁺ = 538.

Örnek 125, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-6-(3-(3-(dimetilamino)pirolidin-1-il)fenilamino)nikotinamid

Bu, 1-(3-aminofenil)-N,N-dimetilpirolidin-3-aminin 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amin ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 122 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.65 (m, 5H), 7.14 - 7.25 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89

(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 2.2, 2.2, 6.9$ Hz, 1H), 4.31 (m, 4H), 3.28 (m, 6H), 2.28-2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 593.

Örnek 126, N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-karboksamid

1H-Pirololo[2,3-b]piridin-5-karboksilik asit (0.200 g, 1.23 mmol), DMA (3 mL) içinde çözülmüştür ve atıl bir atmosfer altına yerleştirilmiştir. DIPEA (0.537 mL, 3.09 mmol) ve HATU (0.469 g, 1.23 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, 15 dakika karıştırılmıştır. Bileşik 2 (0.278 g, 1.03 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon ambiyant sıcaklığında yaklaşık 24 saat, akabinde 40°C'de bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve katılar filtrelenmiştir. Katılar DMF içinde çözülmüştür ve preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, katı (0.163 g, %38) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.32 (t, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.71 - 7.38 (m, 5H), 7.30 (t, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 4H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 415.

Bileşik 133, N-(4-Floro-3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-7-karboksamid hazırlanışı

2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksilik asit (2.77 g, 15.37 mmol), DMA (25 mL) ve DIPEA (6.69 mL, 38.43 mmol) içinde çözülmüştür ve HATU (5.85 g, 15.37 mmol), atıl atmosfer altında eklenmiştir. Reaksiyon 15 dakika karıştırılmıştır, akabinde 4-floro-3-nitroanilin (2.000 g, 12.81 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, ambiyant sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon, 40°C'de 16 saat daha ısıtılmıştır, akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir ve su eklenmiştir. Katılar filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve vakumlu etüvde kurutulmuştur. Katılar, EtOAc içinde bir saat karıştırılmıştır ve akabinde

filtrelenmiştir. Filtrat buharlaştırılmıştır ve katılar, DCM ile tritüre edilmiştir, akabinde filtrelenmiştir. Toplanan katılar, krem katı (3.50 g, %86) olarak istenen materyali sağlamak üzere kombine edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 4.29 - 4.36 (4H, m), 7.02 (1H, d), 7.50 - 7.63 (3H, m), 8.15 (1H, ddd), 8.69 (1H, dd), 10.46 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)+ = 319.

Bileşik 134, N-(3-Amino-4-florofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-7-karboksamid hazırlanışı

Etanol (25 mL) / EtOAc (25 mL) / THF (25 mL) içindeki Bileşik 133 (2.96 g, 9.31 mmol) ve paladyum (kömür üzerinde %10, 0.495 g) karışımı, hidrojen atmosferi altında ambiyant sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı selit ile filtrelenmiştir ve selit, THF ile yıkanmıştır. Filtrat ve yıkamalar kombine edilmiştir ve beyazımsı katı (2.70 g, %101) olarak istenen materyali sağlamak üzere buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 4.27 - 4.35 (4H, m), 5.10 (2H, d), 6.84 (1H, ddd), 6.92 (1H, dd), 6.95 - 6.98 (1H, m), 7.26 - 7.32 (1H, m), 7.48 (2H, dt), 9.80 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)+ = 289.

Örnek 127, N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-karboksamid

1H-Pirololo[2,3-b]piridin-5-karboksilik asit (0.200 g, 1.23 mmol), DMA (3 mL) içinde çözülmüştür ve nitrojen altına yerleştirilmiştir. DIPEA (0.537 mL, 3.09 mmol) ve HATU (0.469 g, 1.23 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 15 dakika karıştırılmıştır. Bileşik 134 (0.296 g, 1.03 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon ambiyant sıcaklığında yaklaşık 24 saat, akabinde 40°C'de bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve katılar filtrelenmiştir. Katılar, DMF içinde çözülmüştür ve preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, katı (0.074 g, %17) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.69 -

7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.23 - 4.37 (m, 4H). (2 değıştirilebilir proton gözlenmemiştir) m/z (ES+) (M+H)⁺ = 433.

5 **Örnek 128 - N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid hazırlanışı**

Bu, 2-Metilkinolin-6-karboksilik asidin 1H-pirol[2,3-b]piridin-5-karboksilik asit ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 127 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.93$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 2.04, 8.77$ Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.34 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 4H), 2.71 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 458.

15

Bileşik 135, tert-bütıl N-[3-amino-4-(triflorometil)fenil]karbamat hazırlanışı

Etanol (7 mL) içindeki tert-Bütıl 3-nitro-4-(triflorometil)fenilkarbamat (680 mg, 2.22 mmol) ve paladyum (59.1 mg, 0.56 mmol), hidrojen atmosferi altında ambiyant sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, selit pedinden filtrelenmiştir ve bekletme üzerine kristalize olan sarı yağ (613 mg, %100) olarak istenen materyali sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.47 (9H, s), 5.42 (2H, s), 6.63 (1H, d), 7.06 - 7.25 (2H, m), 9.36 (1H, s).

25

Bileşik 136, tert-bütıl N-[3-[(2-metilkinolin-6-karbonil)amino]-4-(triflorometil)fenil]karbamat hazırlanışı

Fosfor oksiklorid (0.454 mL, 4.87 mmol), 0°C'de DCM (5 mL) içindeki karıştırılmış Bileşik 135 (0.612 g, 2.22 mmol), 6-karboksi-2-metilkinolinium klorid (0.495 g, 2.22 mmol) ve DIPEA (1.929 mL, 11.08 mmol) süspansiyonuna

30

damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde ambiyant sıcaklığına ılıtılmıştır ve 30 dakika karıştırılmıştır. Doymuş sodyum bikarbonat (50 mL) solüsyonu 30 dakikada dikkatli bir şekilde eklenmiştir, akabinde karışım, DCM (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organikler, tuzlu su ile yıkanmıştır, faz
5 ayırma kartuşundan geçirilmiştir ve sarı katıyı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, beyaz katı (0.431 g, %44) olarak istenen materyali sağlamak üzere DCM içinde %0 ila 4 MeOH elüzyon gradyanı ile flaş silika kromatografisi yoluyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.50 (9H, s), 3.29 (3H, s), 7.49 - 7.60 (2H, m), 7.65 - 7.78 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.20
10 (1H, dt), 8.41 (1H, d), 8.56 (1H, d), 9.86 (1H, s), 10.27 (1H, s).

Bileşik 137, N-[5-Amino-2-(triflorometil)fenil]-2-metilkinolin-6-karboksamid hazırlanışı

15 TFA (2.5 mL), DCM (5 mL) içindeki karıştırılmış Bileşik 136 (426 mg, 0.96 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon, ambiyant sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Ham ürün, SCX kolonu kullanılarak iyon değiştirme kromatografisi ile saflaştırılmıştır ve istenen ürün, 7M NH₃/MeOH kullanılarak kolondan ayrıştırılmıştır. Saf fraksiyonlar, sarı katı (330 mg, %100) olarak istenen
20 materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 2.70 (3H, d), 5.89 (2H, s), 6.60 (1H, dd), 6.68 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.44 - 7.58 (1H, m), 7.96 - 8.04 (1H, m), 8.12 - 8.22 (1H, m), 8.39 (1H, t), 8.53 (1H, dd), 9.98 (1H, s). m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 346.21.

25 **Örnek 129, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-(triflorometil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid**

Fosfor oksiklorid (0.196 mL, 2.10 mmol), 0°C'de DCM (5 mL) içindeki karıştırılmış 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksilik asit (172 mg, 0.96
30 mmol), Bileşik 137 (330 mg, 0.96 mmol) ve DIPEA (0.832 mL, 4.78 mmol) süspansiyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı ambiyant

sıcaklığına getirilmiştir ve 4 gün karıştırılmıştır. Doymuş aköz sodyum bikarbonat (50 mL) solüsyonu 30 dakikada dikkatli bir şekilde eklenmiştir, akabinde karışım, DCM (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organikler, tuzlu su ile yıkanmıştır, faz ayırma kartuşundan geçirilmiştir ve sarı katıyı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, beyaz katı (26 mg, %5) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.44 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 4H), 2.71 (s, 3H). *m/z* (ES+) (M+H)+ = 508.4.

Bileşik 138, tert-bütil N-(4-metil-3-nitrofenil)karbamat hazırlanışı

THF (50 mL) içindeki di-*tert*-bütil dikarbonat (25.9 g, 118.90 mmol), 65°C'de tetrahidrofuran (70 mL) içindeki 4-metil-3-nitroanilin (18.09 g, 118.90 mmol) içine hava altında 20 dakikalık bir sürede damlatılarak eklenmiştir. Elde edilen solüsyon, 65°C'de 16 saat karıştırılmıştır. Solventler, 200 mL %20 Etil asetat/izoheksan içinde çözülen kahverengi yağı vermek üzere *vakum ile* uzaklaştırılmıştır ve 80 g silika jel eklenmiştir. Karışım 15 dakika karıştırılmıştır, akabinde silika filtrelenmiştir ve 500 mL 20% Etil asetat/izoheksan ile yıkanmıştır ve filtratlar kombine edilmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham ürün, sarı katı (26.7 g, %89) olarak istenen materyali sağlamak üzere izoheksan içinde %0 ila 20 EtOAc elüzyon gradyanı ile flaş silika kromatografisi yoluyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) δ 1.52 (9H, s), 2.52 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.48 (1H, dt), 8.03 (1H, d). *m/z* (ES+) (M-H)- = 251.47.

Bileşik 139, tert-bütil N-(3-amino-4-metilfenil)karbamat hazırlanışı

MeOH (300 mL) içindeki karbon üzerinde paladyum (%5 JM Type87L, 6.1 g) ve Bileşik 138 (30.5 g, 120.90 mmol), 5 bar ve 25°C'de hidrojen atmosferi altında 3

saat karıştırılmıştır. Katalizör, selit pedinden filtrelenmiştir, metanol ile yıkanmıştır ve filtrat, turuncu yağı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, beyaz katı (22.60 g, %96) olarak istenen materyali sağlamak üzere DCM içinde %0 ila 2 MeOH elüzyon gradyanı ile flaş silika kromatografisi yoluyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 1.45 (9H, s), 1.96 (3H, s), 6.49 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.82 (1H, d), 8.85 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)+ = 223.5.

Bileşik 140, tert-bütıl N-[4-metil-3-[(2-metilkinolin-6-karbonil)aminofenil]karbamat hazırlanışı

HATU (20.12 g, 52.91 mmol), atıl atmosfer altında ambiyant sıcaklığında DMA (197 mL) içindeki Bileşik 139 (9.80 g, 44.09 mmol), 2-metilkinolin-6-karboksilik asit (8.67 g, 46.29 mmol) ve DIPEA (23.04 mL, 132.26 mmol) içine parçalar halinde eklenmiştir ve elde edilen solüsyon bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı konsantre edilmiştir, DCM (50 mL) ile seyreltilmiştir ve sırasıyla doymuş sodyum bikarbonat (50 mL) solüsyonu, doymuş tuzlu su (50 mL) ve su (50 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, MgSO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve koyu katıyı sağlamak üzere buharlaştırılmıştır. Ham ürün, beyazımsı katı (8.25 g, %48) olarak istenen materyali sağlamak üzere DCM içinde %0 ila 5 MeOH elüzyon gradyanı ile flaş silika kromatografisi yoluyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 1.37 (9H, d), 2.18 (3H, s), 2.61 - 2.85 (3H, m), 7.14 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 8.58 (1H, d), 9.28 (1H, s), 10.04 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)+ = 392.56.

Bileşik 141, N-(5-amino-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid hazırlanışı

TFA (80 mL), ambiyant sıcaklığında DCM (2 mL) içindeki Bileşik 140 (8.25 g, 21.07 mmol) içine eklenmiştir ve reaksiyon 1 saat karıştırılmıştır. Ham ürün, SCX kolonu kullanılarak iyon değiştirme kromatografisi ile saflaştırılmıştır ve istenen

ürün, 7 M NH₃/MeOH kullanılarak kolondan ayrıştırılmıştır. Saf fraksiyonlar, kuruyana kadar buharlaştırılmıştır ve kalıntı, dietil eter içinde tritüre edilmiştir, filtrelenmiştir ve katı (5.42 g, %88) olarak istenen materyali sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 21 °C) δ 2.09 (3H, s), 2.65 - 2.74 (3H, m), 4.94 (2H, s), 6.41 (1H, dd), 6.64 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.51 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 8.56 (1H, d), 9.86 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 292.51.

Örnek 130, N-(5-(7-floro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

Oksalil klorid (0.065 mL, 0.76 mmol), ambiyant sıcaklığında DCM (10 mL) içindeki 6-floro-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-7-karboksilik asit (100 mg, 0.50 mmol) ve DMF (birkaç damla) içine 4 saatte damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, saflaştırma yapılmadan kullanılan renksiz zambak (110 mg) olarak 6-floro-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-7-karbonil kloridi sağlamak üzere buharlaştırılmıştır. DCM (10 mL) içindeki 6-floro-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-7-karbonil klorid (108 mg, 0.5 mmol) solüsyonu, DCM (30 mL) içindeki karıştırılmış Bileşik 141 (146 mg, 0.50 mmol) ve piridin (0.040 mL, 0.50 mmol) süspansiyonuna damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen karışım ambiyant sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı kuruyana kadar buharlaştırılmıştır ve DMSO/MeCN/H₂O (7:2:1.4 mL) karışımı içinde tekrar çözülmüştür ve preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen bileşiği içeren fraksiyonlar, sarı katı (50.0 mg, %21) olarak istenen materyali sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.15 (1H, s), 10.11 (1H, s), 8.61 (1H, d, *J*=1.9 Hz), 8.41 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 8.25 (1H, dd, *J*=8.8, 2.0 Hz), 8.03 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.83 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 7.47 - 7.57 (2H, m), 7.25 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.17 (1H, d, *J*=7.0 Hz), 6.92 (1H, d, *J*=11.0 Hz), 4.31 - 4.36 (2H, m), 4.21 - 4.3 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.25 (3H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 472.

Örnek 131 - N-(5-(benzo[d][1,3]dioksol-5-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı

HATU (891 mg, 2.34 mmol), DMA (15 mL) içindeki 1,3-benzodioksol-5-karboksilik asit (344 mg, 2.07 mmol), N-(5-amino-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid (500 mg, 1.80 mmol) ve DIPEA (0.945 mL, 5.41 mmol) içine eklenmiştir ve karışım, atıl atmosfer altında ambiyant sıcaklığında 3 gün karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı EtOAc (300 mL) ile seyreltilmiştir ve su (2 x 150 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, 10 filtrelenmiştir ve ham ürünü sağlamak üzere buharlaştırılmıştır. Ham ürün, izoheksan içinde %20 ila 100 EtOAc elüzyon gradyanı ile flaş silika kromatografisi yoluyla saflaştırılmıştır. Saf fraksiyonlar kuruyana kadar buharlaştırılmıştır, DCM içinde tritüre edilmiştir ve katı, beyaz katı (290 mg, %38) olarak istenen materyali sağlamak üzere filtrelenmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.03 (dd, *J* = 1.7, 4.2 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.49 - 8.6 (m, 1H), 8.30 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 8.2 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.5 - 7.7 (m, 4H), 7.26 (d, *J* = 8.48 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). *m/z* (ES⁺) (M+H)⁺ = 426.

20 Bileşik 142, 2-amino-4-metoksi-1,3-benzotiyazol-6-karboksilik asit¹⁰ hazırlanışı

Metil 2-amino-4-metoksi-1,3-benzotiyazol-6-karboksilat (2 g), hidrojen bromid (asetik asit içinde %48, 50 mL) içine eklenmiştir ve karışım 1 saat karıştırılmıştır. Su (-5 mL), materyalin solüsyon içinde olmasını sağlamak üzere damlatılarak 25 eklenmiştir ve materyal, ambiyant sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır, akabinde reflükte 5 saat ısıtılmıştır. Karışım soğutulmuştur ve katı, saflaştırma yapılmadan kullanılan istenen materyali (2.37 g) vermek üzere filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.07 (1H, s), 7.48 (1H, s), 3.93 (3H, s).

Bileşik 143, 3-Metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-6-karboksilat hazırlanışı

4-Okso-3,4-dihidrokinazolin-6-karboksilik asit (0.875 g, 4.60 mmol) ve potasyum karbonat (3.18 g, 23.01 mmol), kuru aseton (40 mL) içinde süspanse edilmiştir ve dimetil sülfat (0.873 mL, 9.20 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, reflükste birkaç saat karıştırılmıştır ve akabinde soğutulmuştur, süspansiyon filtrelenmiştir ve filtrat, katı (0.823 g, %82) olarak istenen ürünü vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.30 (1H, dt), 7.78 (1H, d), 3.92 (3H, s), 3.53 (3H, s). m/z (ES+) (M+H)+ = 219.

10

Bileşik 144, 3-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Bileşik 143 (0.550 g, 2.52 mmol) ve lityum hidroksit (0.302 g, 12.60 mmol), THF (8 mL) ve su (2.0 mL) içinde çözülmüştür, akabinde bir saat 50°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur, su eklenmiştir ve pH, -3'e ayarlanmıştır. DCM eklenmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır. Organik katman, MgSO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan kullanılan katı (0.30 g, %58) olarak HPLC verilerine göre -%65 saf olan istenen materyali vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.84 - 11.95 (1H, m), 8.71 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.28 (1H, dt), 7.76 (1H, dd), 3.52 (3H, s). m/z (ES+) (M+H)+ = 205.

20

Örnek 132, N-(5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioksepine-7-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

25

HATU (0.082 g, 0.22 mmol), kuru DMF (1.2 mL) içindeki 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioksepin-7-karboksilik asit ve N,N-diizopropiletilamin (0.075 mL, 0.43 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, Bileşik 141 (0.050 g, 0.17 mmol) eklenmeden önce 4 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 23 saat karıştırılmıştır, su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur. Ham materyal,

30

beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (55 mg, %68) sağlamak üzere DCM içinde %1 ila 5 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (p, *J* = 5.6 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): C₂₈H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 468.1918; bulunan 468.1918.

10

Örnek 133, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-etilfenil)kinolin-6-karboksamid

Kuru 1,4 dioksan (0.12 ml) içindeki B(Et)₃ (60 µL, 0.18 mmol, 3.0 eşdeğer) solüsyonu, Örnek 138 (30 mg, 0.060 mmol, 1.0 eşdeğer), Cs₂CO₃ (20 mg, 0.060 mmol, 1.0 eşdeğer) ve Pd(dppf)Cl₂ (0.3 mg, 0.0004 mmol) karışımına eklenmiştir. Karışım, argon altında 70°C'de 3 saat karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra karışım suya damlatılmıştır ve DCM ile özütlenmiştir. Organik faz, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Ham, başlıktaki bileşiği (8 mg) sağlamak üzere preparatif TLC (DCM/MeOH 97:3) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.04-9.00 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 2.63 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). HRMS: C₂₇H₂₄N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 454.1761; bulunan 454.1755.

25

Bileşik 145, N-(2-metil-5-nitrofenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı

Oksalil klorid (10.7 g, 84.3 mmol), DCM (12 mL) ve DMF (0.014 mL) içindeki Bileşik 70 (2.26 g, 7.00 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 gün karıştırılmıştır, konsantre edilmiştir, DCM (15 mL) içinde çözülmüştür ve DCM (10 mL) içindeki 2-metil-5-nitroanilin (1.07 g, 7.03 mmol) ve piridin (2.3 mL) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat karıştırılmıştır ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, MeOH içinde süspanse edilmiştir ve katı, filtrasyon ile izole edilmiştir. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (1.20 g, %41) sağlamak üzere DCM içinde %4 MeOH ve akabinde DCM içinde %6 2 M NH₃/MeOH kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 2H), 8.23 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (br s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.72-1.67 (m, 4H). HRMS: C₂₃H₂₅N₄O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 421.1870; bulunan 421.1864.

Bileşik 146, N-(5-amino-2-metilfenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı

EtOAc (12 ml), EtOH (12 ml) ve DCM (4 ml) içindeki Bileşik 145 (85 mg, 2.0 mmol) ve %10 Pd/C (84 mg) süspansiyonu, oda sıcaklığında hidrojen gazı atmosferi altında 3.5 saat karıştırılmıştır, selit pedinden filtrelenmiştir ve saflaştırma yapılmadan kullanılan sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H),

3.67 (br s, 2H), 3.04 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.76 (br s, 4H), 1.90-1.85 (m, 4H).

HRMS: $C_{23}H_{26}N_4O_2$ ($M + H$)⁺ için hesaplanan 391.2129; bulunan 391.2122.

Örnek 134, N-(4-metil-3-(2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-karboksamid

Kuru DMF (0.4 mL) içindeki 2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-karboksilik asit (0.015 g, 0.085 mmol) ve DIEA (0.030 mL, 0.17 mmol) solüsyonuna HATU (0.037 g, 0.096 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, Bileşik 146 (0.030 g, 0.077 mmol) eklenmeden önce oda sıcaklığında 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, su ile seyreltilmiştir ve elde edilen katı, filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur. Ham materyal, beyaz katı olarak başlıktaki bileşiği (0.013 g, %30) sağlamak üzere DCM içinde %5 ila 15 MeOH gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.51 - 4.47 (m, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 3.09 (br s, 2H), 2.78 (br s, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.77 (br s, 4H). HRMS: $C_{31}H_{32}N_5O_5$ ($M + H$)⁺ için hesaplanan 554.2398; bulunan 554.2380.

Örnek 135, N-(4-metil-3-(2-metilkinolin-6-karboksamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-karboksamid

25

Bu, Bileşik 141'in Bileşik 146 ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 134 için olduğu gibi hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 2.71 (s, 3H),

2.25 (s, 3H). HRMS: $C_{31}H_{33}N_5O_5$ ($M + H$)⁺ için hesaplanan 455.1714; bulunan 455.1713.

Bileşik 147, etil 2-formilkinolin-6-karboksilat hazırlanışı

5

Argon altında 1,4-dioksan (4.5 mL) içindeki karıştırılan selenyum dioksit (359 mg, 3.23 mmol) süspansiyonuna etil 2-metilkinolin-6-karboksilat (633 mg, 2.94 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80°C'ye ısıtılmıştır ve 23 saat karışmaya bırakılmıştır. Daha fazla selenyum dioksit (80 mg, 0.72 mmol, 0.24 eşdeğer) eklenmiştir ve reaksiyon 3 saat ısıtılmıştır, reaksiyon karışımı soğutulmuştur ve selitten filtrelenmiştir (DCM ile ayrıştırılarak). Filtrat, turuncu katı (674 mg, nicel) olarak ham başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Bu materyal bir sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan direkt olarak kullanılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 10.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.48 - 8.41 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 3H).

Bileşik 148, etil 2-(hidroksimetil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

0°C'de etanol (6.5 mL) ve su (3.25 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 147 (213 mg, 0.929 mmol) süspansiyonuna sodyum borohidrit (176 mg, 4.65 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, 0°C'de 2.5 saat karıştırılmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı su (30 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 30 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (30 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham materyal, sarı katı (132 mg, %61) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %5 ila 40 EtOAc gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 1.48

(t, $J = 7.1$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₄NO₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 232.0974; bulunan 232.0972.

Bileşik 149, etil 2-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)kinolin-6-karboksilat
5 **hazırlanışı**

Argon altında anhidroz DCM (3.0 mL) içindeki Bileşik 148 (75 mg, 0.324 mmol) solüsyonuna imidazol (33.1 mg, 0.486 mmol), akabinde tert-bütildimetilsilil klorid (56.2 mg, 0.373 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 4 gün karıştırılmıştır, akabinde DCM (10 ml) ile seyreltilmiştir ve su (1 x 10 ml), 0.25 M HCl aköz (1 x 10 ml), tuzlu su (1 x 10 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), konsantre edilmiştir ve sarı yağ (103 mg, %92) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.17 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₁₉H₂₇NO₃Si (M + H)⁺ için hesaplanan 347.1859; bulunan 347.1853.

Bileşik 150, 2-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)kinolin-6-karboksilik asit
20 **hazırlanışı**

THF (0.9 mL) ve metanol (0.3 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 149 (39 mg, 0.113 mmol) solüsyonuna aköz 2M NaOH (0.113 mL, 0.226 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, oda sıcaklığında 2 gün karışmaya bırakılmıştır. Daha fazla aköz 2M NaOH (0.113 mL, 0.226 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 5 saat 50°C'ye ısıtılmıştır. Daha fazla aköz 2M NaOH (0.113 mL, 0.226 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon oda sıcaklığında 18.5 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı su (10 ml) ile seyreltilmiştir ve aköz katman, 1M aköz HCl eklenerek asitleştirilmiştir (~ pH 3'e). Aköz katman, EtOAc (2 x 20 ml) ile özütlenmiştir ve 30 kombine organik katman kurutulmuştur (MgSO₄). LCMS (ESI⁺): 2-(hidroksimetil)kinolin-6-karboksilik asit (-TBDMS) ve başlıktaki bileşiğin 2.7 :1

karışımını göstermiştir. Bu karışım, sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan direkt olarak kullanılmıştır. HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₃NO₃Si (M + H)⁺ için hesaplanan 318.1525; bulunan 318.1518.

5 **Bileşik 151, 2-(((tert-bütildimetilsilil)oksi)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı**

Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.2 mL) içindeki karıştırılan ham Bileşik 150 (36 mg, 0.113 mmol, teorik verim kullanılmıştır) solüsyonuna DIEA (0.043 mL, 0.249 mmol), akabinde HATU (56.1 mg, 0.147 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, Bileşik 2 (38.7 mg, 0.136 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır, akabinde su (10 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 25 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (25 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, beyazımsı katı (9.5 mg, ham karışımdaki başlangıç materyalinin yüzdesine göre %44) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %10 ila 80 EtOAc gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

20

Bileşik 152, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(hidroksimetil)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı

Argon altında oda sıcaklığında THF (0.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 151 (9.5 mg, 0.016 mmol) solüsyonuna yavaşça TBAF (THF içinde 1M, 0.024 mL, 0.024 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve aköz katman, EtOAc (2 x 20 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (10 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur Na₂SO₄ ve krem katı olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Bu materyal, soluk sarı katı (4.4 mg, %58) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %20 ila 33 EtOAc/DCM, akabinde %10 MeOH/DCM gradyanı

kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.41 - 4.23 (m, 10H), 2.26 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₇H₂₄NO₃O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 470.1710; bulunan 470.1691.

Bileşik 153, bütül 8-florokinolin-6-karboksilat hazırlanışı

10

Bütanol (1.0 mL) içindeki karıştırılan 6-bromo-8-florokinolin (72 mg, 0.319 mmol), Hermann paladosikli (14.9 mg, 0.016 mmol) ve tri-t-bütilfosfonyum tetrafloroborat (18.5 mg, 0.064 mmol) süspansiyonuna molibden heksakarbonil (168 mg, 0.637 mmol), akabinde THF içindeki DBU 1.0M (0.96 ml, 0.956 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon mikrodalgada 1 saat 130°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı selitten filtrelenmiştir, akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, silika üzerine kuru olarak yüklenmiştir ve sarı katı (60 mg, %70) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %10 ila 20 EtOAc/petrol eteri gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 9.08 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (dt, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.53 (dq, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₅FNO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 248.1081; bulunan 248.1080.

25

Bileşik 154, 8-florokinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

THF (1.5 mL) ve MeOH (0.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 153 (53 mg, 0.214 mmol) solüsyonuna aköz 2M NaOH (0.536 mL, 1.072 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 16 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve 1M aköz HCl kullanılarak asitleştirilmiştir (~pH 3'e). Aköz

katman, DCM (3 x 15ml) ile özütlenmiştir ve kombine organik katman, (Na₂SO₄) ile kurutulmuştur, akabinde turuncu katı (34 mg, %83) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Bu materyal, sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan direkt olarak kullanılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.96 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₇FN₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 192.0461; bulunan 192.0462.

Örnek 136, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-8-florokinolin-6-karboksamid

Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 154 (30 mg, 0.157 mmol) solüsyonuna DIEA (0.087 mL, 0.502 mmol), akabinde HATU (78 mg, 0.204 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, Bileşik 2 (53.5 mg, 0.188 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (15 mL) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur Na₂SO₄ ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, beyazımsı katıyı (25 mg) sağlamak üzere %5 ila 25 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Ancak bu materyal saflaştırma gerektirmiştir. Bu nedenle bu materyalden 15 mg, beyazımsı katı (10.8 mg, %15) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere MeOH, akabinde MeOH/MeOH içinde %5, sonra %10 2M NH₃ ile ayrıştırılarak SCX kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.08 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 11.5, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₆H₂₁FN₃O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 458.1511; bulunan 458.1505.

Bileşik 155, 6-bromokinolin-2-karbaldehit hazırlanışı

Argon altında 1,4-dioksan (5.5 mL) içindeki karıştırılan selenyum dioksit (412 mg, 3.71 mmol) süspansiyonuna 6-bromo-2-metilkinolin (750 mg, 3.38 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 80°C'ye ısıtılmıştır ve 23 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde selitten filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, soluk sarı katı (551 mg, %69) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %5 ila 15 EtOAc/petrol eteri gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 10.22 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₇⁷⁹BrNO (M + H)⁺ için hesaplanan 235.9711; bulunan 235.9704.

Bileşik 156, (6-bromokinolin-2-il)metanol hazırlanışı

0°C'de etanol (41 mL) ve su (20.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 155 (1.36 g, 5.76 mmol) süspansiyonuna sodyum borohidrit (1.090 g, 28.8 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, 0°C'de 18 saat karışmaya bırakılmıştır. Solventler, vakum ile uzaklaştırılmıştır ve elde edilen kalıntı, su (30 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 20 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve sarı katı (1.27 g, %93) olarak başlıktaki ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 0.5H, OH), 4.07 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₉⁷⁹BrNO (M + H)⁺ için hesaplanan 237.9868; bulunan 237.9865.

Bileşik 157, 6-bromo-2-(metoksimetil)kinolin hazırlanışı

Argon altında 0°C'de DMF (20 mL) içindeki karıştırılan sodyum hidrit (101 mg, 2.52 mmol) süspansiyonuna Bileşik 156 (500 mg, 2.100 mmol) parçalar halinde

yavaşça eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, metil iyodid (0.314 mL, 5.04 mmol) eklenmeden önce 0°C’de 0.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, kademeli olarak oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 19 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde su (100 ml) içine dökülmüştür ve EtOAc (3 x 75 ml) ile özütlenmiştir -
5 berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (75 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve sarı katıyı sağlamak üzere *vakum ile* (son DMF kalıntıları, heptan ile birlikte buharlaştırılarak uzaklaştırılmıştır) konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı katı (451 mg, %85) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %5 ila 80 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak
10 biotage kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.54 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₁H₁₁⁷⁹BrNO (M + H)⁺ için hesaplanan 252.0024; bulunan 252.0016.

15

Bileşik 158, 2-(trimetilsilil)etil 2-(metoksimetil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

2-(trimetilsilil)-etanol (3.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 157 (173 mg, 0.686 mmol), Hermann paladosikli (32.2 mg, 0.034 mmol) ve tri-t-bütilfosfonyum
20 tetrafloroborat (39.8 mg, 0.137 mmol) süspansiyonuna molibden hekzakarbonil (362 mg, 1.372 mmol), akabinde DBU (THF içinde 1.0 M, 2.06 ml, 2.06 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı mikrodalgada 1 saat 130°C’ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı selitten filtrelenmiştir, akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, silika üzerine kuru olarak yüklenmiştir ve sarı katı
25 (60 mg, %70) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %10 ila 20 EtOAc/petrol eteri gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.64 - 4.36 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.59 (s, 0H), 1.27 - 1.11 (m, 2H), 0.13 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₄NO₃Si (M + H)⁺ için hesaplanan 318.1520; bulunan 318.1530.
30

Bileşik 159, 2-(metoksimetil)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Argon altında oda sıcaklığında THF (5.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 158 (213 mg, 0.671 mmol) solüsyonuna THF içindeki TBAF 1.0M (1.006 mL, 1.006 mmol) yavaşça eklenmiştir, reaksiyon karışımı 5 saat karıştırılmıştır. Su (10 ml) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı THF'yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir. Aköz katman akabinde 1M aköz HCl kullanılarak asitleştirilmiştir (~pH 3'e) ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (10 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve soluk sarı katı olarak ham ürünü sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir. Bu materyal, sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan direkt olarak kullanılmıştır.

Örnek 137, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(metoksimetil)kinolin-6-karboksamid

Argon altında DMF (4 mL) içindeki karıştırılan ham Bileşik 159 (148 mg, 0.477 mmol) ve DIEA (0.249 mL, 1.431 mmol) solüsyonuna HATU (218 mg, 0.572 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (129 mg, 0.453 mmol) eklenmeden önce 3 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon su ile seyreltilmiştir, elde edilen çökelti, filtrasyon ile izole edilmiştir ve su ile yıkanmıştır. Elde edilen soluk yeşil çökelti, krem katı (114 mg, %49) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %12 ila 100 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.37 - 4.19 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₈H₂₆NO₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 484.1867; bulunan 484.1861.

Bileşik 160, N-(4-bromo-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid hazırlanışı

Oksalil klorid (0.282 mL, 3.33 mmol), kuru DCM (7 mL) içindeki 1,4-
 5 benzodioksan-6-karboksilik asit (500 mg, 2.78 mmol) ve DMF (5.37 µL, 0.069 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon, reaksiyon karışımı konsantre edilmeden, anhidröz DCM (7 mL) eklenmeden ve tekrar konsantre edilmeden önce oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Elde edilen kalıntı tekrar anhidröz DCM (3 + 3 +1 mL) içinde çözülmüştür ve kuru DCM (7 mL) içindeki
 10 of 4-bromo-3-nitroanilin (602 mg, 2.78 mmol) ve piridin (0.449 mL, 5.55 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı konsantre edilmiştir ve elde edilen katı MeOH içinde süspanse edilmiştir, su ile seyreltilmiştir ve akabinde filtrasyon ile izole edilmiştir. Katı, soluk sarı katı (1.01 g, %96) olarak başlıktaki bileşiği
 15 sağlamak üzere su ile yıkanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.19 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₂⁷⁹BrN₂O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 378.9930; bulunan 378.9920.

20

Bileşik 161, N-(3-amino-4-bromofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid hazırlanışı

Etanol (12 mL) ve su (4.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 160 (750 mg, 1.978
 25 mmol) solüsyonuna demir tozu (773 mg, 13.85 mmol), akabinde amonyum klorid (741 mg, 13.85 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 23 saat reflükse ısıtılmıştır, akabinde selitten filtrelenmiştir (EtOH/EtOAc ile ayrıştırılarak) ve solventler *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Elde edilen kalıntı, su (50mL) ile EtOAc (50 mL) arasında bölünmüştür. Organik katman, doymuş aköz NaHCO₃ (50 mL),
 30 su (50 mL), tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur (Na₂SO₄), akabinde bej katı (575 mg, %83) olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre

edilmiştir. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.30 (td, J = 5.2, 3.7 Hz, 4H). HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{15}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_3(\text{M} + \text{H})^+$ için hesaplanan 349.0188; bulunan 349.0187.

5

Örnek 138, N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid

Oksalil klorid (0.116 mL, 1.375 mmol), kuru DCM (7 mL) içindeki 6-kinolin karboksilik asit (198 mg, 1.146 mmol) ve DMF (2.217 μL , 0.029 mmol) süspansiyonuna damlatılarak eklenmiştir. Anhidroz dioksan (3 mL), tüm reaktifleri tamamen çözündürmek amacıyla reaksiyona eklenmiştir, ancak bu tam olarak başarılı olmamıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Piridin (0.278 mL, 3.44 mmol), akabinde anhidroz dioksan (7 mL) içindeki Bileşik 161 (400 mg, 1.146 mmol) reaksiyona eklenmiştir. DMF (3 mL), oluşan katıları çözmek amacıyla eklenmiştir. Reaksiyon, 48 saat karışmaya bırakılmıştır, akabinde solventleri uzaklaştırmak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Elde edilen çökelti, su ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Aköz katmanda katı bir çökeltinin olduğu gözlenmiştir. Aköz katman, doymuş aköz NaHCO_3 eklenerek bazik hale getirilmiştir ve bej çökelti toplanmıştır. Kombine organik katman, tuzlu su (25 mL) ile yıkanmıştır, akabinde kahverengi yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere kurutulmuştur (Na_2SO_4). LCMS, çökelti ve yağın ürünü içerdiğini göstermiştir, bu nedenle ikisi kombine edilmiştir ve beyaz katı (236 mg, %41) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %0 ila 10 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 8.30 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 6H). HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{25}\text{H}_{19}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_4(\text{M} + \text{H})^+$ için hesaplanan 504.0559; bulunan 504.0554.

Örnek 139, N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid

- Oksalil klorid (0.029 mL, 0.344 mmol), argon altında kuru DCM (3 mL) içindeki
- 5 Bileşik 70 (118 mg, 0.315 mmol) ve DMF (0.554 µL, 7.16 µmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2.5 saat karıştırılmıştır. Bileşik 161 (100 mg, 0.286 mmol), akabinde piridin (0.046 mL, 0.573 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı çok homojen değildir, bu nedenle anhidröz dioksan (2 mL), akabinde anhidröz DMF (2 mL) eklenmiştir. Reaksiyon
- 10 oda sıcaklığında 18 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı su içine dökülmüştür ve aköz katman, EtOAc (1 x 20 ml) ile yıkanmıştır. Aköz katman, doymuş aköz NaHCO₃ ile bazik (~ pH 8/9'a) hale getirilmiştir ve akabinde EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir, kombine organik katman, tuzlu su (15 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %1 ila 10
- 15 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile saflaştırma, bej katı (44 mg, %25) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 10.22 (s, 1H) 8.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69 -7.67 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H),
- 20 4.62 - 4.56 (br m, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 4H), 3.05 - 2.85 (br m, 2H), 2.80 - 2.50 (br m, 4H), 1.80-1.65 (br m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₃₁H₃₀⁷⁹BrN₄O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 617.1394; bulunan 617.1399.

Örnek 140, N-(2-siyano-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid

- Anhidröz NMP (2 mL) içindeki Örnek 138 (150 mg, 0.297 mmol) solüsyonuna bakır(I) siyanid (53.1 mg, 0.593 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı mikrodalgada 2 saat 140°C'ye ısıtılmıştır.

Ham reaksiyon karışımı, EtOAc ile ayrıştırılarak filtrelenmiştir. EtOAc, *vakum ile* uzaklaştırılmıştır ve elde edilen kalıntı su içine dökülmüştür. Yeşil bir çökelti oluşmuştur. Bu çökelti filtrasyon ile toplanmıştır ve su ile yıkanmıştır. Çökeltinin yarısı alınmıştır ve bej katı (4 mg, %3) olarak ürünü sağlamak üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.20 (s, 2H), 7.84 (q, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₂₆H₁₉N₄O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 451.1401; bulunan 451.1397.

10

Bileşik 162, 5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karboksilik asit hazırlanışı

Trifloroasetik asit (5.80 mL) içindeki karıştırılan 3-kinolin karboksilik asit (500 mg, 2.89 mmol) solüsyonuna Adam katalizörü (58 mg, 0.255 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı hidrojen (3 x vakum/hidrojen döngüsü) ile arındırılmıştır ve 24 saat karışmaya bırakılmıştır. Daha fazla Adam katalizörü (58 mg, 0.255 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 22.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı selitten filtrelenmiştir ve selit pedi DCM ile yıkanmıştır. Organik solventler, koyu sarı yağı sağlamak üzere *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Yağ, filtrasyon ile toplanan bir çökeltiyi sağlamak üzere dietil eter ile tritüre edilmiştir ve beyazımsı katı (323 mg, %63) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere vakum altında kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 2.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₀H₁₂NO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 178.0868; bulunan 178.0874.

25

Örnek 141, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karboksamid

Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 162 (37.4 mg, 0.211 mmol) solüsyonuna DIEA (0.098 mL, 0.563 mmol), akabinde

HATU (87 mg, 0.229 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, Bileşik 2 (50 mg, 0.176 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı 16.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti filtrasyon ile toplanmıştır, su ile yıkanmıştır ve bej katı olarak ham ürünü
 5 sağlamak üzere vakum altında kurutulmuştur. %20 EtOAc/DCM, %5 MeOH/DCM, akabinde %10 MeOH/DCM + MeOH içinde %2 2M NH₃ kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı cam (64 mg, %82) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.81
 10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 4H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₂₆H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 444.1918; bulunan 444.1907.

15

Bileşik 163, 1-(6-bromokinolin-2-il)etanol hazırlanışı

0°C’de kuru THF (2.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 155 (200 mg, 0.847 mmol) süspansiyonuna metilmagnezyum bromid (dietil eter içinde 3.0 M, 0.367 mL,
 20 1.101 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon 1.5 saatte kademeli olarak oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon, doymuş aköz NH₄Cl (30 ml) ile EtOAc (30 ml) arasında bölünmüştür. Aköz katman, bir parça daha EtOAc (30 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katmanlar tuzlu su (30 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur Na₂SO₄ ve vakum ile konsantre edilmiştir. %6 ila 80
 25 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, kahverengi yağ (148 mg, %69) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 1H), 4.92 - 4.75 (br s, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). HRMS
 30 (ESI⁺): C₁₁H₁₁¹⁷⁹BrNO (M + H)⁺ için hesaplanan 252.0015; bulunan 252.0019.

Bileşik 164, 6-bromo-2-(1-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)kinolin hazırlanışı

Anhidroz DCM (3.0 mL) içindeki Bileşik 163 (64 mg, 0.254 mmol) solüsyonuna imidazol (25.9 mg, 0.381 mmol), akabinde tert-bütildimetilsilil klorid (44.0 mg, 0.292 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 19.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlanmamıştır. Daha fazla imidazol (25.9 mg, 0.381 mmol) ve tert-bütildimetilsilil klorid (44.0 mg, 0.292 mmol) parçaları, 48 saatlik bir periyotta eklenmiştir (x 3) ve son olarak reaksiyon, reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere 35°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı DCM (10 mL) ile seyreltilmiştir, su (1 x 10 mL), 0.25 M HCl (1 x 10 mL), tuzlu su (1 x 10 mL) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kolon kromatografisi (%5 EtOAc/petrol eteri) ile yapılan saflaştırma, soluk sarı yağ (64 mg, %69) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 3H), 5.12 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₅⁷⁹BrNOSi (M + H)⁺ için hesaplanan 366.0889; bulunan 366.0885.

Bileşik 165, 2-(1-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

-78°C'de kuru THF (1.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 164 (62 mg, 0.169 mmol) solüsyonuna yeni titre edilmiş n-BuLi (0.168 mL, 0.372 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon, katı CO₂ eklenmeden önce -78°C'de 40 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon, 17 saatte oda sıcaklığına ısıtılmadan önce -78°C'de 30 dakika daha karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı su (10 ml) ile seyreltilmiştir. Aköz katman, bir parça DCM (15 ml) ile yıkanmıştır (kademeli olarak ayrılan bir emülsiyon oluşmuştur). Aköz katman akabinde 1M aköz HCl kullanılarak asitleştirilmiştir (~pH 2/3'e) ve DCM (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman kurutulmuştur (MgSO₄) ve sarı yağ (29 mg, %57)

olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Bu materyal, sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır.

Bileşik 166, 2-(1-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı

Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 165 (28 mg, 0.084 mmol) solüsyonuna DIEA (0.032 mL, 0.186 mmol), akabinde HATU (41.8 mg, 0.110 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (28.8 mg, 0.101 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır ve reaksiyon, 16.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı su (15 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (15 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Geri kalan DMF kalıntıları, kahverengi yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere heptan ile birlikte buharlaştırılarak uzaklaştırılmıştır. %10 ila 100 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyaz katı (14 mg, %28) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 3H), 7.90 (brs, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.18 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₃₄H₃₆N₃O₅Si (M + H)⁺ için hesaplanan 598.2732; bulunan 598.2724.

Örnek 142, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(1-hidroksietil)kinolin-6-karboksamid

Argon altında oda sıcaklığında THF (0.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 166 (14 mg, 0.023 mmol) solüsyonuna yavaşça TBAF (THF içinde 1M, 0.035 mL, 0.035

mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve aköz katman, EtOAc (3 x 20 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve vakum ile konsantre edilmiştir. %100 DCM, akabinde DCM içinde %2.5 ila %5 MeOH gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı katı (9.3 mg, %82) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ^1H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 3H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.7 Hz, 3H). HRMS (ESI^+): $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 484.1867; bulunan 484.1853.

Bileşik 167, metil 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksilat hazırlanışı

İki boyunlu 250 mL'lik yuvarlak tabanlı bir balon, metil 6-kinolinkarboksilat (0.500 g, 2.67 mmol) ve Pt_2O (0.030 g, 0.13 mmol) ile yüklenmiştir, boşaltılmıştır ve tekrar argon ile doldurulmuştur. TFA (9 mL) eklenmiştir ve balon boşaltılmıştır ve tekrar hidrojen ile doldurulmuştur, akabinde kapatılmıştır ve 5 saat 60°C 'ye ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, balon su banyosunda soğutulurken doymuş aköz NaHCO_3 ile dikkatli bir şekilde söndürülmüştür. Karışım DCM (3 x) ile özütlenmiştir ve organik fazlar kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyaz katı (232 mg, %45) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eteri içinde %14 ila 20 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66 - 7.62 (m, 2H), 6.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H). HRMS (ESI^+): $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 192.1019; bulunan 192.1027.

Bileşik 168, metil 1-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Argon altında 0°C’de anhidroz DMF (4 mL) içindeki karıştırılan NaH (31.8 mg, 0.795 mmol) süspansiyonuna Bileşik 167 (76 mg, 0.397 mmol) parçalar halinde eklenmiştir. Reaksiyon, 0°C’de 0.5 saat karıştırılmıştır ve akabinde 0.5 saat oda sıcaklığına ilitilmiştir. Balon, 0°C’ye soğutulmuştur ve iyodometan (0.037 mL, 0.596 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığına ilitilmiştir ve 19.5 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı su (50 ml) içine dökülmüştür ve EtOAc (2 x 25 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir.

10 Kombine organik katman, tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %1 ila 10 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, soluk pembe katı (54 mg, %66) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7.68 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₂H₁₆NO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 206.1176; bulunan 206.1186.

Bileşik 169, 1-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

20 THF (1.8 mL) ve MeOH (0.6 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 168 (41 mg, 0.200 mmol) solüsyonuna aköz 2M NaOH (0.200 mL, 0.400 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 20 saat karışmaya bırakılmıştır. Daha fazla aköz 2M NaOH (0.400 mL, 0.800 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 6 saat karıştırılmıştır, akabinde 50°C’ye ısıtılmıştır ve 21 saat karışmaya bırakılmıştır. Solventler, *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Elde edilen kalıntı, su (25 ml) içine alınmıştır ve 1M aköz HCl kullanılarak asitleştirilmiştir (~ pH 4’e). Aköz katman EtOAc (2 x 20 ml) ile özütlenmiştir. Organik katman 1M aköz NaOH (2 x 20 ml) ile ve bir kez su (10 ml) ile yıkanmıştır. Kombine aköz katman asitleştirilmiştir (~ pH 2/3’e) ve EtOAc (2 x 20 ml) ile özütlenmiştir ve kombine organik katman tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır ve beyazımsı katı (37 mg, %97) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak

üzere kurutulmuştur (Na₂SO₄). Bu materyal saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄/CDCl₃, 1.5:1) δ 7.70 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₁H₁₄NO₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 192.1025; bulunan 192.1019.

Örnek 143, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid

- 10 Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.4 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 169 (34 mg, 0.178 mmol) solüsyonuna DIEA (0.108 mL, 0.622 mmol), akabinde HATU (73.2 mg, 0.193 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (42.1 mg, 0.148 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon 18 saat karıştırılmıştır. Daha fazla HATU (73.2 mg, 0.193 mmol) ve DIEA (0.108 mL, 0.622 mmol)
- 15 eklenmiştir ve 28.5 saat daha karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon su (50 ml) içine dökülmüştür ve EtOAc (3 x 20 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Organik katman, bir parça daha tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve koyu pembe yarı katıyı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. DCM içinde %5 ila %40 EtOAc gradyanı kullanılarak
- 20 biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyazımsı katı (6 mg, %9) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 4H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6.3 Hz,
- 25 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): C₂₇H₂₇N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 458.2080; bulunan 458.2069.

Bileşik 170, 2-(6-bromokinolin-2-il)etil 4-metilbensülfonat hazırlanışı

- 30 Argon altında 0°C'de DCM (2.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 6 (400 mg, 1.587 mmol) ve DABCO (356 mg, 3.17 mmol) solüsyonuna toluensülfonil klorid

(454 mg, 2.380 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığına ılıtılmıştır ve 18.5 saat karışmaya bırakılmıştır, akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, EtOAc (25ml) ile %5 aköz NaHCO₃ (30 ml) arasında bölünmüştür. Aköz katman, bir parça daha EtOAc (25 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, su (25 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur Na₂SO₄ ve sarı katı olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Bu katı, az miktarda EtOAc (3 ml) içinde süspanse edilmiştir, akabinde heptan (15 ml) eklenmiştir ve katı, 2 saat tritüre edilmiştir. Reaksiyon karışımı buzdolabında bir gece beklemeye bırakılmıştır.

10

Çöken materyal, filtrasyon ile izole edilmiştir, heptan ile yıkanmıştır ve beyazımsı katı (363 mg, %56) olarak ürünü sağlamak üzere vakum altında kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

15

Bileşik 171, 4-(2-(6-bromokinolin-2-il)etil)morfolin hazırlanışı

Anhidroz asetonitril (2.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 170 (100 mg, 0.246 mmol) solüsyonuna K₂CO₃ (112 mg, 0.812 mmol), akabinde morfolin (0.033 mL, 0.369 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 60°C'ye ısıtılmıştır ve 14 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon vakum ile konsantre edilmiştir, akabinde EtOAc (25 ml) ile %5 aköz NaHCO₃ (25 ml) arasında bölünmüştür. Organik katman tuzlu su (25 ml) ile yıkanmıştır. Ancak ürünün bir miktarının aköz katmana gitmiş olması endişesi vardır. Bu nedenle aköz katmanın daha fazla aköz NaHCO₃ eklenerek bazik olması sağlanmıştır. Bu katman tekrar EtOAc (25 ml) ile özütlenmiştir ve katı NaCl aköz katmana eklenmiştir, akabinde EtOAc (25 ml) tekrar özütleme yapılmıştır. Kombine organik katman kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. MeOH/EtOAc içinde %1 ila 5 2M NH₃ gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyazımsı katı (40 mg, %51) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.00 (d, *J* =

30

8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 9.0$, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 4H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.64 - 2.48 (m, 4H).

5 **Örnek 144, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetil)kinolin-6-karboksamid**

n-Bütillityum (hekzan içinde 2.01 M, 0.139 mL, 0.280 mmol), argon altında -78°C'de kuru THF (2.0 mL) içindeki Bileşik 171 (75 mg, 0.233 mmol)
10 solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir.

Reaksiyon, -78°C'de 0.5 saat karıştırılmıştır, akabinde katı CO₂ parçaları eklenmiştir. Reaksiyon, bir gece boyunca karıştırılarak kademeli olarak oda sıcaklığına ısıtılmıştır, akabinde reaksiyon karışımı MeOH ile söndürülmüştür ve
15 solventler, 2-(2-morfolinoetil)kinolin-6-karboksilik asit ara ürününü sağlamak üzere *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. HATU (116 mg, 0.304 mmol), kuru DMF (2.0 mL) içindeki ham 2-(2-morfolinoetil)kinolin-6-karboksilik asit (67 mg, 0.234 mmol) ve DIEA (0.090 mL, 0.515 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon 5 dakika karıştırılmıştır, akabinde Bileşik 2 (73.2 mg, 0.257 mmol) eklenmiştir ve
20 reaksiyon oda sıcaklığında 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı su (30 ml) içine dökülmüştür ve EtOAc (2 x 30 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (30 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. İlk saflaştırma, MeOH, akabinde MeOH/MeOH içindeki %10 2M NH₃ ile ayrıştırılarak SCX kolonu
25 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Materyal ayrıca, sarı yarı katı (12 mg, %9.5) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM içinde %0 ila 2 MeOH gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.35 -
30 4.26 (m, 4H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.49-

2.44 (m, 4H), 2.24 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₃₂H₃₃N₄O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 553.2451; bulunan 553.2444.

Bileşik 172, metil2-(hidroksimetil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

5

0°C’de etanol (8 mL) ve su (4 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 13 (256 mg, 1.190 mmol) süspansiyonuna sodyum borohidrit (225 mg, 5.95 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 0°C’de 40 dakika karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon su (30 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 20 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, 10 tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve sarı katı (248 mg, %96) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (br s, 1H, OH), 4.02 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₂H₁₃NO₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 218.0817; bulunan 218.0823.

15

Bileşik hazırlanışı 173, metil 2-(((metilsülfonil)oksi)metil)kinolin-6-karboksilat

Argon altında 0°C’de DCM (10 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 172 (145 mg, 0.668 mmol) ve DMAP (8.15 mg, 0.067 mmol) solüsyonuna trietilamin (0.279 mL, 2.003 mmol), akabinde metansülfonik anhidrit (174 mg, 1.001 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 0°C’de 2 saat karıştırılmıştır, reaksiyon DCM (20 ml) ile seyreltilmiştir ve doymuş NH₄Cl (aköz) (2 x 10 ml), doymuş aköz NaHCO₃ (1 x 10 ml), su (1 x 10 ml) ile yıkanmıştır ve krem katı (169 mg, %86) olarak 25 başlıktaki bileşiği sağlamak üzere kurutulmuştur (Na₂SO₄). ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.17 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₄NO₅S (M + H)⁺ için hesaplanan 296.0586; bulunan 296.0589.

30

Bileşik 174, metil 2-(izopropoksimetil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Bileşik 173 (40 mg, 0.135 mmol), izopropanol (3 mL) içinde çözülmüştür ve kapalı bir tüpte 15 saat 80°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 20 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı/kahverengi yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. DCM içinde %5 ila 40 EtOAc gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı katı (25 mg, %80 saf, %60 verim) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.60 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.32-8.26 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₈NO₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 260.1287; bulunan 260.1285.

Bileşik 175, 2-(izopropoksimetil)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

THF (0.6 mL) ve MeOH (0.2 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 174 (25 mg, 0.096 mmol) solüsyonuna 2M aköz NaOH (0.096 mL, 0.193 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırılmıştır. Daha fazla 2M aköz NaOH (0.096 mL, 0.193 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 48 saat 50°C'ye ısıtılmıştır. Son olarak LiOH (11.55 mg, 0.482 mmol) reaksiyon karışımına eklenmiştir ve reaksiyon oda sıcaklığında 2.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı su (20 ml) içine dökülmüştür. Aköz katman, 1M aköz HCl kullanılarak asitleştirilmiştir (~ pH 3'e) ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve koyu sarı katı olarak ham başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Bu materyal, sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan direkt olarak kullanılmıştır.

Örnek 145, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(izopropoksimetil)kinolin-6-karboksamid

Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.2 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 175 (24 mg, 0.098 mmol) solüsyonuna DIEA (0.037 mL, 0.215 mmol), akabinde HATU (48.4 mg, 0.127 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (33.4 mg, 0.117 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon 21 saat karıştırılmıştır, akabinde su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 10 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (10 mL) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı zatk olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. DCM içinde %30 ila %50 EtOAc gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma (yeteri kadar saf materyali sağlamak üzere iki biotage saflaştırma yapılması gerekmiştir), şeffali katı (10 mg, %20) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 4H), 3.86 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): C₃₀H₂₉N₃O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 512.2180; bulunan 512.2174.

Bileşik 176, metil 2-(((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)metil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

Bileşik 173 (50 mg), tetrahidrofufuril alkol (3 mL) içinde çözülmüştür ve 3 gün 80°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 20 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır ve sarı/kahverengi yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere kurutulmuştur (Na₂SO₄). İlk saflaştırma, MeOH ve akabinde MeOH + MeOH içinde 2M NH₃ ile ayrıştırılarak SCX kromatografisi ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen kalıntı ayrıca, sarı/kahverengi katı (14 mg, %27) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak

üzere DCM içinde %8 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.19 (qd, *J* = 7.0, 5 4.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 2.07 - 1.85 (m, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 1 H). HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₀NO₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 302.1392; bulunan 302.1387.

Örnek 146, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)metil)kinolin-6-karboksamid

THF (0.3 mL) ve metanol (0.1 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 176 (14 mg, 0.046 mmol) solüsyonuna su (0.1 mL) içindeki LiOH (11.13 mg, 0.465 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır. 15 Reaksiyon su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve aköz katman, 1M aköz HCl eklenerek asidik hale getirilmiştir (~pH 3'e). Aköz katman, EtOAc (3 x 10 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve kahverengi yağ olarak 2-(((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)metil)kinolin-6-karboksilik asidi sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Argon altında oda sıcaklığında 20 DMF (0.75 mL) içindeki karıştırılan 2-(((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)metil)kinolin-6-karboksilik asit (14 mg, 0.049 mmol) solüsyonuna DIEA (0.019 mL, 0.107 mmol), akabinde HATU (24.09 mg, 0.063 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (16.62 mg, 0.058 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon 21 saat karıştırılmıştır, akabinde su (20 ml) ile 25 seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 10 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (10 mL) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı/turuncu zatk olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. DCM içinde %25 ila %75 EtOAc gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı katı (10.5 mg, %39) 30 olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.13

(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 4H), 4.21 (qd, $J = 7.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.33 (dt, $J = 3.3, 1.4$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.11 - 1.88 (m, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): C₃₂H₃₂N₃O₆ (M + H)⁺ için hesaplanan 554.2286; bulunan 554.2279.

Bileşik 177, metil 2-((2-hidroksietoksi)metil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

10 Etilen glikol (4.5 mL, 82 mmol) içindeki Bileşik 173 (200 mg, 0.677 mmol) solüsyonu, 24 saat 80°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur, akabinde su (40 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman su (30 ml), tuzlu su (30 ml) ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur (Na₂SO₄), akabinde kahverengi yağ (123 mg) olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

15 DCM içinde %8 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, bej katı (72 mg, %41) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 4.94 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 2H), 3.54 (br s, 1H, OH). HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₆NO₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 262.1079; bulunan 262.1074.

20

Bileşik 178, metil 2-((2-(pirolidin-1-il)etoksi)metil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

25

Argon altında 0°C'de DCM (2.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 177 (68 mg, 0.260 mmol) solüsyonuna DMAP (3.18 mg, 0.026 mmol) akabinde trietilamin (0.109 mL, 0.781 mmol) ve metansülfonik anhidriti (68.0 mg, 0.390 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 0°C'de 3 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon DCM (20 ml) ile seyreltilmiştir ve doymuş NH₄Cl (aköz) (2 x 10 mL), aköz NaHCO₃ (1

30

x 10 mL), su (1 x 10 mL), tuzlu su (1 x 10 mL) ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur (Na₂SO₄), akabinde kahverengi yağ olarak metil 2-((2-((metilsülfonil)oksi)etoksi)metil)kinolin-6-karboksilatı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Argon altında 0°C’de kuru DCM (2.5 mL) içindeki

5 karıştırılan metil 2-((2-((metilsülfonil)oksi)etoksi)metil)kinolin-6-karboksilat (88 mg, 0.259 mmol) solüsyonuna pirolidin (0.216 mL, 2.59 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde kademeli olarak oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 22 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon doymuş aköz NaHCO₃ (20 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (20 ml)

10 ile yıkanmıştır, kurutulmuştur Na₂SO₄ ve yeşil yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. KP-NH kolonu ve sikloheksan içinde %8 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, mumsu sarı/kahverengi katı (41 mg, %50) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H),

15 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 1.84 -1.78 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₃N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 315.1709; bulunan 315.1702.

20 **Bileşik 179, 2-((2-(pirolidin-1-il)etoksi)metil)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı**

THF (1.5 mL) ve MeOH (0.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 178 (36 mg, 0.115 mmol) solüsyonuna 2M aköz NaOH (0.286 mL, 0.573 mmol) eklenmiştir ve

25 reaksiyon oda sıcaklığında 19 saat karışmaya bırakılmıştır. Daha fazla 2M aköz NaOH (0.286 mL, 0.573 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 4 saat 50°C’ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve 1M aköz maleik asit ile asitleştirilmiştir (~pH 3’e). Aköz katman, EtOAc (2 x 15 mL) ile iki kez yıkanmıştır ve soluk kahverengi katı olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile*

30 konsantre edilmiştir. MeOH/MeOH içinde %0 ila 10 2M NH₃ gradyanı ile ayrıştırılarak SCX kromatografisi ile bu materyalin saflaştırılması, kahverengi yağ

(27 mg, %79) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₁N₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 301.1552; bulunan 301.1548.

Örnek 147, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-(pirolidin-1-il)etoksi)metil)kinolin-6-karboksamid

Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 179 (27 mg, 0.090 mmol) solüsyonuna DIEA (0.050 mL, 0.288 mmol), akabinde HATU (44.4 mg, 0.117 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (30.7 mg, 0.108 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon, 15 saat karıştırılmıştır, akabinde reaksiyon, su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlendirilmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Bazı katılar, ayırma balonunun kenarı etrafında birikmiştir - bunlar, az miktarda MeOH içinde çözölmüştür ve organik katmana eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. İlk olarak %50 EtOAc/DCM, akabinde %2 ila %10 MeOH/DCM + MeOH içinde %1 2M NH₃ gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, ¹H NMR ile ne yazık ki yetersiz derecede saf olan soluk gri bir katıyı sağlamıştır. SCX kromatografisi ile bu materyali daha da saflaştırma çabası başarısız olmuştur. Son olarak materyal, beyazımsı katı (3.2 mg, %6) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere preparatif TLC (2 x %10 MeOH/DCM ile ayrıştırılarak) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.66 - 8.61 (m, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 4H), 3.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.98 - 1.93 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₃₃H₃₄N₄O₅(M + H)⁺ için hesaplanan 567.2602; bulunan 567.2594.

Bileşik 180, etil 5-((2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-3-karboksilat hazırlanışı

Etil 5-klorokinolin-3-karboksilat (50 mg, 0.212 mmol), BrettPhos (22.8 mg, 0.042 mmol), Pd(OAc)₂ (4.7 mg, 0.021 mmol), K₂CO₃ (58.6 mg, 0.424 mmol) ve 1-(2-aminoetil)-pirolidin (0.022 mL, 0.170 mmol), anhidroz t-bütanol (2.0 mL) içinde kombine edilmiştir, 3 x vakum/argon döngüsü ile gazdan arındırılmıştır ve 18 saat 80°C'ye ısıtılmıştır. Solvent, *vakum ile* uzaklaştırılmıştır ve elde edilen kalıntı, su (25 ml) ile EtOAc (25 ml) arasında bölünmüştür. Aköz katman, 1M aköz HCl kullanılarak asitleştirilmiştir (~pH 4.0'e). Aköz ve organik katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, bir parça daha EtOAc (25 ml) ile yıkanmıştır. Aköz katman akabinde, kırmızı katı olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. %0 ila 60 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak KP-NH kolonu ile biotage kromatografisi yoluyla yapılan saflaştırma, sarı yağ (20 mg, %30) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 9.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (dd, *J* = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H, NH), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.50 (m, 4H), 1.91 - 1.78 (m, 4H), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₃N₃O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 314.1869; bulunan 314.1847.

20

Örnek 148, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5-((2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-3-karboksamid

THF (1.5 mL) ve MeOH (0.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 180 (20 mg, 0.064 mmol) solüsyonuna 2M aköz NaOH (0.22 mL, 0.447 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 17 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı vakum ile konsantre edilmiştir ve elde edilen kalıntı, su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve aköz katman, 1M aköz HCl ile asitleştirilmiştir (~pH 2/3'e). Aköz katman, EtOAc (20 ml) ile yıkanmıştır ve akabinde kırmızı katı olarak 5-((2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-3-karboksilik asidi sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Argon altında oda sıcaklığında DMF (0.5 mL) içindeki karıştırılan 5-

30

((2-(pirolidin-1-il)etil)amino)kinolin-3-karboksilik asit (21 mg, 0.065 mmol) solüsyonuna DIEA (0.040 mL, 0.228 mmol), akabinde HATU (26.9 mg, 0.071 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (15.46 mg, 0.054 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon, 16 saat karışmaya bırakılmıştır, 5 akabinde su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile toplanmıştır ve su ile iyice yıkanmıştır, hava ile kurutulmuştur ve ayrıca sarı katı olarak ham ürünü sağlamak üzere vakum altında kurutulmuştur. DCM içinde %5 ila %10 MeOH + MeOH içinde %2 2M NH₃ gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, açık sarı katı (5 mg, %17) olarak başlıktaki bileşiği 10 sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 9.33 (br s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H) 4.47 - 4.13 (m, 4H), 3.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.06- 2.01 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₃₂H₃₃N₅O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 552.2605; bulunan 15 552.2591.

Bileşik 181, N-(4-kloro-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid hazırlanışı

20 Oksalil klorid (0.141 mL, 1.665 mmol), kuru DCM (7 mL) içindeki 1,4-benzodioksan-6-karboksilik asit (250 mg, 1.388 mmol) ve DMF (2.69 µL, 0.035 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon, oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı konsantre edilmiştir, bir parça daha kuru DCM (7 mL) eklenmiştir ve tekrar konsantre edilmiştir. Bu kalıntı tekrar kuru DCM (3 + 25 3+1 mL) içinde çözülmüştür ve kurur DCM (7 mL) içindeki 4-kloro-3-nitroanilin (239 mg, 1.388 mmol) ve piridin (0.224 mL, 2.78 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır. Solvent, vakum ile uzaklaştırılmıştır ve elde edilen kalıntı MeOH içinde süspanse edilmiştir ve su eklenmesinden sonra katı çökmüştür. Çökelti, filtrasyon ile izole 30 edilmiştir ve su ile yıkanmıştır, akabinde koyu sarı katı (417 mg, %90) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere yüksek vakum altında kurutulmuştur. ¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 6H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₂ClN₂O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 335.0435; bulunan 335.0437.

5

Bileşik 182, N-(3-amino-4-klorofenil)-2,3 dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid hazırlanışı

EtOH (3 mL) ve su (1.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 181 (200 mg, 0.598 mmol) süspansiyonuna Fe tozu (234 mg, 4.18 mmol) ve NH₄Cl (224 mg, 4.18 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde 15 saat reflükse ısıtılmıştır. Reaksiyon selitten filtrelenmiştir (EtOH/EtOAc ile ayrıştırılarak). Solventler vakum ile uzaklaştırılmıştır ve elde edilen kalıntı, su (30 ml) ile EtOAc (30 ml) arasında bölünmüştür. Organik katman, doymuş aköz NaHCO₃ (30 ml), su (30 ml), tuzlu su (30 ml) ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur (Na₂SO₄), akabinde koyu turuncu katı (143 mg, %79) olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 7.51 -7.44 (m, 2H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H, NH₂), 4.31 - 4.27 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₄ClN₂O₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 305.0693; bulunan 305.0705.

20

Örnek 149, N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid

Oksalil klorid (0.025 mL, 0.295 mmol), kuru DCM (2.5 mL) içindeki 6-kinolin karboksilik asit (46.9 mg, 0.271 mmol) ve DMF (0.476 μ L, 6.15 μ mol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Materyali çözündürmek amacıyla dioksan (3 ml) eklenmiştir ancak bu işlem etkisiz olmuştur. Reaksiyon, oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon vakum ile konsantre edilmiştir, bir parça daha anhidröz DCM (2.5 mL) eklenmiştir ve tekrar konsantre edilmiştir. Bu kalıntı tekrar anhidröz DCM (2.0 mL) içinde süspanse edilmiştir. Kuru DCM (2 mL) ve

30

dioksan (1 mL) içindeki Bileşik 182 (75 mg, 0.246 mmol) ve piridin (0.060 mL, 0.738 mmol) solüsyonu hazırlanmıştır ve yavaşça asit klorid süspansiyonuna eklenmiştir. Reaksiyon 18 saat karıştırılmıştır, akabinde solventler *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Elde edilen kalıntı, MeOH içinde süspanse edilmiştir ve su ile seyreltilmiştir. Oluşan çökelti filtrasyon ile izole edilmiştir, su ile yıkanmıştır ve sarı katı olarak ham ürünü sağlamak üzere yüksek vakum altında kurutulmuştur. Preparatif HPLC ile saflaştırma, beyaz katı (10 mg, %9) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (1H,s), 10.28 (1H, s), 9.03 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₂₅H₁₉ClN₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 460.1056; bulunan 460.1056.

15 ***Bileşik 183, 6-bromo-2-kloro-3-iyodokinolin hazırlanışı***

-78°C'de kuru THF (35 ml) içindeki karıştırılan 6-bromo-2-klorokinolin (1 g, 4.12 mmol) süspansiyonuna LDA (THF/Heptan/Etil benzen içinde 2.0 M, 2.062 mL, 4.12 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon, THF (5 ml) içindeki iyot (1.047 g, 4.12 mmol) eklenmeden önce -78°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, reaksiyonu söndürmek üzere %20 su/THF (10 ml) eklenmeden önce -78°C'de 2.5 saat daha karıştırılmıştır. Reaksiyon -10°C'de daha fazla su (20 ml) ile seyreltilmiştir. THF, *vakum ile* uzaklaştırılmıştır ve elde edilen aköz katman, EtOAc (1 x 10) ve eter (2 x 10) ile özütlenmiştir. Ayırma hunisinin kenarları etrafında oluşan bazı katılar, az miktarda DCM kullanılarak çözülebilmıştır ve organik katmana eklenmiştir. Kombine organik katman, %10 sodyum tiyosülfat (2 x 15 ml), su (20 ml), tuzlu su (20 ml) ile iki kez yıkanmıştır ve kurutulmuştur (Na₂SO₄). Kısa kolon kromatografisi (19:1 sikloheksan/EtOAc) ile yapılan saflaştırma, soluk sarı katı (627 mg, %41) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.60 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87

(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 1H). HRMS (ESI⁺): C₉H₅BrClIN (M + H)⁺ için hesaplanan 367.8333; bulunan 367.8330.

Bileşik 184, 6-bromo-3-iyodo-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin hazırlanışı

5

Argon altında 0°C'de THF (3.0 mL) içindeki karıştırılan NaH (37.5 mg, 0.936 mmol) süspansiyonuna yavaşça 1-(2-hidroksietil)pirolidin (0.114 mL, 0.977 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 5 dakika karıştırılmıştır, akabinde 30 dakika oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Akabinde Bileşik 183 (300 mg, 0.814 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 16 saat reflükse ısıtılmıştır. Reaksiyon, vakum ile konsantre edilmiştir ve elde edilen kalıntı, su (20 ml) ve doymuş aköz NaHCO₃ (10 ml) ile seyreltilmiştir. Aköz katman DCM (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir ve kombine organik katman, su (20 ml) ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur (MgSO₄). %2 ila %10 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyazımsı katı (323 mg, %89) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.44 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 4.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 4H), 1.89 - 1.83 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₆⁷⁹BrIN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 446.9563; bulunan 446.9559.

20

Bileşik 185, 6-bromo-N-(2-metoksietil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-3-amin hazırlanışı

Bileşik 184 (201 mg, 0.450 mmol), sezyum karbonat (293 mg, 0.899 mmol), 2-metoksietilamin (0.586 mL, 6.74 mmol) ve 2-izobütirilsikloheksanon (15.13 mg, 0.090 mmol), mikrodalga şişesi içinde anhidroz DMF (2.2 mL) içinde kombine edilmiştir ve 3 x vakum/argon döngüsü ile gazdan arındırılmıştır. Bakır(I) iyodid (4.28 mg, 0.022 mmol) eklenmiştir, reaksiyon aynı prosedür ile tekrar gazdan arındırılmıştır ve 4 saat 125°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon su (20 ml) içine dökülmüştür ve EtOAc (3 x 20 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır,

kurutulmuştur Na_2SO_4 ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Geri kalan DMF kalıntıları, heptan ile birlikte buharlaştırılarak uzaklaştırılmıştır. %2 ila %10 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, karşılık gelen des-iyodo bileşiği (97 mg, %36 başlıktaki bileşik) ile 2:1 karışım olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. HRMS (ESI^+): $\text{C}_{18}\text{H}_{25}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ için hesaplanan 394.1130; bulunan 394.1125.

Bileşik 186, bütül 3-((2-metoksietil)amino)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

10

1-bütanol (0.75 ml) içindeki karıştırılan ham Bileşik 185 (94 mg, 0.238 mmol) solüsyonuna Hermann katalizörü (11.18 mg, 0.012 mmol) ve tri-t-bütilfosforyum tetrafloroborat (13.83 mg, 0.048 mmol), akabinde molibden heksakarbonil (126 mg, 0.477 mmol) ve DBU (THF içinde 1.0M, 0.715 mL, 0.715 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon mikrodalgada 1 saat 130°C'ye ısıtılmıştır, akabinde selitten filtrelenmiştir ve solvent *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. %2 ila %8 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, önceki adımdan elde edilen des-iyodo bileşiği (80 mg, %53 başlıktaki bileşik) ile 2:1 karışım olarak koyu sarı yağ şeklinde başlıktaki bileşiği vermiştir. HRMS (ESI^+): $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ için hesaplanan 416.2549; bulunan 416.2550.

20

Bileşik 187, 3-((2-metoksietil)amino)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

THF (1.5 mL) ve MeOH (0.5 mL) içindeki karıştırılan ham Bileşik 186 (72 mg, 0.173 mmol) solüsyonuna 2M aköz NaOH (0.433 mL, 0.866 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, oda sıcaklığında 18 saat karışmaya bırakılmıştır. Daha fazla 2M aköz NaOH (0.433 mL, 0.866 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, 4 saat 50°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve 1M aköz HCl ile asitleştirilmiştir (~pH 3'e). Aköz katman, DCM (2 x 20 ml) ile yıkanmıştır, akabinde halen önceki adımlardan elde edilen des-iyodo analogu ile 2:1 karışım

30

olarak kahverengi yarı katı şeklinde başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Bu materyal, sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan direkt olarak kullanılmıştır. HRMS (ESI⁺): C₁₉H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 360.1923; bulunan 360.1922.

5

Örnek 150, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3-((2-metoksietil)amino)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid

- 10 Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.5 mL) içindeki karıştırılan ham Bileşik 187 (62 mg, 0.173 mmol) solüsyonuna DIEA (0.096 mL, 0.552 mmol), akabinde HATU (85 mg, 0.224 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (58.9 mg, 0.207 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon 2 gün karışmaya bırakılmıştır, akabinde su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve aköz katman, EtOAc (3 x
- 15 15 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (2 x 10 ml) ile yıkanmıştır, akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir. Geri kalan DMF kalıntıları, heptan (x 2) ile birlikte buharlaştırılarak uzaklaştırılmıştır. İlk olarak DCM/EtOAc, akabinde %2.5 ila %10 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, soluk sarı katı (16 mg, %15) olarak
- 20 başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 5.21 (br s, 1H, NH), 4.73 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 4H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.04
- 25 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.75- 2.70 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.89- 1.82 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₃₅H₃₉N₅O₆ (M + H)⁺ için hesaplanan 626.2973; bulunan 626.2969.

Bileşik 188, metil 2-(izobütoksimetil)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

- 30 Bileşik 173 (100 mg, 0.339 mmol), 2-metoksi-1-propanol ile kombine edilmiştir ve 2 gün 80°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon su (25 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3

x 20 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (25 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %1 ila %10 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı katı (39 mg, %42) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.61 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 2H), 8.10 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.40 (d, *J*= 6.6 Hz, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.00 (d, *J*= 6.7 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₀NO₃(M + H)⁺ için hesaplanan 274.1443; bulunan 274.1443.

10 **Bileşik 189, 2-(izobütoksimetil)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı**

THF (0.9 mL) ve MeOH (0.3 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 188 (36 mg, 0.132 mmol) solüsyonuna su (0.3 mL) içindeki LiOH (31.5 mg, 1.317 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 2.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve 1M aköz HCl kullanılarak asitleştirilmiştir (~pH3'e). Aköz katman EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve soluk sarı katı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Bu ham materyal, sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan direkt olarak kullanılmıştır. HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₈NO₃(M + H)⁺ için hesaplanan 260.1287; bulunan 260.1288.

Örnek 151,N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(izobütoksimetil)kinolin-6-karboksamid

25 Argon altında oda sıcaklığında DMF (2.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 189 (35 mg, 0.135 mmol) solüsyonuna DIEA (0.052 mL, 0.297 mmol), akabinde HATU (66.7 mg, 0.175 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (46.1 mg, 0.162 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığında 23 saat karıştırılmıştır, akabinde su (25 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 20 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve *vakum ile* konsantre

edilmiştir. Heptan ile birlikte buharlaştırma, geri kalan DMF kalıntılarını uzaklaştırmak amacıyla kullanılmıştır. %20 ila %50 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyazımsı katı (41 mg, %58) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): C₃₁H₃₁N₃O₅(M + H)⁺ için hesaplanan 526.2336; bulunan 526.2327.

Bileşik 190, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Argon altında MeOH (10 mL) içindeki karıştırılan 2-metilkinolin-6-karboksilik asit (250 mg, 1.336 mmol) solüsyonuna karbon üzerinde paladyum (ağırlıkça %10, 35 mg), akabinde amonyum format (842 mg, 13.36 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon reflükse ısıtılmıştır ve 2 gün karışmaya bırakılmıştır (reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak amacıyla daha fazla karbon üzerinde paladyum (x 1) ve amonyum format (x 2) parçası eklenmiştir). Reaksiyon karışımı selitten filtrelenmiştir ve solventler *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Elde edilen kalıntı su (30 ml) içine alınmıştır ve 1M aköz HCl eklenerek asidik hale getirilmiştir (~ pH 3'e). Aköz katman DCM (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir, kombine organik katman kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve beyaz katı (170 mg, %67) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.86 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 6.46 - 6.42 (m, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

Bileşik 191, 1-(((9H-fluoren-9-il)metoksi)karbonil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Fmoc klorid (82 mg, 0.316 mmol), oda sıcaklığında dioksan (1.2 mL) içindeki
 5 karıştırılan Bileşik 190 (55 mg, 0.288 mmol) ve 0.5 M aköz NaOH (1.2 ml, 0.600 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 19 saat karıştırılmıştır, akabinde DCM (20 ml) ile 1M aköz HCl (20 ml) arasında bölünmüştür. Aköz katman daha fazla DCM (20 ml) ile özütlenmiştir ve kombine organik katman su (20 ml), tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur
 10 (Na₂SO₄) ve renksiz yağ (45 mg, %39) olarak ham materyali sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (brs, 1H), 7.90 (dd, *J*= 12.1, 7.5 Hz, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 3H), 7.50 - 7.29 (m, 5H), 7.14 (br d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J*= 10.8, 5.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J*= 10.8, 5.1 Hz, 1H), 4.35 (t, *J*= 5.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 2.73- 2.66 (m, 1H), 2.58 - 2.50 (m,
 15 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.47- 1.39 (m, 1H), 0.89 (d, *J*= 6.5 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₆H₂₃N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 414.1692; bulunan 414.1687.

**Bileşik 192, (9H-fluoren-9-il)metil 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoyl)-2-metil-3,4-dihidrokinolin-1(2H)-
 20 karboksilat hazırlanışı**

Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 191 (31 mg, 0.075 mmol) solüsyonuna DIEA (0.042 mL, 0.240 mmol), akabinde HATU (37.1 mg, 0.097 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (25.6 mg, 0.090 mmol)
 25 eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır, akabinde su (10 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 10 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (10 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve vakum ile konsantre edilmiştir. Heptan ile birlikte buharlaştırma, geri kalan DMF kalıntılarını
 30 uzaklaştırmak amacıyla kullanılmıştır. %10 ila %80 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, soluk sarı katı (32 mg,

%63) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 11.6, 7.5 Hz, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 5H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 10.8, 5.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 5H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.62- 1.53 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): C₄₂H₃₇N₃O₆(M + H)⁺ için hesaplanan 680.2761; bulunan 680.2740.

10

Örnek 152, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid

DMF (1.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 192 (32 mg, 0.047 mmol) solüsyonuna piperidin (0.05 mL, 0.505 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 21 saat karıştırılmıştır. Daha fazla piperidin (0.05 mL, 0.505 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 26 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon su (15 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 15 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (15 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %8 ila %48 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyaz katı (16 mg, %74.3) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₇H₂₇N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 458.2060; bulunan 458.2074.

30

Bileşik 193, 6-bromo-2-(1-metoksietil)kinolin hazırlanışı

Argon altında 0°C'de kuru DMF (3 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 163 (75 mg, 0.297 mmol) solüsyonuna sodyum hidrit (14.28 mg, 0.357 mmol) eklenmiştir.

5 Reaksiyon 40 dakikada kademeli olarak oda sıcaklığına ısıtılmıştır, akabinde tekrar 0°C'ye soğutulmuştur ve iyodometan (0.093 mL, 1.487 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 2 gün karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon tekrar 0°C'ye soğutulmuştur ve bir parça daha sodyum hidrit (14.28 mg, 0.357 mmol) ve iyodometan (0.093 mL, 1.487 mmol) önceki ile

10 aynı prosedür takip edilerek eklenmiştir. Balon, oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 5 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon su (25 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 × 15 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (25 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı yağ (45 mg, %57) olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₂H₁₃⁷⁹BrNO(M + H)⁺ için hesaplanan 266.0181; bulunan 266.0174.

20

Bileşik 194, 2-(1-metoksietil)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

-78°C'de kuru THF (1 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 193 (40 mg, 0.150 mmol) solüsyonuna yeni titre edilmiş n-BuLi (0.150 mL, 0.331 mmol) damlatılarak

25 eklenmiştir. Reaksiyon, katı CO₂ eklenmeden önce -78°C'de 40 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon, 2 saat boyunca oda sıcaklığına ısıtılmadan önce -78°C'de 30 dakika karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı su (15 ml) ile seyreltilmiştir ve aköz katman, 1M aköz HCl ile asitleştirilmiştir (~ pH 2/3'e) ve aköz katman DCM (3 x 10 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman

30 kurutulmuştur (MgSO₄) ve turuncu yağ olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir. Bu materyal, sonraki reaksiyonda saflaştırma

yapılmadan direkt olarak kullanılmıştır. HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₄NO₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 232.0974; bulunan 232.0975.

Örnek 153, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(1-metoksietil)kinolin-6-karboksamid

Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 194 (35 mg, 0.151 mmol) solüsyonuna DIEA (0.058 mL, 0.333 mmol), akabinde HATU (74.8 mg, 0.197 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (51.6 mg, 0.182 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığında 7 saat karıştırılmıştır. Daha fazla DIEA (0.058 mL, 0.333 mmol), akabinde HATU (74.8 mg, 0.197 mmol) ve Bileşik 2 (51.6 mg, 0.182 mmol) eklenmiştir ve 18 saat karıştırılmıştır, akabinde reaksiyon karışımı 23 saat 40°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon su (15 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (15 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Geri kalan DMF kalıntıları, heptan ile birlikte buharlaştırılarak uzaklaştırılmıştır. İlk olarak %0 ila 20 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile ham ürünün saflaştırılması çabası başarısız olmuştur. Bu nedenle materyal, format tuzu (HPLC solvent sisteminde formik asit kullanılmıştır) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere 2 x preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. Serbest amin, soluk sarı katı (7 mg, %9) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere MeOH, akabinde MeOH içinde %10 2M NH₃ ile ayrıştırılarak SCX kromatografisi yoluyla elde edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.32 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₉H₂₈N₃O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 498.2006; bulunan 498.2023.

Örnek 154, (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid

Etanol (9.6 mL) ve etil asetat (7.2 mL) içindeki karıştırılan Örnek 39 (124 mg, 0.273 mmol) süspansiyonuna 10 damla glasiyel AcOH eklenmiştir. Reaksiyon, argon ile temizlenmiştir ve aktif karbon üzerinde %10 Pd (60 mg, 0.273 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon balonu H₂ ile temizlenmiştir, 50°C'ye ısıtılmıştır ve 1 atm H₂ 24 saat altında karışmaya bırakılmıştır. Daha fazla glasiyel AcOH (5 damla) eklenmiştir ve reaksiyon 48 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı selitten 10 filtrelenmiştir ve filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, beyazımsı katı (69 mg) olarak rasemik ürünü sağlamak üzere %13 ila 25 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Bu materyal, soluk sarı katı (11 mg, %9) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere kiral HPLC ile tekli enantiyomerlere ayrılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₇H₂₈N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 458.2074; bulunan 458.2058. Kiral HPLC ile ölçüldüğü üzere %95.7 saf, >%99 ee. Mutlak stereokimya bilinmemektedir.

Örnek 155, (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid

25

Örnek 154'te verilen aynı prosedür takip edilerek karşı enantiyomer aynı zamanda, soluk sarı katı (11 mg, %9) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere kiral HPLC ile izole edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 4H),

3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): için hesaplanan C₂₇H₂₈N₃O₄ (M + H)⁺, 458.2074; bulunan 458.2055. Kiral HPLC ile ölçüldüğü üzere %99 saf, %97.4 ee. Mutlak stereokimya bilinmemektedir.

5

Bileşik 195, 6-bromo-3-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)izokinolin hazırlanışı

Argon altında 0°C'de anhidroz THF (10 mL) içindeki karıştırılan sodyum hidrit (142 mg, 3.56 mmol) süspansiyonuna 1-(2-hidroksietil)pirolidin (0.434 mL, 3.71 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon 0°C'de 10 dakika karıştırılmıştır, akabinde 30 dakikada oda sıcaklığına ısıtılmıştır. 6-Bromo-3-kloroizokinolin (750 mg, 3.09 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 18 saat 70°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon doymuş aköz NaHCO₃ (30 mL) ile seyreltilmiştir ve THF, vakum ile uzaklaştırılmıştır. Aköz katman EtOAc (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve vakum ile konsantre edilmiştir. %3 ila 30 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, mumsu kahverengi katı (300 mg, %30) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.90 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 4H), 1.89 - 1.85 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₈⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺ için hesaplanan 321.0603; bulunan 321.0597.

Örnek 156, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-3-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)izokinolin-6-karboksamid

Tetraetilamonyum klorid (25.8 mg, 0.156 mmol) ve molibden heksakarbonil (41.1 mg, 0.156 mmol), anhidroz dioksan (0.5 mL) içinde kombine edilmiştir. Reaksiyon, aktif katalizörü oluşturmak üzere 2 dakika 140°C'ye ısıtılmıştır. Akabinde Bileşik 2 (89 mg, 0.311 mmol) ve Örnek 155 (50 mg, 0.156 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, mikrodalgada 4 saat 130°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon

karışımı EtOAc ve MeOH karışımı içine alınmıştır ve solventler, siyah katıyı sağlamak üzere *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Ham materyal, DCM/MeOH içine alınmıştır ve silika üzerine kuru olarak yüklenmiştir. %2 ila 10 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı katı (24 mg, %28) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 4.9 Hz, 3H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 3.18 - 3.06 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 4H) (Not: 1 CH₂, su piki altında gizlenmiştir). HRMS (ESI⁺): C₃₂H₃₃N₄O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 553.2445; bulunan 553.2435.

Bileşik 196, etil 5-allilkinolin-3-karboksilat hazırlanışı

Tetrakis(trifenilfosfin) paladyum(0) (1165 mg, 1.008 mmol), DMF (40 mL) içindeki etil 5-klorokinolin-3-karboksilat (950 mg, 4.03 mmol), allil tribütilstannan (3.75 mL, 12.09 mmol) ve lityum kloridin (514 mg, 12.09 mmol) karıştırılan, gazdan arındırılmış (3 x vakum/argon döngüsü) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon, 23 saat 110°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı, DMF'nin büyük bir kısmını uzaklaştırmak üzere yüksek vakum altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, su (100 ml) içine dökülmüştür ve EtOAc (50 ml) ile özütlenmiştir. Organik katman, su (50 ml), tuzlu su (50 ml) ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur (Na₂SO₄). %0 ila 40 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı yağ (520 mg, %54) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 9.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.07 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.11 (ddt, *J* = 16.5, 10.2, 6.3 Hz, 1H), 5.18 (dq, *J* = 10.1, 1.4 Hz, 2H), 5.10 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Bileşik 197, etil 5-(2,3-dihidroksipropil)kinolin-3-karboksilat hazırlanışı

Aseton (14 mL) ve su (1.4 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 196 (397 mg, 1.645 mmol) ve osmiyum tetroksit (20.91 mg, 0.082 mmol) solüsyonuna NMO (N-Metil morfolin N-oksit) (289 mg, 2.468 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 18 saat karışmaya bırakılmıştır. Doymuş aköz sodyum sülfat solüsyona (10 ml) eklenmiştir ve reaksiyon 1.5 saat karıştırılmıştır. Bir çökelti oluşmuştur. Aköz katman EtOAc (3 x 30 ml) ile özütlenmiştir ve kombine organik katman, tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı yarı katı (282 mg, %62) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Bu materyal, sonraki reaksiyonda direkt ham olarak kullanılmıştır. HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₇NO₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 276.1236; bulunan 276.1248.

Bileşik 198, etil 5-(2-oksoetil)kinolin-3-karboksilat hazırlanışı

0°C'de MeOH (8.6 mL) ve THF (3.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 197 (277 mg, 1.006 mmol) solüsyonuna su (8.60 mL) içindeki sodyum periodat (323 mg, 1.509 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 1.25 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (50 ml) ile seyreltilmiştir, su (30 ml) ile yıkanmıştır - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir, bir parça daha EtOAc (30 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (30 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı yağ (245 mg, %100) olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 9.89 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₄NO₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 244.0794; bulunan 244.0972.

Bileşik 199, etil 5-(2-hidroksipropil)kinolin-3-karboksilat hazırlanışı

0°C'de etanol (6.5 mL) ve su (3.25 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 198 (245 mg, 1.007 mmol) solüsyonuna sodyum borohidrit (191 mg, 5.04 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 0°C'de 2.5 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı su (30 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 25 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %6 ila 80 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, soluk turuncu katı (99 mg, %40) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 9.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.09 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (s, 1H, OH), 3.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₆NO₃(M + H)⁺ için hesaplanan 246.1130; bulunan 246.1142.

Bileşik 200, etil 5-(2-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)kinolin-3-karboksilat hazırlanışı

Anhidröz DCM (3.5 mL) içindeki Bileşik 199 (89 mg, 0.363 mmol) solüsyonuna imidazol (37.1 mg, 0.544 mmol) akabinde tert-bütildimetilsilil klorid (62.9 mg, 0.417 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır, akabinde DCM (10 mL) ile seyreltilmiştir ve su (1 x 10 mL), 0.25 M HCl (1 x 10 mL), tuzlu su (1 x 10 mL) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %2 ila 20 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, renksiz yağ (33 mg, %25) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 9.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.10 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.10 (s, 6H).

HRMS (ESI⁺): C₂₀H₃₀NO₃Si (M + H)⁺ için hesaplanan 360.1995; bulunan 360.2009.

Bileşik 201, 5-(2-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)kinolin-3-karboksilik asit
5 **hazırlanışı**

THF (0.6 mL) ve MeOH (0.2 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 200 (30 mg, 0.083 mmol) solüsyonuna 2M aköz NaOH (0.083 mL, 0.167 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 15.5 saat karışmaya bırakılmıştır, akabinde su (15 ml) ile seyreltilmiştir ve solüsyon, 1M aköz HCl eklenerek asidik hale getirilmiştir (~ pH 3'e). Aköz katman EtOAc (2 x 15 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, su (15 ml), tuzlu su (15 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), akabinde beyaz katı (25.5 mg, %92) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 9.59 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.08 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₅NO₃Si (M + H)⁺ için hesaplanan 332.1682; bulunan 332.1680.

Bileşik 202, 5-(2-((tert-bütildimetilsilil)oksi)etil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-3-karboksamid
20 **hazırlanışı**

Argon altında oda sıcaklığında DMF (0.7 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 201 (23 mg, 0.069 mmol) solüsyonuna DIEA (0.039 mL, 0.222 mmol), akabinde HATU (34.3 mg, 0.090 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (23.67 mg, 0.083 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon, oda sıcaklığında 15.5 saat karıştırılmıştır, akabinde su (20 ml) içine dökülmüştür ve EtOAc (20 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Organik katman, bir parça daha tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı yağı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. %10 ila 50 EtOAc/DCM gradyanı

kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, soluk sarı köpük (34 mg, %82) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 9.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.02 - 8.99 (br s, 1H), 8.13 - 8.11 (br s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), -0.14 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₃₄H₄₀N₃O₅Si (M + H)⁺ için hesaplanan 598.2737; bulunan 598.2715.

10

Örnek 157, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5-(2-hidroksietil)kinolin-3-karboksamid

Argon altında oda sıcaklığında THF (1.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 202 (31 mg, 0.052 mmol) solüsyonuna yavaşça TBAF (THF içinde 1M, 0.078 mL, 0.078 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 3.75 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile toplanmıştır, su ile yıkanmıştır ve beyaz katı (9 mg, %36) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere vakum altında kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 3.79 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₈H₂₆N₃O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 484.1867; bulunan 484.1851.

25

Bileşik 203, etil 5-(2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-3-karboksilat hazırlanışı

Nitrojen altında oda sıcaklığında CHCl₃ (2 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 198 (45 mg, 0.185 mmol) solüsyonuna asetik asit (10.58 µL, 0.185 mmol), akabinde pirolidin (0.020 mL, 0.240 mmol) eklenmiştir. Sodyum triasetoksiborohidrit (43.1

30

mg, 0.203 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon oda sıcaklığında 16.5 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon CHCl_3 (30 ml) ile seyreltilmiştir ve tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır. Aköz katman, bir parça daha CHCl_3 (20 ml) ile özütlenmiştir ve kombine organik katman kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %2 ila 10 MeOH/DCM + MeOH içinde %2 2M NH_3 gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı yağ (10 mg, %18) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ^1H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 9.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.10 - 9.08 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 3H), 3.05 - 2.95 (s, 4H), 2.04 - 2.00 (m, 4H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). HRMS (ESI^+): $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 299.1760; bulunan 299.1757.

Örnek 158, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-5-(2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-3-karboksamid

THF (0.3 mL) ve MeOH (0.1 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 203 (10 mg, 0.034 mmol) solüsyonuna 2M aköz NaOH (0.034 mL, 0.067 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 17.5 saat karışmaya bırakılmıştır, akabinde solventler *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Elde edilen kalıntı su (15 ml) içine alınmıştır ve 1M aköz HCl kullanılarak asidik hale getirilmiştir (~pH 3'e). Organik katman EtOAc (10 ml) ile yıkanmıştır ve aköz katman, kahverengi katı olarak 5-(2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-3-karboksilik asidi sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Argon altında oda sıcaklığında DMF (0.4 mL) içindeki karıştırılan 5-(2-(pirolidin-1-il)etil)kinolin-3-karboksilik asit (11 mg, 0.036 mmol) solüsyonuna DIEA (0.026 mL, 0.151 mmol), akabinde HATU (17.72 mg, 0.047 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (11.21 mg, 0.039 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon 24 saat karıştırılmıştır. Daha fazla HATU (17.72 mg, 0.047 mmol) ve DIEA (0.026 mL, 0.151 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, 5.5 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 20 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir.

Kombine organik katman, tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %0 ila 10 MeOH/DCM + MeOH içinde %0.5 2M NH₃ gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı cam (8 mg, %42) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.41 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 4H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.28 (s, 3H) 2.00 - 1.80 (4H, m). Not: 4H, H₂O piki altındadır. HRMS (ESI⁺): C₃₂H₃₂N₄O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 537.2502; bulunan 537.2485.

Örnek 159, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b]1,4-dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karboksamid

MeOH (9.6 mL) ve etil asetat (7.2 mL) içindeki karıştırılan Örnek 39 (125 mg, 0.276 mmol) süspansiyonuna glasiyel AcOH (10 damla) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, tüm katıları çözmek amacıyla sonike edilmiştir. Balon argon ile temizlenmiştir ve aktif karbon üzerinde %10 Pd (0.060 g, 0.276 mmol) eklenmiştir. Balon akabinde H₂ ile arındırılmıştır ve reaksiyon, 1 atm H₂ altında 4 gün 40°C'ye ısıtılmıştır. Bu zaman periyodu boyunca iki parça daha aktif karbon üzerinde %10 Pd (0.060 g, 0.276 mmol) ve glasiyel AcOH (5 damla), reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak amacıyla eklenmiştir. Reaksiyon karışımı selitten filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. %6 ila 100 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyaz katı (25 mg, %19) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, ¹H) 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 4H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.12

(d, $J = 6.5$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₈H₃₀N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 472.2231; bulunan 472.2210.

Örnek 160, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-8-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksamid

- Argon altında 0°C'de mikrodalga şişesi içinde NMP (2.0 mL) içindeki karıştırılan NaH (55.8 mg, 1.395 mmol) süspansiyonuna yavaşça 2-metoksietanol (0.114 mL, 1.456 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 1 saatte yavaşça oda sıcaklığına ısıtılmıştır.
- 10 Bileşik 153 (100 mg, 0.404 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 15 dakika 140°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon su (30 ml) ile seyreltilmiştir ve 1M aköz HCl ile asitleştirilmiştir (~pH 3'e). aköz katman DCM (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir ve kombine organik katman, su (2 x 15 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham
- 15 materyal, soluk sarı katı olarak 8-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksilik asidi sağlamak üzere SCX kromatografisi (MeOH, akabinde MeOH içinde %10 2M NH₃ ile ayrıştırılarak) ile saflaştırılmıştır. HATU (200 mg, 0.525 mmol), argon altında oda sıcaklığında DMF (4.0 mL) içindeki karıştırılan 8-(2-metoksietoksi)kinolin-6-karboksilik asit (100 mg, 0.404 mmol) ve DIEA (0.225
- 20 mL, 1.293 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (115 mg, 0.404 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon, oda sıcaklığında 22 saat karıştırılmıştır, akabinde su (30 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (2 x 20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile*
- 25 konsantre edilmiştir. %20 ila 50 EtOAc/DCM, akabinde %10 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, soluk sarı katı (41 mg, %20) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.92 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 4H), 3.99 - 3.95 (m, 2H),
- 30

3.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₉H₂₈N₃O₆ (M + H)⁺ için hesaplanan 514.1973; bulunan 514.1965.

Bileşik 204, 5-allilkinolin-3-karboksilik asit hazırlanışı

5

THF (1.8 mL) ve MeOH (0.6 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 196 (73 mg, 0.303 mmol) solüsyonuna 2M aköz NaOH (0.303 mL, 0.605 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 19 saat karıştırılmıştır, akabinde solventler *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Elde edilen kalıntı, su (25 ml) içine alınmıştır ve 1M aköz HCl ile asitleştirilmiştir (~pH2/3'e). Aköz katman EtOAc (2 x 20 ml) ile özütlenmiştir ve organik katman, 1M NaOH (2 x 20 ml) ve bir kez su (10 ml) ile yıkanmıştır. Kombine aköz katman asitleştirilmiştir (~ pH 2/3'e) ve EtOAc (2 x 20 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır ve sarı/kahverengi yağ (32 mg, %50) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere kurutulmuştur (Na₂SO₄). Bu materyal, saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₂NO (M + H)⁺ için hesaplanan 214.0868; bulunan 214.0866.

Örnek 161, 5-allil-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-3-karboksamid

20

Argon altında oda sıcaklığında DMF (1.2 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 204 (29 mg, 0.136 mmol) solüsyonuna DIEA (0.047 mL, 0.272 mmol), akabinde HATU (61.1 mg, 0.161 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (35.2 mg, 0.124 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon, 18.5 saat karıştırılmıştır, akabinde su ile seyreltilmiştir ve elde edilen çökelti, filtrasyon ile toplanmıştır ve su ile yıkanmıştır. Numune, 1 saat hava ile kurutulmuştur, akabinde bej katı (39 mg, %66) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere vakum altında kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 5H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 5.16 - 5.10 (m, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 4H),

4.00 - 3.96 (m, 2H), 2.27 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₉H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 480.1918; bulunan 480.1895.

Bileşik 205, bütül 8-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)kinolin-6-karboksilat
5 **hazırlanışı**

Anhidroz NMP (3.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 153 (119 mg, 0.481 mmol) solüsyonuna N,N,N'-trimetilendiamin (0.320 mL, 2.406 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon mikrodalgada 10.75 saat 140°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı
10 EtOAc (30 ml) ile doymuş aköz NaHCO₃ (30 ml) arasında bölünmüştür. Aköz katman, daha fazla EtOAc (2 x 20 ml) ile özütlenmiştir ve kombine organik katman, su (2 x 20 ml), tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur Na₂SO₄ ve sarı/kahverengi yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. %5 ila 10 MeOH/DCM + MeOH içinde %5 2M NH₃ gradyanı
15 kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı yağ (60 mg, %38) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.58 -
20 1.49 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H). HRMS (ESI⁺): C₁₉H₂₈N₃O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 330.2183; bulunan 330.2195.

Bileşik 206, 8-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)kinolin-6-karboksilik asit
hidroklorid tuzu hazırlanışı

25 6M aköz HCl (1.0 mL, 0.167 mmol) içindeki Bileşik 205 (55 mg, 0.167 mmol) solüsyonu, 5 saat 80°C'ye ısıtılmıştır, bu süre sonrasında başlangıç materyali, LCMS ile gösterildiği üzere tüketilmiştir. Bu nedenle solventler vakum ile uzaklaştırılmıştır ve geri kalan su kalıntıları, sarı katı olarak başlıktaki bileşiği
30 sağlamak üzere MeCN, akabinde toluen ile birlikte buharlaştırılarak uzaklaştırılmıştır. Bu materyal, sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan

kullanılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, Metanol- d_4) δ 9.33 - 9.28 (m, 2H), 8.81 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 3.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.94 (s, 3H). HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 274.1556; bulunan 274.1555.

5

Örnek 162, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-8-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)kinolin-6-karboksamid

Argon altında oda sıcaklığında DMF (2.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 206 (51.7 mg, 0.167 mmol) solüsyonuna DIEA (0.151 mL, 0.868 mmol), akabinde HATU (82 mg, 0.217 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (47.4 mg, 0.167 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon 15.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, su (20 mL) ile EtOAc (20 mL) arasında bölünmüştür. Tuzlu su (10 mL), EtOAc (2 x 20 mL) ile özütlenen aköz katmana eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur Na_2SO_4 ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. DMF kalıntıları, sarı/kahverengi yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere heptan ile birlikte buharlaştırılarak uzaklaştırılmıştır. %3 ila 10 MeOH/DCM, akabinde %10 MeOH/DCM + MeOH içinde %2 ila 5 2M NH_3 gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, soluk turuncu katı (56 mg, %62) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.94 - 8.90 (m, 1H), 8.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 4H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.33 (br s, 6H), 2.24 (s, 3H). HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ için hesaplanan 541.2636; bulunan 541.2628.

Bileşik hazırlanışı 207, 3-((6-bromokinolin-2-il)(metil)amino)propannitril

NMP (10 mL) içindeki 6-Bromo-2-klorokinolin (250 mg, 1.031 mmol) ve N-metil-beta-alanin nitril (0.482 mL, 5.15 mmol), mikrodalgada 5 saat 140°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı doymuş aköz NaHCO₃ (50 ml) içine dökülmüştür ve EtOAc (3 x 50 ml) ile özütlenmiştir - aköz katmanı berraklaştırmak amacıyla ayrıca su ve tuzlu su eklenmesi gerekmiştir. Kombine organik katman, su (2 x 50 ml), tuzlu su (50 ml) ile yıkanmıştır ve soluk kahverengi yarı katıyı vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir. %5 ila 40 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı katı (193 mg, %32) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 7.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₃⁷⁹BrN₃ (M + H)⁺ için hesaplanan 290.0287; bulunan 290.0283.

Bileşik 208, 2-(trimetilsilil)etil 2-((2-siyanoetil)(metil)amino)kinolin-6-karboksilat hazırlanışı

2-(trimetilsilil)-etanol (3.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 207 (100 mg, 0.345 mmol), Hermann paladosikli (16.2 mg, 0.017 mmol) ve tri-t-bütilfosfonyum tetrafloroborat (20 mg, 0.069 mmol) süspansiyonuna molibden heksakarbonil (182 mg, 0.689 mmol) akabinde DBU (THF içinde 1.0M, 1.03 ml, 1.03 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı mikrodalgada 1 saat 130°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı EtOAc ile seyreltilmiştir, selitten filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham reaksiyon, SCX kolonu üzerine yüklenmiştir ve kahverengi yağı sağlamak üzere MeOH, MeOH/MeOH içinde %1 2M NH₃, akabinde MeOH/MeOH içinde %10 2M NH₃ ile ayrıştırılmıştır. %5 ila 40 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile bu yağın saflaştırılması, beyaz katı (84 mg, %69) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.40 (br s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.02

(d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 1.26 - 1.07 (m, 2H), 0.12 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₁₉H₂₅N₃NaO₂Si (M + Na)⁺ için hesaplanan 379.1632; bulunan 379.1626.

5

Bileşik 209, 2-((2-siyanoetil)(metil)amino)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

Argon altında oda sıcaklığında THF (2.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 208 (81 mg, 0.228 mmol) solüsyonuna yavaşça TBAF (THF içinde 1.0M, 0.342 mL, 10 0.342 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, 20.5 saat karıştırılmıştır. Su (10 ml) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, THF'yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir. Aköz katman, 1M aköz HCl kullanılarak asitleştirilmiştir (~pH 3'e) ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (10 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur 15 (Na₂SO₄) ve beyaz katı (31 mg, %53) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H).

20

Bileşik 210, 2-((2-siyanoetil)(metil)amino)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid hazırlanışı

Argon altında DMF (1 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 209 (27 mg, 0.091 mmol) ve DIEA (0.048 mL, 0.273 mmol) solüsyonuna HATU (41.5 mg, 0.109 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (31.0 mg, 0.109 mmol) eklenmeden önce 3 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon, oda sıcaklığında 22 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı su (25 ml) içine dökülmüştür ve aköz katman, EtOAc (3 x 15 25 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (15 ml) ile yıkanmıştır ve bej katı olarak ham ürünü sağlamak 30

üzere kurutulmuştur (Na₂SO₄). Katı, DCM/MeOH kullanılarak silika üzerine kuru olarak yüklenmiştir ve bej katı (44 mg, %93) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere 50 ila 10 EtOAc/DCM, akabinde %5 ila 10 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 4H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₃₀H₂₈N₅O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 522.2136; bulunan 522.2140.

Örnek 163, 3-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b]1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoyl)kinolin-2-il)(metil)amino)propanoik asit

THF (0.6 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 210 (20 mg, 0.038 mmol) solüsyonuna hidrojen peroksit (%35, 0.3 mL, 0.038 mmol) ve 1M aköz NaOH (0.3 mL, 0.038 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 28.5 saat karıştırılmıştır. Daha fazla 1M aköz NaOH (0.3 mL, 0.038 mmol) eklenmiştir ve 2 gün daha karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon su (10 ml) ile seyreltilmiştir ve aköz katman EtOAc (5 ml) ile yıkanmıştır. Aköz katman 1M aköz HCl kullanılarak asitleştirilmiştir (~pH 2'ye) ve EtOAc (3 x 10 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (10 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve bej katı olarak ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. bu materyal, soluk sarı katı (1.6 mg, %8) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere eter ile tritüre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 3.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H),

2.24 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₃₀H₂₉N₄O₆ (M + H)⁺ için hesaplanan 541.2082; bulunan 541.2075.

Bileşik 211, tert-bütil (4-((6-bromokinolin-2-il)oksi)bütil)karbamat hazırlanışı

5

NaH (%60) (0.095 g, 2.378 mmol), 0°C’de kuru THF (7 mL) içindeki 4-(Boc-amino)-1-butanol (0.432 mL, 2.378 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 5 dakika karıştırılmıştır, akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 30 dakika karıştırılmıştır. 6-Bromo-2-klorokinolin (0.481 g, 1.981 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, 4.5 saat reflükse ısıtılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur, THF’yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir ve su (10 mL) ve doymuş aköz NaHCO₃ (10 mL) ile seyreltilmiştir. Aköz katman DCM (3 x 10 mL) ile özütlenmiştir ve organik faz kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. %3 ila 30 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyazımsı katı (484 mg, %62) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.24 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₄⁷⁹BrN₂O₃(M + H)⁺ için hesaplanan 395.0970; bulunan 395.0695.

15

20

Bileşik 212, 2-(4-((tert-bütoksikarbonil)amino)bütoksi)kinolin-6-karboksilik asit hazırlanışı

25

n-BuLi (hekzan içinde 2.1 M, 0.632 mL, 1.328 mmol), -78°C’de kuru THF (7.5 mL) içindeki Bileşik 211 (250 mg, 0.632 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon, katı CO₂ eklenmeden önce -78°C’de 40 dakika karıştırılmıştır. Birkaç dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı neredeyse oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı su (5 mL) ile söndürülmüştür, akabinde THF’yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir, su (10 mL) ile

30

seyreltilmiştir, EtOAc (1 x 10 mL) ile yıkanmıştır - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Aköz faz, 2 M aköz HCl ile asitleştirilmiştir (pH 2-3'e), akabinde DCM (2 x 10 mL) ve EtOAc (2 x 10 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik faz kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve beyaz katı (90 mg, %40) olarak başlıktaki bileşiği
 5 sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.07 (br s, OH), 8.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.77 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.55 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₁₉H₂₅N₂O₅ (M + H)⁺
 10 için hesaplanan 361.1763; bulunan 361.1767.

Örnek 164, tert-bütil (4-((6-((5-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)karbamoil)kinolin-2-il)oksi)bütil)karbamat

15 HATU (108 mg, 0.283 mmol), kuru DMF (2.0 mL) içindeki Bileşik 212 (85 mg, 0.236 mmol) ve DIEA (0.123 mL, 0.708 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (79 mg, 0.236 mmol) eklenmeden önce 3 dakika karıştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığında 19 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı su (20 ml) ile seyreltilmiştir ve aköz katman, EtOAc (3 x 15
 20 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (15 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve vakum ile konsantre edilmiştir, geri kalan DMF kalıntıları, heptan ile birlikte buharlaştırılarak uzaklaştırılmıştır. %5 ila 40 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, kahverengi zamkı sağlamıştır. Ürün
 25 berrak olmakla birlikte halen DMF içermektedir, bu nedenle numune tekrar EtOAc (15 ml) içinde çözülmüştür ve su (1 x 15 ml) ve tuzlu su (2 x 15 ml) ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur (MgSO₄) ve vakum ile konsantre edilmiştir. Heptan, geri kalan DMF'yi uzaklaştırmak amacıyla kullanılmıştır ve kahverengi yapışkan katı (60 mg, %41) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere
 30 vakum altında kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7

Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): C₃₅H₃₈N₄O₇ (M + H)⁺ için hesaplanan 627.2813; bulunan 627.2800.

Bileşik 213, 1-(4-bromo-2-nitrofenil)-N,N-dimetilmetanamin hazırlanışı

10 Oda sıcaklığında diklorometan (10 mL) içindeki 4-bromo-2-nitrobenzaldehit (228 mg, 0.991 mmol) solüsyonuna dimetilamin (THF içinde 2.0 M, 0.743 mL, 1.487 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, NaBH(OAc)₃ (315 mg, 1.487 mmol) eklenmeden önce oda sıcaklığında 1.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı 16 saat karıştırılmıştır. Ayrıca dimetilamin (THF içinde 2.0 M, 0.743 mL, 1.487 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, NaBH(OAc)₃ (315 mg, 1.487 mmol) eklenmeden önce oda sıcaklığında 2.0 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon bir gece boyunca 16 saat karıştırılmıştır, akabinde DCM (10 mL) ile seyreltilmiştir, NaHCO₃ (1x 10 mL) ile yıkanmıştır ve aköz faz, DCM (1 x 10 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik faz kurutulmuştur (MgSO₄) ve sarı yağ olarak ham materyali sağlamak üzere konsantre edilmiştir. %0 ila 40 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi (KP-NH2 kolonu) ile yapılan saflaştırma, sarı yağ (179 mg, %70) olarak gerekli ürünü sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.03 (br s, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.32 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₉H₂₇⁷⁹BrN₂O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 259.0077; bulunan 259.0074.

25

Bileşik 214, 5-bromo-2-((dimetilamino)metil)anilin hazırlanışı

EtOAc (3.0 mL) ve DCM (1.0 mL) içindeki Bileşik 213 (101 mg, 0.390 mmol) ve SnCl₂.2H₂O (440 mg, 1.95 mmol) karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmıştır ve akabinde dikkatli bir şekilde doymuş aköz NaHCO₃(30 ml) içine dökülmüştür, akabinde katıları uzaklaştırmak üzere filtrelenmiştir. Aköz katman DCM (3 x 15

ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katmanlar kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir. Bu materyal, başlıktaki bileşiği (55 mg, %62) sağlamak üzere MeOH, akabinde %10 2M NH₃/MeOH ile ayrıştırılarak SCX kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 5.51 (br s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.10 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₉H₁₃⁸¹BrN₂(M + H)⁺ için hesaplanan 231.0315; bulunan 231.0318.

Bileşik 215, N-(5-bromo-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid hazırlanışı

Oksalil klorid (0.032 mL, 0.378 mmol), kuru DCM (2 mL) içindeki 2-metil-6-kinolin karboksilik asit (62.5 mg, 0.334 mmol) ve DMF (0.431 µL, 5.56 µmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 1.5 saat karıştırılmıştır. Solvent, *vakum ile* uzaklaştırılmıştır, bir parça daha anhidroz DCM (2 ml) eklenmiştir ve akabinde *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Elde edilen kalıntı tekrar DCM (1 ml x 2) içinde çözülmüştür ve anhidroz DCM (2 ml) içindeki Bileşik 214 (51 mg, 0.223 mmol) ve piridin (0.090 mL, 1.113 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon 19 saat karışmaya bırakılmıştır, akabinde doymuş aköz NaHCO₃ (20 mL) içine dökülmüştür ve aköz katman, DCM (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (15 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve yeşil yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. %0 ila 100 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak KP-NH kolonu ile biotage kromatografisi yoluyla yapılan saflaştırma, yeşil katı (45 mg, %51) olarak gerekli ürünü sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 12.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.40 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₂₀H₂₀⁷⁹BrN₃O (M + H)⁺ için hesaplanan 398.0868; bulunan 398.0858.

Bileşik 216, N-(2-((dimetilamino)metil)-5-((difenilmetilen)amino)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid hazırlanışı

- Paladyum asetat (2.42 mg, 0.011 mmol), anhidroz dioksan (1.2 ml) içindeki
- 5 Bileşik 215 (43 mg, 0.108 mmol), ksantfos (12.49 mg, 0.022 mmol), sezyum karbonat (70.4 mg, 0.216 mmol) ve benzofenon imin (21.5 mg, 0.119 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Reaksiyon 4 x vakum/argon döngüsü ile gazdan arındırılmıştır ve 22 saat 100°C'ye ısıtılmıştır. Ayrıca paladyum(II) asetat (2.424 mg, 10.80 µmol) ve ksantfos (12.49 mg, 0.022 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon,
- 10 100°C'de 24 saat ısıtılmıştır. Reaksiyon DCM (30 ml) ile seyreltilmiştir ve katılar filtrelenmiştir. Filtrat su (10 ml), tuzlu su (10 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur Na₂SO₄ ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %8 ila 100 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi (KP-NH₂ kolonu) ile yapılan saflaştırma, soluk sarı katı (16.5 mg, %31) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir.
- 15 HRMS (ESI⁺): C₃₃H₃₁N₄O (M + H)⁺ için hesaplanan 499.2498; bulunan 499.2492.

Örnek 165, N-(5-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

- 20 Oda sıcaklığında THF (0.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 216 (17 mg, 0.034 mmol) solüsyonuna yavaşça 2M aköz HCl (0.043 mL, 0.085 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 2.25 saat karıştırılmıştır. Solventler vakum ile uzaklaştırılmıştır ve su kalıntıları, toluen ile birlikte buharlaştırılarak uzaklaştırılmıştır. Elde edilen kalıntı akabinde DCM/MeOH içine alınmıştır ve
- 25 kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve N-(5-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamidi sağlamak üzere tekrar konsantre edilmiştir. Oksalil klorid (4.73 µL, 0.056 mmol), kuru DCM (0.5 mL) içindeki 1,4-benzodioksan karboksilik asit (8.89 mg, 0.049 mmol) ve DMF (0.064 µL, 0.822 µmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda
- 30 sıcaklığında 1.5 saat karıştırılmıştır. Ayrıca DMF (0.064 µL, 0.822 µmol) ve oksalil klorid (4.73 µL, 0.056 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 1.5 saat

karıştırılmıştır. Akabinde DCM *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Bir parça daha DCM (2 ml) eklenmiştir ve *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Elde edilen kalıntı, tekrar DCM (1 ml x 2) içinde çözülmüştür ve anhidroz DCM (0.5ml) içindeki N-(5-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (11 mg, 0.033 mmol) ve piridin (0.027 mL, 0.329 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Dioksan (0.5 mL) ve DMF (0.5 mL), reaksiyondaki tüm katıları çözündürmek amacıyla eklenmiştir. Reaksiyon 17 saat karışmaya bırakılmıştır. Ayrıca asit klorid hazırlanmıştır [5 eşdeğer oluşturmak üzere, önceki ile aynı prosedür ve oksalil klorid (14.0 µL, 0.165 mmol), benzodioksan karboksilik asit (29.7 mg, 0.165 mmol) ve DMF (0.32 µL, 4.11 µmol) kullanılmıştır]. Reaksiyon oda sıcaklığında 22 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, DCM (10 mL) ile 1M NaOH (10 ml) arasında bölünmüştür. Aköz katman, bir parça daha DCM (10 mL) ile özütlenmiştir ve kombine organik katman, tuzlu su (10 ml) ile yıkanmıştır ve kurutulmuştur (Na₂SO₄). Akabinde sarı yağ (16 mg) olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. %0 ila 6 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyaz katı (8.8 mg, %54) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 3.0 Hz, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): C₂₉H₂₉N₄O₄ (M + H)⁺ için hesaplanan 497.2183; bulunan 497.2171.

Bileşik 217, (4-bromo-2-nitrofenil)metanol hazırlanışı

0°C'de etanol (14 mL) ve su (7 mL) içindeki karıştırılan 4-bromo-2-nitrobenzaldehit (550 mg, 2.391 mmol) süspansiyonuna sodyum borohidrit (452 mg, 11.96 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 0°C'de 17.5 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon su (30 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 30 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (30 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) ve sarı katı (536 mg,

%97) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H).

5 **Bileşik 218, 4-bromo-1-(metoksimetil)-2-nitrobenzen hazırlanışı**

DCM (4.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 217 (313 mg, 1.349 mmol) solüsyonuna su (4.0 mL) içindeki sodyum hidroksit (405 mg, 10.12 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon, tetrabütilamonyum hidrojen sülfat (458 mg, 1.349 mmol), akabinde dimetil sülfat (0.256 mL, 2.70 mmol) eklenmeden önce 10 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığında 20 saat karışmaya bırakılmıştır, akabinde DCM (20 ml) ile seyreltilmiştir ve su (20 ml), tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı/kahverengi yağ olarak ham ürünü vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. %5 ila 40 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, soluk sarı katı (289 mg, %87) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).

20 **Bileşik 219, 5-bromo-2-(metoksimetil)anilin hazırlanışı**

SnCl₂·2H₂O (702 mg, 3.11 mmol), etil asetat (4.5 mL) ve DCM (1.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 218 (153 mg, 0.622 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 20 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon dikkatli bir şekilde doymuş aköz NaHCO₃ (30 ml) içine dökülmüştür, akabinde filtrelenmiştir. Aköz katman DCM (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir ve kombine organik katman kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve sarı yağ (95 mg, %71) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.34 (s, 3H).

Bileşik 220, N-(5-bromo-2-(metoksimetil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid hazırlanışı

Oksalil klorid (0.060 mL, 0.708 mmol), anhidröz DCM (4 mL) içindeki 2-metil-6-kinolin karboksilik asit (117 mg, 0.625 mmol) ve DMF (0.806 µL, 10.41 µmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon 1 saat karıştırılmıştır. Solvent *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. İki parça daha anhidröz DCM (2 ml) eklenmiştir ve *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Elde edilen kalıntı tekrar DCM (1 ml x 2) içinde çözülmüştür ve anhidröz DCM (2 ml) içindeki Bileşik 219 (90 mg, 0.417 mmol) ve piridin (0.168 mL, 2.083 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır, akabinde doymuş aköz NaHCO₃ içine dökülmüştür ve aköz katman DCM (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (15 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve silikaya kuru olarak yüklenen yeşil yarı katı olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. %6 ila 50 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyazımsı katı (83 mg, %52) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 9.86 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.83 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₁₉H₁₈⁷⁹BrN₂O₂(M + H)⁺ için hesaplanan 385.0552; bulunan 385.0541.

Bileşik 221, N-(5-((difenilmetilen)amino)-2-(metoksimetil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid hazırlanışı

Paladyum asetat (4.72 mg, 0.210 mmol), anhidröz dioksan (2.0 ml) içindeki Bileşik 220 (81 mg, 0.210 mmol), ksantfos (24.33 mg, 0.231 mmol), sezyum karbonat (137 mg, 0.421 mmol) ve benzofenon imin (0.039 mL, 0.231 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Reaksiyon, 4 x vakum/argon söngüsü ile gazdan arındırılmıştır ve 23 saat 100°C'ye ısıtılmıştır. Ayrıca paladyum(II) asetat (4.72

mg, 0.210 mmol) ve ksantfos (24.33 mg, 0.231 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, 100°C'de 3 gün ısıtılmıştır. Reaksiyon DCM (30 ml) ile seyreltilmiştir ve filtrelenmiştir. Filtrat su (10 ml), tuzlu su (10 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %12 ila 100 EtOAc/sikloheksan kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, sarı katı (54 mg, %53) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. HRMS (ESI⁺): C₃₂H₂₆N₃O₂ (M + H)⁺ için hesaplanan 486.2182; bulunan: 486.2192.

Örnek 166, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-(metoksimetil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

Oda sıcaklığında THF (1.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 221 (49 mg, 0.101 mmol) solüsyonuna yavaşça 2M aköz HCl (0.126 mL, 0.252 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır. Solventler vakum ile uzaklaştırılmıştır ve geri kalan su kalıntıları, toluen ile birlikte buharlaştırılarak uzaklaştırılmıştır. Ham N-(5-amino-2-(metoksimetil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid, yüksek vakum altında kurutulmuştur.

Oksalil klorid (0.015 mL, 0.171 mmol), anhidröz DCM (1.0 mL) içindeki 1,4-benzodioksan karboksilik asit (27.2 mg, 0.151 mmol) ve N,N-dimetilformamid (0.195 µL, 2.52 µmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon, 1.5 saat karıştırılmıştır. Solvent, vakum ile uzaklaştırılmıştır, bir parça daha anhidröz DCM (2 ml) eklenmiştir ve tekrar konsantre edilmiştir.

Elde edilen kalıntı, tekrar DCM (1 ml + 0.5 ml) içinde çözülmüştür ve anhidröz DCM (2.0 ml) ve anhidröz DMF (0.5 ml) içindeki N-(5-amino-2-(metoksimetil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (32.4 mg, 0.101 mmol) ve piridin (0.082 mL, 1.008 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon 21 saat karışmaya bırakılmıştır, akabinde DCM (10 ml) ile seyreltilmiştir ve doymuş aköz NH₄Cl (10 ml), su (2 x 10 ml), tuzlu su (10 ml) ile yıkanmıştır ve sarı yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere kurutulmuştur (Na₂SO₄). %5 ila 75 EtOAc/DCM

gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile materyalin saflaştırılması girişimi saf ürünü sağlayamamıştır. Bu nedenle bu materyal ayrıca, beyaz katı (2 mg, %4) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere preparatif TLC (3:1 DCM/EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₈H₂₆N₃O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 484.1872; bulunan: 484.1848.

10

Örnek 167, N-(5-(2,3-dihidrobzeno[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-(hidroksimetil)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

Örnek 166 için olanla aynı prosedür takip edilerek beyaz katı (1.2 mg, %2.5) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere preparatif TLC (1:1 EtOAc/DCM) ile bir yan ürün izole edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, MeOD/CDCl₃, 6:1) δ 8.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 4H), 2.79 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₇H₂₄N₃O₅(M + H)⁺ için hesaplanan 470.1710; bulunan: 470.1690.

20

Bileşik 222, 5-bromo-1-metil-1,3-dihidrobzeno[c]izotiyazol 2,2-dioksit hazırlanışı

25

İyodometan (0.045 mL, 0.726 mmol), argon altında oda sıcaklığında anhidroz DMF (6 mL) içindeki karıştırılan 5-bromo-1,3-dihidrobzeno[c]izotiyazol 2,2-dioksit (150 mg, 0.605 mmol) ve potasyum karbonat (125 mg, 0.907 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Reaksiyon 17.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı tuzlu su (20 ml) içine dökülmüştür ve aköz katman, DCM (2 x 20 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman tuzlu su (20 ml) ile yıkanmıştır,

30

kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir, geri kalan DMF kalıntılarını uzaklaştırmak amacıyla yüksek vakum kullanılmıştır. %5 ila 40 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyazımsı katı (130 mg, %82) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ^1H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.14 (s, 3H).

Bileşik 223, 2-(trimetilsilil)etil 1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]izotiyazol-5-karboksilat 2,2-dioksit hazırlanışı

10

2-(trimetilsilil)-etanol (3.5 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 222 (116 mg, 0.443 mmol), Hermann paladosikli (20.8 mg, 0.022 mmol) ve tri-t-bütilfosfonyum tetrafloroborat (25.7 mg, 0.089 mmol) süspansiyonuna molibden heksakarbonil (234 mg, 0.885 mmol) akabinde DBU (0.20 ml, 1.328 mmol) eklenmiştir.

15

Reaksiyon karışımı mikrodalgada 1 saat 130°C 'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı katıları uzaklaştırmak üzere filtrelenmiştir ve filtrat, solventi uzaklaştırmak üzere yüksek vakum altında konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, DCM (20 ml) içine alınmıştır ve doymuş aköz NH_4Cl (25 ml), su (25 ml - berraklaştırma için tuzlu su eklenmesi gerekmiştir) ve tuzlu su (5 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4)

20

ve kahverengi yağ olarak ham ürünü sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. %5 ila 40 EtOAc/sikloheksan gradyanı kullanılarak biotage kromatografisi ile yapılan saflaştırma, soluk sarı yağ (25 mg, %17) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ^1H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 2H), 0.10 (s, 9H). HRMS (ESI^+): $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{SSi}$ ($\text{M} - 2 \times \text{Me}$) $^+$ için hesaplanan 300.0720; bulunan: 300.0722.

25

Örnek 168, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]izotiyazol-5-karboksamid 2,2-dioksit

- Argon altında oda sıcaklığında THF (1.0 mL) içindeki karıştırılan Bileşik 223 (24 mg, 0.073 mmol) solüsyonuna yavaşça TBAF (THF içinde 1.0M, 0.110 mL, 0.110 mmol) eklenmiştir, reaksiyon karışımı 3 saat karıştırılmıştır. Su (10 ml) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı THF'yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir. Aköz katman, 1M aköz HCl kullanılarak asitleştirilmiştir (~pH 3'e) ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir - berraklaştırma için tuzlu su eklenmiştir.
- 10 Kombine organik katman tuzlu su (10 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve beyaz yarı katı (31 mg) olarak 1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]izotiyazol-5-karboksilik asit 2,2-dioksiti sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. HATU (29.4 mg, 0.077 mmol), argon altında oda sıcaklığında DMF (1 mL) içindeki karıştırılan 1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]izotiyazol-5-karboksilik asit 2,2-
- 15 dioksit (17 mg, 0.064 mmol) ve DIEA (0.034 mL, 0.193 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon, Bileşik 2 (18.29 mg, 0.064 mmol) eklenmeden önce 3 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karışmaya bırakılmıştır, akabinde su (10 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 15 ml) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (15 ml) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur
- 20 (Na₂SO₄) ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. %0 ila 10 EtOAc/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyaz katı (18 mg, %57) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.98 (br s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): C₂₅H₂₄N₃O₆S (M + H)⁺ için hesaplanan 494.1386; bulunan: 494.1364.

Bileşik 224, *N*-(2-floro-5-nitrofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

Oksalil klorid (3.25 mL, 38.4 mmol), kuru DCM (80 mL) içindeki 2-metilkinolin-6-karboksilik asit (6.59 g, 35.2 mmol) ve DMF (0.0062 mL, 0.080 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, DCM içinde çözülmüştür ve tekrar konsantre edilmiştir. Bu kalıntı, piridin (80 mL) içinde çözülmüştür ve 2-floro-5-nitroanilin (5.00 g, 32.00 mmol) tek parça halinde eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat karıştırılmıştır ve akabinde su (100 mL) üzerine dökülmüştür. Yeşil çökelti filtrelenmiştir ve ayrıca saflaştırma gerektirmeyen açık yeşil katı olarak başlıktaki bileşiği (10.42 g, %100) sağlamak üzere birkaç kez su, Et₂O ve son olarak minimum miktarda DCM ile yıkanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 6.45, 2.93 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.46 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.48, 2.02 Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.86 Hz, 1H), 7.65 (app t, *J* = 9.25 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.46 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 326.0934 C₁₇H₁₃FN₃O₃ 326.0935 gerektirir.

Bileşik 225, *N*-(5-amino-2-florofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

Etanol (120 mL) ve su (40 mL) içindeki *N*-(2-floro-5-nitrofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (10.42 g, 32.00 mmol) solüsyonuna amonyum klorid (11.99 g, 224 mmol) ve demir tozu (12.52 g, 224 mmol) eklenmiştir ve elde edilen süspansiyon 90°C'de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, MeOH ve DCM ile seyreltilmiştir ve Selit pedinden filtrelenmiştir. Elde edilen filtrat, saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma alınan ham ürün (9.46 g, %100) olarak açık kahverengi katıyı sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.67 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.74 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.74, 1.67 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.74 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.33 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 9.78, 8.28 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* =

6.58, 2.74 Hz, 1H), 6.46-6.39 (m, 1H), 5.05 (bs, 2H), 2.70 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 296.1191 C₁₇H₁₅FN₃O 296.1194 gerektirir.

Bileşik 226, N-(4-floro-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid

4-floro-3-nitroanilin (1.00 g, 6.41 mmol), 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksilik asit (1.154 g, 6.41 mmol) ve EDC (3.07 g, 16.01 mmol), kuru DMF (45 mL) içinde çözülmüştür, akabinde piridin damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen turuncu/kahverengi karışım oda sıcaklığında 72 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde su (2 x 50 mL) ile yıkanmıştır ve DCM/MeOH 9:1 (2 x 50 mL) karışımı ile özütlenmiştir. Organik katmanlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve soluk sarı katı (0.98 g, %48) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere gradyan (DCM içinde %0 ila 10 MeOH) kullanılarak silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılan ham ürün olarak turuncu katıyı sağlamak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.47 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* 6.48, 2.88 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 11.12, 9.22 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.42 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.08, 2.42 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 319.0729 C₁₅H₁₂FN₂O₅ 319.0725 gerektirir.

Bileşik 227, N-(3-amino-4-florofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid

Etanol (100 mL) ve su (33 mL) içindeki N-(4-floro-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid (10.19 g, 32.00 mmol) solüsyonuna amonyum klorid (11.99 g, 224 mmol) ve demir tozu (12.52 g, 224 mmol) eklenmiştir ve elde edilen süspansiyon 90°C'de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, MeOH ve DCM ile seyreltilmiştir ve Selit pedinden filtrelenmiştir. Elde edilen filtrat, saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma alınan ham ürün (9.23 g, %100) olarak açık kahverengi katı

sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO):
 δ 9.81 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.51, 1.76 Hz, 1H), 7.28 (dd, J =
8.51, 2.27 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.35 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 10.60, 9.10 Hz, 1H),
6.86-6.79 (m, 1H), 5.14 (bs, 2H), 4.33-4.26 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Bulunan
5 [M+H]⁺ 289.0990 C₁₅H₁₄FN₂O₃ 289.0983 gerektirir.

Bileşik 228, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

- 10 Prosedür A: *N*-(3-amino-4-florofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid (0.600 g, 2.081 mmol), 2-metilkinolin-6-karboksilik asit (0.468 g, 2.498 mmol) ve EDC (0.998 g, 5.20 mmol), kuru DMF (12 mL) içinde çözülmüştür, akabinde piridin (0.84 mL, 10.41 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen karışım oda sıcaklığında 48 saat karıştırılmıştır.
- 15 Reaksiyon karışımı su (20 mL) üzerine dökülmüştür ve çökelti, soluk sarı katı (0.45 g, %47) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere gradyan (DCM içinde %0 ila 10 MEOH) kullanılarak silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılan soluk yeşil katı olarak ham ürünü sağlamak üzere birkaç kez su ve Et₂O ile yıkanmıştır.
- 20 Prosedür B: Kuru DCM (100 mL) içindeki 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksilik asit (12.70 g, 70.5 mmol) süspansiyonuna DMF (6.16 µl, 0.080 mmol) ve oksalil klorid (6.51 mL, 77 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen yeşil solüsyon, 20°C'de 3 saat karıştırılmıştır, akabinde kuru soluk yeşil katıyı sağlamak üzere
- 25 vakum altında konsantre edilmiştir. Katı, piridin (100 mL) içinde çözülmüştür ve *N*-(5-amino-2-florofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (9.46 g, 32.0 mmol) tek parça halinde eklenmiştir. Elde edilen koyu sarı süspansiyon, 2 saat karıştırılmıştır, akabinde su (100 mL) üzerine dökülmüştür. Sarı çökelti filtrelenmiştir ve saflaştırma gerektirmeyen
- 30 soluk sarı katı (12.5 g, %85) olarak ham ürünü sağlamak üzere birkaç kez su, Et₂O ve son olarak minimum miktarda DCM ile yıkanmıştır.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.37 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.62 (d, J =1.65 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.77, 2.19 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 7.01, 2.63 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.51, 2.09 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.98, 8.69 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 2.71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 458.1499 C₂₆H₂₁FN₃O₄ 458.1511 gerektirir.

Bileşik 229, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid

10

Kuru DMF (40.00 mL) ve dioksan (120.00 mL) içindeki *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (5.00 g, 10.93 mmol) ve selenyum dioksit (1.334 g, 12.02 mmol) solüsyonu 152°C'de 1 saat ısıtılmıştır, akabinde reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, DCM ile seyreltilmiştir ve Selit pedinden 15 filtrelenmiştir. Filtrat, saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma alınan sarı katı (5.15 g, %100) olarak ham ürünü sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.54 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.81-8.77 (m, 1H), 8.39 (dd, J = 8.73, 1.95 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.73 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 6.93, 2.57 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.26 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.55 (d, J = 1.99 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.30, 1.99 Hz, 1H), 7.31 (app t, J = 9.97 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.30 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 472.1290 C₂₆H₁₉FN₃O₅ 472.1303 gerektirir.

20

Örnek 169, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

25

Kuru DCM (20 mL) içindeki *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid (1.19 g, 2.52 mmol) 30 ve 1-etilpiperazin solüsyonu 20°C'de 6 saat karıştırılmıştır, akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (1.605 g, 7.57 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde

edilen karışım 20°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu (20 mL) ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 (3 x 20 mL) karışımı ile özütlenmiştir. %0 ila 20 DCM/MeOH gradyanı kullanılarak silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, akabinde su içinde yıkama ve Et₂O içinde tritürasyon, beyaz katı (0.950 g, %66) olarak istenen ürünü sağlamıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.41 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.86 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.67 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.67, 1.86 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 7.14, 2.55 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.67 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.27 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.53, 1.83 Hz, 1H), 7.29 (app t, *J* = 9.16 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 4.36-4.25 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 2.64-2.18 (m, 10H), 0.99 (t, *J* = 6.41 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 570.2532 C₃₂H₃₃FN₅O₄ 570.2511 gerektirir.

Aşağıdaki bileşikler, uygun aminin 1-etilpiperazin ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 169'a yönelik prosedüre göre sentezlenmiştir.

- Örnek 170, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(pirolidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 171, 2-(azetidin-1-ilmetil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 172, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 173, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 174, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 175, (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 176, (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

- Örnek 177, 2-((4-(*tert*-bütil)piperazin-1-il)metil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid
- 5 Örnek 178, 2-((4-siklopropilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 179, 2-((4-(*sec*-bütil)piperazin-1-il)metil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid
- 10 Örnek 180, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(((1*S*,4*S*)-5-etil-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)metil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 181, 2-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-ilmetil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)kinolin-6-karboksamid
- 15 Örnek 182, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((3-metilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 183, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((3,3-dimetilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
- 20 Örnek 184, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etil-1,4-diazepan-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

Tablo E

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 170	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 1.77 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.39 Hz, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 8.39, 1.77 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> 2.82 Hz, 7.33 Hz, 1H), 8.08 (1H, d, <i>J</i> 8.51 Hz, CH), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.51 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> 2.13 Hz,	Bulunan [M+H] ⁺ 527.2074 C ₃₀ H ₂₈ FN ₄ O ₄ 527.2089 gerektirir

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektromu
	1H), 7.52 (dd, $J = 8.52$, 2.13 Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 9.39$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 2.63-2.50 (m, 4H), 1.80-1.69 (m, 4H).	
	¹ H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.59 (d, $J = 1.90$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.87$, 1.90 Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 6.97$, 3.17 Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 2.28$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.38$, 2.28 Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.90$, 8.76 Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.47 (t, $J = 7.30$ Hz, 4H), 2.21 (qn, $J = 7.30$ Hz, 2H).	Bulunan [M+H] ⁺ 513.1930 C ₂₉ H ₂₆ FN ₄ O ₄ 513.1933 gerektirir
Örnek 171	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 7.08$, 2.26 Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.74 (app d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 8.93$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 2.48-2.37 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 4H), 1.47-1.36 (m, 2H).	Bulunan [M+H] ⁺ 541.2242 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ 541.2246 gerektirir
Örnek 172	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.40 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 1.68$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.40$, 1.68 Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 7.56$, 2.52 Hz, 1H), 8.08	Bulunan [M+H] ⁺ 556.2329 C ₃₁ H ₃₁ FN ₅ O ₄ 556.2355 gerektirir
Örnek 173		

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektromu
	(d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.52$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.40, 1.68$ Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 9.24$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.24$ Hz, 1H), 4.37-4.27 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 2.54-2.27 (m, 8H), 2.16 (m, 3H). ¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.41 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.67 (d, $J = 1.66$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.71$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.71, 1.66$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 7.08,$ 2.72 Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.71$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 2.11$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.42, 2.11$ Hz, 1H), 7.30 (app t, $J = 10.10$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.19-3.09 (m, 4H), 2.76-2.66 (m, 4H). ¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.38 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.79$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.51, 1.79$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 7.17, 2.69$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 2.07$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.28, 2.07$ Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 10.01$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 4.24 (d, $J = 14.04$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 14.04$ Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.22 (dd, $J = 9.56, 8.36$ Hz, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 2H),	Bulunan [M+H] ⁺ 542.2190 C ₃₀ H ₂₉ FN ₅ O ₄ 542.2198 gerektirir
Örnek 174		
Örnek 175		Bulunan [M+H] ⁺ 541.2237 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ 541.2246 gerektirir

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektromu
Örnek 176	1.44-1.33 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.04$ Hz, 3H). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.38 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.91$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 7.42, 2.60$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.27$ Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.27$ Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 10.11$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.27$ Hz, 1H), 4.38-4.27 (m, 4H), 4.24 (d, $J = 13.93$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 13.93$ Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.22 (dd, $J = 9.56, 8.36$ Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.03$ Hz, 3H). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.50 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 1.53$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.39$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.39, 1.53$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.29, 2.43$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.39$ Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 2.22$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.51, 2.22$ Hz, 1H), 7.28 (app t, $J = 9.82$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.09-2.54 (m, 8H), 1.46-0.94 (bs, 9H). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.38 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 1.70$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 9.05, 2.55$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.80, 2.55$ Hz, 1H), 8.08	Bulunan $[M+H]^+ 541.2221$ $C_{31}H_{30}FN_4O_4$ 541.2246 gerektirir Bulunan $[M+H]^+ 598.2809$ $C_{34}H_{37}FN_5O_4$ 598.2824 gerektirir Bulunan $[M+H]^+ 582.2487$ $C_{33}H_{33}FN_5O_4$ 582.2511 gerektirir
Örnek 177		
Örnek 178		

Bileşik ¹H NMR

Kütle Spektrumu

(d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H),
 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 1.70$ (d, 1H),
 7.52 (dd, $J = 7.65, 1.70$ Hz, 1H), 7.30 (app
 t, $J = 9.87$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H),
 4.34-4.28 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.57 (bs, 4H),
 2.57 (bs, 4H), 2.44 (bs, 4H), 1.61 (app
 yedili, $J = 3.23$ Hz, 1H), 0.42-0.37 (m, 2H),
 0.29-0.25 (m, 2H).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H),
 10.19 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 1.70$ Hz, 1H), 8.49
 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.50, 1.70$
 Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.80, 2.55$ Hz, 1H), 8.08
 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H),
 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 1.70$ Hz, 1H),
 7.52 (dd, $J = 8.50, 2.55$ Hz, 1H), 7.29 (app
 t, $J = 9.92$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H),
 4.36-4.27 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 2.61-2.28 (m,
 9H), 1.55-1.38 (m, 1H), 1.35-1.16 (m, 1H),
 0.91 (bs, 3H), 0.84 (t, $J = 7.97$ Hz, 3H).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.48 (s, 1H),
 10.29 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 1.81$ Hz, 1H), 8.48
 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 9.06, 1.81$
 Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.25, 2.72$ Hz, 1H), 8.05
 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H),
 7.71-7.66 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 2.72$ Hz, 1H),
 7.55 (dd, $J = 9.06, 2.72$ Hz, 1H), 7.28 (app
 t, $J = 9.97$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H),
 4.34-4.27 (m, 5H), 4.03 (d, $J = 14.59$ Hz, 1H),

Örnek
179

Örnek
180

Bulunan
 $[M+H]^+$ 598.2808
 $C_{34}H_{37}FN_5O_4$
 582.2824 gerektirir

Bulunan
 $[M+H]^+$ 582.2489
 $C_{33}H_{33}FN_5O_4$
 582.2511 gerektirir

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektromu
Örnek 181	3.95 (d, $J = 14.59$ Hz, 1H), 2.87-2.57 (m, 6H), 1.78-1.58 (m, 3H), 1.01 (t, $J = 6.48$ Hz, 3H). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.67$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.37$, 1.67 Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.69$, 2.51 Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.51$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.37$, 2.51 Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 10.04$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.24 (s, 4H), 2.07 (t, $J = 8.08$ Hz, 4H), 1.76 (qn, $J = 8.08$ Hz, 2H). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.41 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 1.49$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.20$, 1.49 Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.71$, 2.24 Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.49$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.20$, 1.49 Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 9.69$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 4.11 (bs, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.62 (oct, $J = 7.43$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 7.43$ Hz, 3H). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.40 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.47$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.47$, 1.95 Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 7.16$, 2.60 Hz, 1H), 8.08	Bulunan [M+H]⁺553.2266 C₃₂H₃₀FN₄O₄ 553.2251 gerektirir Bulunan [M+H]⁺527.2102 C₃₀H₂₈FN₄O₄ 527.2095 gerektirir Bulunan [M+H]⁺541.2240 C₃₁H₃₀FN₄O₄ 541.2246 gerektirir

Bileşik ¹H NMR

Kütle Spektrumu

(d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.54
(d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.47$, 2.60
Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 9.77$ Hz, 1H), 6.99
(d, $J = 8.47$ Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 4.08
(bs, 2H), 3.22 (bs, 4H), 1.24 (s, 6H).

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.58 (d, $J =$
1.88 Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 8.27
(dd, $J = 8.16$, 1.88 Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 6.28$,
2.51 Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 7.87
(d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.49
(d, $J = 1.88$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.16$, 1.88
Hz, 1H), 7.22 (app t, $J = 9.42$ Hz, 1H), 6.94
(d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 4.00
(s, 2H), 2.88-2.78 (m, 8H), 2.63 (q, $J = 7.61$
Hz, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7.61$
Hz, 3H).

Örnek
184

Bulunan
[M+H]⁺ 584.2693
C₃₃H₃₄FN₅O₄
584.2673 gerektirir

Örnek 185, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

- 5 *N*-(3-amino-4-florofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid (0.100 g, 0.347 mmol), 2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid (0.143 g, 0.763 mmol) ve EDC (0.166 g, 0.867 mmol), kuru DMF (2.5 mL) içinde çözülmüştür, akabinde piridin (0.140 mL, 1.734 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen karışım oda sıcaklığında 72 saat karıştırılmıştır.
- 10 Reaksiyon karışımı su (5 mL) üzerine dökülmüştür ve çökelti, turuncu katı (0.050 g, %25) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere gradyan (DCM içinde %0 ila 10 MEOH) kullanılarak silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılan soluk sarı katı olarak ham ürünü sağlamak üzere birkaç kez su ve Et₂O ile

yıkanmıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.41 (bs, 1H), 10.21 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.78, 1.88 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 6.90, 2.51 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.78, 1.88 Hz, 1H), 7.29 (app
5 t, *J* = 9.28 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 4H), 3.79 (bs, 2H), 3.15-2.34 (m, 9H), 0.99 (bs, 6H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 584.2636 C₃₃H₃₅N₅O₄ 584.2668 gerektirir.

Aşağıdaki bileşikler, uygun karboksilik asidin 2-((4-izopropilpiperazin-1-
10 il)metil)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 185'e yönelik prosedüre göre sentezlenmiştir.

- Örnek 186, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid
- 15 Örnek 187, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(3-(pirolidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 188, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid
- Örnek 189, *N*-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoksi)kinolin-6-karboksamid
- 20 Örnek 190, (rac)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

Tablo F

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 186	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.32 (bs, 1H), 10.19 (bs, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.76 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.79 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.79, 1.76 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 7.03 Hz, 2.34 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.79 Hz,	Bulunan [M+H] ⁺ 585.2485 C ₃₃ H ₃₄ FN ₄ O ₅ 585.2508 gerektirir.

Bileşik 1H NMR**Kütle Spektromu**

1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.21, 1.76$ Hz, 1H), 7.28 (app t, $J = 9.96$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.90$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.90$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.29$ Hz, 2H), 4.34-4.28 (m, 4H), 3.16-2.65 (m, 4H), 2.36-1.30 (m, 10H).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): δ 10.32 (bs, 1H), 10.19 (bs, 1H), 8.59 (d, $J = 2.21$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.84, 2.21$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.84, 2.21$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.84$ Hz,

Örnek 187 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.21$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.11, 2.21$ Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 10.23$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 5.57$ Hz, 2H), 4.34-4.28 (m, 4H), 3.41-2.66 (m, 6H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 4H).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8.48 (d, $J = 2.04$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.17, 2.04$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 6.81, 2.72$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.17$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 2.04$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.17, 2.04$ Hz, 1H), 7.23 (app t, $J = 9.79$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.17$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 5.32$ Hz, 2H),

Bulunan

$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_5$
571.2351 gerektirir.

Bulunan

$[\text{M}+\text{H}]^+ 557.2196$
 $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_5$ 557.2195
gerektirir

Bileşik 1H NMR**Kütle Spektrumu**

Örnek 189	4.36-4.28 (m, 4H), 3.08 (t, $J = 5.25$ Hz, 2H), 2.84-2.76 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 4H). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.41 (d, $J = 9.19$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.49$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.12$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.49$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 9.19, 2.12$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.12$ Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.49$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.49$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.52$ Hz, 2H), 4.35-4.27 (m, 4H), 3.08 (t, $J = 5.25$ Hz, 2H), 2.28-1.96 (m, 4H), 1.84-1.32 (m, 8H). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.48$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.87, 2.22$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 6.65, 2.22$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.22$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.87, 2.22$ Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 9.61$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 4.24 (d, $J = 13.83$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 13.83$ Hz, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.22 (q, $J = 8.80$ Hz, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 5.03$ Hz, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ 601.2200$ $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_5$ 601.2212 gerektirir.
Örnek 190	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.48$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.87, 2.22$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 6.65, 2.22$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.22$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.87, 2.22$ Hz, 1H), 7.29 (app t, $J = 9.61$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 4.24 (d, $J = 13.83$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 13.83$ Hz, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.22 (q, $J = 8.80$ Hz, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 5.03$ Hz, 3H).	Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+ 541.2236$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4$ 541.2246 gerektirir.

Bileşik 230, metil 2-formilkinolin-6-karboksilat

Oda sıcaklığında argon altında kuru metanol (18 mL) içindeki 2-metilkinolin-6-karboksilik asit (1.5 g, 8.01 mmol) solüsyonuna dioksan (8.01 mL, 32.1 mmol) içindeki HCl damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen karışım, 85°C'de 7 saat ısıtılmıştır. Akabinde soğutulmuştur, konsantre edilmiştir, etil asetat ile seyreltilmiştir ve NaOH 1N (2 x 20 mL), su (1 x 20 mL) ve tuzlu su (1 x 20 mL) ile yıkanmıştır. Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve sonraki adıma saflaştırılmadan taşınan pembe katı (1.44 g, %89) olarak metil-2-metilkinolin-6-karboksilat ham ürününü sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. Oda sıcaklığında argon altında kuru dioksan (11 mL) içindeki selenyum dioksit (0.873 g, 7.87 mmol) süspansiyonuna metil-2-metilkinolin-6-karboksilat (1.44 g, 7.16 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen süspansiyon, 80°C'de 18 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur, Selitten filtrelenmiştir ve soluk sarı katı (1.28 g, %83) olarak berrak ürünü sağlamak üzere petrol eteri içinde %10 ila 20 etil asetat gradyanı kullanılarak silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılan ham ürün olarak turuncu katıyı sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.26 (d, *J* = 0.58 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 1.62 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.71 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.71, 1.62 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.71 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.23 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 216.0658 C₁₂H₁₀NO₃ 216.0660 gerektirir.

Bileşik 231, metil 2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksilat

Kuru DCM içindeki metil-2-formilkinolin-6-karboksilat (0.20 g, 0.929 mmol) solüsyonuna 1-izopropilpiperazin (0.399 mL, 2.79 mmol) oda sıcaklığında damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen karışım, atıl argon atmosferi altında 2.5 saat karıştırılmıştır. Akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (0.591 g, 2.79 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım, oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı DCM (20 mL) ile seyreltilmiştir ve NaHCO₃ (20 mL) ile söndürülmüştür. Aköz faz, DCM (3 x 10 mL) ile

özütlenmiştir ve kombine organik katmanlar, sonraki adıma saflaştırılmadan taşınan ham ürün (322 mg, %106) olarak sarı-turuncu katıyı sağlamak üzere kurutulmuştur. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (d, *J* = 1.93 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.87, 1.93 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.87 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.87 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.87 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.26 (yedili, *J* = 6.75 Hz, 1H), 2.67-2.52 (m, 8H), 1.05 (d, *J* = 6.75 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 328.2031 C₁₉H₂₆N₃O₂ 328.2020 gerektirir.

Bileşik 232, 2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksilik asit

10

THF (6 mL) içindeki metil 2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolon-6-karboksilat (0.32 g, 0.977 mmol) solüsyonuna aköz sodyum hidroksit solüsyonu (2.443 mL, 4.89 mmol) 20°C’de damlatılarak eklenmiştir ve iki fazın karışabilirliğini arttırmak üzere metanol (2.4 mL) eklenmiştir. Elde edilen kırmızı-kahverengi solüsyon oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır, akabinde organik solventleri uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve aköz katman, 1N HCl (pH 3) ile asitleştirilmiştir ve akabinde etil asetat (3 x 5 mL) ile yıkanmıştır. Aköz faz, sonraki adıma saflaştırma yapılmadan taşınan ham ürün (0.306 g, %100) olarak somon katıyı sağlamak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ_H 11.99 (bs, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.47 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.84, 1.97 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.35 Hz, 1H), 4.69 (bs, 2H), 2.79-2.46 (m, 9H), 1.29 (d, *J* = 6.74 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 314.1868 C₁₈H₂₄N₃O₂ 314.1863 gerektirir.

25

Bileşik 233, N-(2-kloro-5-nitrofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

Kuru DCM (40 mL) içindeki 2-metilkinolin-6-karboksilik asit (1.5 g, 8.01 mmol) süspansiyonuna DMF (1.401 µl, 0.018 mmol) ve oksalil klorid (0.740 mL, 8.74 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen yeşil solüsyon, 20°C’de 3 saat karıştırılmıştır, akabinde kuru soluk yeşil katıyı sağlamak üzere vakum altında

konsantre edilmiştir. Katı, piridin (40.0 mL) içinde çözülmüştür ve 2-kloro-5-nitroanilin (1.257 g, 7.28 mmol) tek parça halinde eklenmiştir. Elde edilen koyu sarı süspansiyon, 2 saat karıştırılmıştır, akabinde su üzerine dökülmüştür ve sarı çökelti filtrelenmiştir ve saflaştırma gerektirmeyen sarı katı (2.20 g, %88) olarak ham ürünü sağlamak üzere birkaç kez su, Et₂O ve son olarak minimum miktarda DCM ile yıkanmıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.59 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.99 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.66 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.64 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.64, 1.99 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.64, 2.66 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.64 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.64 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.98 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 342.0646 C₁₇H₁₃ClN₃O₃ 342.0640 gerektirir.

Bileşik 234, *N*-(5-amino-2-klorofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

Su (7.00 mL) ve EtOH (21 mL) içindeki *N*-(2-kloro-5-nitrofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid solüsyonuna amonyum klorid (2.410 g, 45.1 mmol) ve demir tozu (2.52 g, 45.1 mmol) eklenmiştir ve elde edilen süspansiyon, 90°C'de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ılıtılmıştır, MeOH ve DCM ile seyreltilmiştir ve Selit pedinden filtrelenmiştir. Elde edilen filtrat, herhangi bir saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma alınan ham ürün (2.00 g, %100) olarak açık kahverengi katıyı sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.96 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.18 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.72, 2.18 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.18 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.72, 2.18 Hz, 1H), 5.41 (bs, 2H), 2.70 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 312.0902 C₁₇H₁₅ClN₃O 312.0898 gerektirir.

Bileşik 235, *N*-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

Kuru DCM (20 mL) içindeki 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksilik asit (1.271 g, 7.06 mmol) süspansiyonuna DMF (1.234 µl, 0.016 mmol) ve oksalil klorid (0.651 mL, 7.70 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen yeşil

solüsyon, 20°C'de 3 saat karıştırılmıştır, akabinde kuru soluk yeşil katıyı sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. Katı, piridin (20.00 mL) içinde çözülmüştür ve *N*-(5-amino-2-klorofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (2.00 g, 6.42 mmol) tek parça halinde eklenmiştir. Elde edilen koyu sarı süspansiyon, 2 saat karıştırılmıştır, akabinde su üzerine dökülmüştür ve sarı çökelti filtrelenmiştir ve saflaştırma gerektirmeyen soluk sarı katı (1.86 g, %61) olarak ham ürünü sağlamak üzere birkaç kez su, Et₂O ve son olarak minimum miktarda DCM ile yıkanmıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.31 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.47 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.81, 2.20 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.20 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.81, 2.94 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 4H), 2.71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 474.1210 C₂₆H₂₁ClN₃O₄ 474.1215 gerektirir.

15 Bileşik 236, *N*-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid

Kuru DMF (12.00 mL) ve dioksan (12.00 mL) içindeki *N*-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (0.500 g, 1.055 mmol) ve selenyum dioksit (0.129 g, 1.161 mmol) solüsyonu 152°C'de 2 saat ısıtılmıştır, akabinde bir parça daha selenyum dioksit (0.129 g, 1.161 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 152°C'de 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve DCM ile seyreltilmiştir ve Selit pedinden filtrelenmiştir. Filtrat, herhangi bir saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma alınan sarı katı (0.515 g, %100) olarak ham ürünü sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.45 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.81-8.79 (m, 2H), 8.42-8.34 (m, 2H), 8.19 (app t, *J* = 7.47 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 1.99 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.13, 1.99 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.04 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 488.1012 C₂₆H₁₉ClN₃O₅ 488.1013 gerektirir.

Örnek 191, 2-((4-(*tert*-bütil)piperazin-1-il)metil)-*N*-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid

Kuru DCM (5 mL) içindeki *N*-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid (0.300 g, 0.615 mmol) ve 1-(*tert*-bütil)piperazin solüsyonu 20°C’de 12 saat karıştırılmıştır, akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (0.391 g, 1.845 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım, 20°C’de 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu (5 mL) ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı (3 x 5 mL) ile 10 özütlenmiştir. Ham ürün (soluk sarı katı), DCM içinde %0 ila 10 MeOH gradyanında silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır, akabinde su ile yıkanmıştır ve bej katı (0.060 g, %16) olarak istenen ürünü sağlamak üzere Et₂O tritürasyonu yapılmıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.34 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.60, 2.35 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.82, 2.35 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 2.79-2.29 (m, 8H), 1.03 (bs, 9H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 614.2502 C₃₄H₃₇ClN₅O₄ 614.2529 gerektirir.

20

Aşağıdaki bileşikler, uygun aminin 1-(*tert*-bütil)piperazin ile süstitüe edilmesi yoluyla Örnek 191’e yönelik prosedüre göre sentezlenmiştir.

Örnek 192, *N*-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid

Örnek 193, 2-((4-(*sec*-bütil)piperazin-1-il)metil)-*N*-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid

Örnek 194, *N*-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-siklopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

30

	Örnek	195, <i>N</i> -(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
5	Örnek	196, <i>N</i> -(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
	Örnek	197, <i>N</i> -(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
10	Örnek	198, <i>N</i> -(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(pirolidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid
	Örnek	199, 2-(azetidin-1-ilmetil)- <i>N</i> -(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid
	Örnek	200, <i>N</i> -(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((3-metilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
15	Örnek	201, <i>N</i> -(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((3,3-dimetilazetidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

Tablo G

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 192	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.38 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.01 (bs, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 1.65 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.27 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.27, 1.65 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 2.48 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.27 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 2.48 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.27, 2.48 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.27 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.12-3.04 (m, 4H), 2.73-2.68 (m, 4H).	Bulunan [M+H] ⁺ 558.1877 C ₃₀ H ₂₉ ClN ₅ O ₄ 558.1903 gerektirir

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 193	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.32 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 1.60 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.43 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.43, 1.60 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.36 Hz, 1 H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.43 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.43, 2.36 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.43 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.36 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.60 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.88, 2.36 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.43 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 2.87-2.17 (m, 9H), 1.51 (bs, 1H), 1.28 (bs, 1H), 0.95 (bs, 3H), 0.85 (t, <i>J</i> = 7.65 Hz, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ 614.2495 C ₃₄ H ₃₇ ClN ₅ O ₄ 614.2529 gerektirir
Örnek 194	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.32 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 7.87 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.87 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.83 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 7.87 Hz, 1H), 7.77.771 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.87 Hz, 1H), 4.36-4.24 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.57 (bs, 4H), 2.43 (bs, 4H), 1.63-1.58 (m, 1H), 0.42-0.37 (m, 2H), 0.30-0.24 (m, 2H).	Bulunan [M+H] ⁺ 598.2210 C ₃₃ H ₃₃ ClN ₅ O ₄ 598.2216 gerektirir
Örnek 195	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.32 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 8.24 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 2H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 1H), 4.36-4.22 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 2.47-2.23 (m, 8H), 2.17 (s, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ 572.2031 C ₃₁ H ₃₁ ClN ₅ O ₄ 572.2059 gerektirir

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 196	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.32 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.56, 1.56 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.34 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.49-2.18 (m, 10H), 0.99 (t, <i>J</i> = 6.97 Hz, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ 586.2189 C ₃₂ H ₃₃ ClN ₅ O ₄ 586.2216 gerektirir
Örnek 197	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.33 (bs, 1H), 10.27 (bs, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 1.38 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.25 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.25, 1.38 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.75 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.94 Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.25 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.80 (bs, 2H), 2.76-2.40 (m, 9H), 0.99 (bs, 6H).	Bulunan [M+H] ⁺ 600.2336 C ₃₃ H ₃₅ ClN ₅ O ₄ 600.2372 gerektirir
Örnek 198	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.32 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 7.98 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 7.98, 2.28 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.28 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 7.98 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.98 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 2.57-2.52 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 4H).	Bulunan [M+H] ⁺ 543.1778 C ₃₀ H ₂₈ ClN ₄ O ₄ 543.1794 gerektirir
Örnek 199	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.35 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.16 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.65 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 8.65, 2.16 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.16 Hz, 1H), 8.08	Bulunan [M+H] ⁺ 529.1616 C ₂₉ H ₂₆ ClN ₄ O ₄ 529.1637 gerektirir

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektrumu
	(d, $J = 8.65$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.65$, 2.16 Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.62$ Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 8.65$ Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.39-3.27 (m, 4H), 2.06 (qn, $J = 7.10$ Hz, 2H).	
Örnek 200	¹ H NMR (500 MHz, Kloroform- <i>d</i>) δ 8.63 (br s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	Bulunan [M+H] ⁺ 543.1769 C ₃₀ H ₂₈ ClN ₄ O ₄ 543.1794 gerektirir
Örnek 201	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.35 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.8$, 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.61 - 4.01 (m, 6H), 3.23 (brs, 4H), 1.27 (s, 6H).	Bulunan [M+H] ⁺ 557.1963 C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₄ Cl 557.1956 gerektirir.

Bileşik 237, *N*-(2-bromo-5-nitrofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

5 Kuru DCM (20 mL) içindeki 2-metilkinolin-6-karboksilik asit (1.5 g, 8.01 mmol) süspansiyonuna DMF (1.114 μ L, 0.014 mmol) ve oksalil klorid (0.588 mL, 6.95 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen yeşil solüsyon, 20°C’de 3 saat

karıştırılmıştır, akabinde kuru soluk yeşil katıyı sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. Katı, piridin (20.0 mL) içinde çözülmüştür ve 2-bromo-5-nitroanilin (1.257 g, 5.79 mmol) tek parça halinde eklenmiştir. Elde edilen koyu sarı süspansiyon, 2 saat karıştırılmıştır, akabinde su üzerine dökülmüştür ve sarı çökelti filtrelenmiştir ve saflaştırma gerektirmeyen sarı katı (2.47 g, %110) olarak ham ürünü sağlamak üzere birkaç kez su, Et₂O ve son olarak minimum miktarda DCM ile yıkanmıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.56 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.78 Hz, 1H), 8.52 (app t, *J* = 1.78 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.92, 1.78 Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 386.0129 C₁₇H₁₃BrN₃O₃ 386.0135 gerektirir.

Bileşik 238, *N*-(5-amino-2-bromofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

Su (7.00 mL) ve EtOH (21 mL) içindeki *N*-(2-bromo-5-nitrofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (2.00 g, 5.18 mmol) solüsyonuna amonyum klorid (1.939 g, 36.3 mmol) ve demir tozu (2.025 g, 36.3 mmol) eklenmiştir ve elde edilen süspansiyon, 90°C’de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, MeOH ve DCM ile seyreltilmiştir ve Selit pedinden filtrelenmiştir. Elde edilen filtrat, herhangi bir saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma alınan ham ürün (1.80 g, %98) olarak açık kahverengi katıyı sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.94 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.78, 1.76 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.78, 1.76 Hz, 1H), 5.40 (bs, 2H), 2.70 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 358.0369 C₁₇H₁₅BrN₃O 358.0374 gerektirir.

Bileşik **239, *N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid**

Kuru DCM (20 mL) içindeki 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksilik asit (1.001 g, 5.56 mmol) süspansiyonuna DMF (0.972 µl, 0.013 mmol) ve oksalil klorid (0.513 mL, 6.06 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen yeşil solüsyon 20°C’de 3 saat karıştırılmıştır, akabinde kuru soluk yeşil katıyı sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. Katı, piridin (20.00 mL) içinde çözülmüştür ve *N*-(5-amino-2-bromofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (1.80 g, 5.05 mmol) tek parça halinde eklenmiştir. Elde edilen koyu sarı süspansiyon, 72 saat karıştırılmıştır, akabinde su üzerine dökülmüştür. Sarı çökelti filtrelenmiştir ve saflaştırma gerektirmeyen soluk sarı katı (2.11 g, %81) olarak ham ürünü sağlamak üzere birkaç kez su, Et₂O ve son olarak minimum miktarda DCM ile yıkanmıştır.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.11 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.29 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H), 7.69 (bs, 2H), 7.58-7.49 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 9.11 Hz, 1H), 4.37-4.27 (m, 4H), 2.71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺520.0723 C₂₆H₂₁BrN₃O₄ 520.0693 gerektirir.

20

Bileşik **240, *N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid**

Kuru DMF (4.00 mL) içindeki *N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (1.00 g, 1.929 mmol) ve selenyum dioksit (0.235 g, 2.122 mmol) solüsyonu, 152°C’de 1 saat ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve DCM ile seyreltilmiştir ve Selit pedinden filtrelenmiştir. Filtrat, herhangi bir saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma alınan sarı katı (1.00 g, %97) olarak ham ürünü sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.47 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 10.17 (d, *J* = 0.53 Hz, 1H), 8.81-8.77 (m, 2H), 8.42-8.36

30

(m, 2H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.08$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.60, 2.15$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Bulunan $[M+H]^+$ 532.0550 $C_{26}H_{19}BrN_3O_5$ 532.0503 gerektirir.

5

Bileşik 241, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid

Kuru dioksan (0.6 mL) ve kuru DMF (0.6 mL) içindeki *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (0.165 g, 0.364 mmol) ve selenyum dioksit (0.444 g, 0.400 mmol) solüsyonu, 152°C'de 1 saat ısıtılmıştır, akabinde reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, DCM ile seyreltilmiştir ve Selit pedinden 10 filtrelenmiştir. Filtrat, herhangi bir saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma alınan kahverengi katı (0.17 g, %100) olarak ham ürünü sağlamak üzere 15 vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.81-8.77 (m, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.29, 1.66$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.29$ Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.49$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.29, 2.49$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.49$ Hz, 1H), 20 7.52 (dd, $J = 8.29, 2.49$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.29$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.29$ Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 2.31 (s, 3H).

Örnek 202, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

25

Kuru DCM (5 mL) içindeki *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid (0.170 g, 0.364 mmol) solüsyonuna 1-izopropilpiperazin (0.156 mL, 1.091 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen karışım 20°C'de 2.5 saat karıştırılmıştır, akabinde 30 sodyum triasetoksiborohidrit (0.231 g, 1.091 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım, 20°C'de 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon DCM (5 mL)

ile seyreltilmiştir, doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu (10 mL) ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı (3 x 5 mL) ile özütlenmiştir. Ham ürün (kahverengi yağ), DCM içinde %0 ila 10 MeOH gradyanında silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır, akabinde su ile yıkanmıştır ve soluk sarı katı
 5 (0.030 g, %14) olarak istenen ürünü sağlamak üzere Et₂O tritürasyonu yapılmıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.15 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.42 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.51 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 9.22, 1.42 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.51 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.13 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.51 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.51, 2.13 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.42 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.51, 1.42 Hz, 1H), 7.25
 10 (d, *J* = 8.51 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.51 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.61 (yedili, *J* = 5.87 Hz, 1H), 2.47 (bs, 8H), 2.24 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 5.87 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 580.2938 C₃₄H₃₈N₅O₄ 580.2918 gerektirir.

Aşağıdaki bileşikler, uygun aminin 1-izopropilpiperazin ile süstitüe edilmesi
 15 yoluyla Örnek 202'ye yönelik prosedüre göre sentezlenmiştir.

Örnek 203, 2-(azetidin-1-ilmetil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)kinolin-6-karboksamid

Örnek 204, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
 20

Örnek 205, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((2-metilpirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

Örnek 206, (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((3-floropirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

Örnek 207, (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((3-floropirolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid
 25

Örnek 208, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-((3-metoksiprolidin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

Örnek 209, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-metilfenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)kinolin-6-karboksamid
 30

Tablo H

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektrumu
Örnek 203	¹ H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.60 (d, <i>J</i> = 2.03 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.14 Hz, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 8.81, 2.03 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 8.81, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.03 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.14 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.14, 2.03 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.03 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.14, 2.03 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.14 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.14 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> = 7.36 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (q, <i>J</i> = 7.36 Hz, 2H).	Bulunan [M+H]⁺509.2183 C₃₀H₂₉N₄O₄ 509.2183 gerektirir
Örnek 204	¹ H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.59 (d, <i>J</i> = 1.69 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.43 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 8.43, 1.69 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 9.27 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.69 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.43 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.59, 1.69 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 2.53 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.43, 2.53 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.43 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.43 Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 2.58 (bs, 8H), 2.46 (q, <i>J</i> = 7.28 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.28 Hz, 3H).	Bulunan [M+H]⁺566.2845 C₃₃H₃₆N₅O₄ 566.2762 gerektirir
Örnek 205	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ _H 10.16 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.81 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 8.81, 1.47 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.81 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.47 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.81 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.81, 2.20 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.20	Bulunan [M+H]⁺537.2539 C₃₂H₃₃N₄O₄ 537.2496 gerektirir

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektrumu
	Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.20, 8.81$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 4.39-4.24 (m, 5H), 3.64 (bs, 1H), 2.93 (bs, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 1H), 1.30- 1.21 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 5.38$ Hz, 3H).	
	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.16 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.64 (bs, 1H), 8.50 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.72 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H),	Bulunan
Örnek 206	7.59 (dd, $J = 8.23, 1.50$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J =$ 1.50 Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.23, 1.50$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J =$ 8.23 Hz, 1H), 5.33-5.14 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 1H).	[M+H] ⁺ 541.2234 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ 541.2246 gerektirir
	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.16 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.64 (bs, 1H), 8.50 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.72 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H),	Bulunan
Örnek 207	7.59 (dd, $J = 8.23, 1.50$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J =$ 1.50 Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.23, 1.50$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J =$ 8.23 Hz, 1H), 5.33-5.14 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H),	[M+H] ⁺ 541.2236 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ 541.2246 gerektirir

Bileşik	¹ H NMR	Kütle Spektrumu
	2.79-2.68 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 1H).	
	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.15 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.84, 1.47 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.37, 1.47 Hz, 1H), 7.54 (d <i>J</i> = 1.47 Hz, 1H), 7.52 (dd <i>J</i> = 7.37, 1.47 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 4H), 3.95-3.88 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H).	Bulunan [M+H] ⁺ 553.2418 C ₃₂ H ₃₃ N ₄ O ₅ 553.2445 gerektirir
Örnek 208	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.15 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.11 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.11 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.11 Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.11 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.11, 2.32 Hz, 1H), 7.54 (<i>d J</i> = 1.16 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.11, 2.32 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.11 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.11 Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 4H), 3.76 (bs, 2H), 2.48-2.38 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.47-1.37 (m, 2H).	Bulunan [M+H] ⁺ 537.2488 C ₃₂ H ₃₃ N ₄ O ₄ 537.2496 gerektirir
Örnek 209		

Bileşik 249, N-(4-iyodo-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid

Oksalil klorid (0.37 mL, 4.23 mmol), kuru DCM (10 mL) içindeki karıştırılmış
 5 1,4-benzodioksan-6-karboksilik asit (0.635 g, 3.52 mmol) ve DMF (6.82 µL, 0.088 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırılmıştır, akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir, DCM (10 mL) içinde çözülmüştür ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Konsantre, DCM (10 mL) içinde çözülmüştür ve DCM (10 mL) içindeki karıştırılmış piridin (0.57 mL, 7.04 mmol)
 10 ve 4-iyodo-3-nitroanilin (0.93 g, 3.52 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. 16 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı *vakum ile* konsantre edilmiştir. Konsantre MeOH (30 mL) içinde süspanse edilmiştir ve su (60 mL) ile seyreltilmiştir. Katı filtrelenmiştir, su ile yıkanmıştır ve soluk sarı katı (1.310 g, %87) olarak istenen ürünü sağlamak üzere yüksek vakumda kurutulmuştur. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.50 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.18 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 426.9789 C₁₅H₁₂IN₂O₅ 26.9785 gerektirir.

Bileşik 242, N-(3-amino-4-iyodofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid

Etanol (3 mL) ve su (0.3 mL) içindeki N-(4-iyodo-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid (400 mg, 0.939 mmol) solüsyonuna
 25 amonyum klorid (351 mg, 6.57 mmol) ve demir tozu (367 mg, 6.57 mmol) eklenmiştir ve elde edilen süspanسیون, 90°C'de 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, filtrelenmiştir ve filtrat, DCM (5 mL) ile doymuş aköz sodyum hidrojen karbonat (5 mL) solüsyonu arasında bölünmüştür. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, DCM (3 x 5 mL) ile özütlenmiştir.
 30 Kombine organik katmanlar, magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve herhangi bir saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma

- alınan kahverengi katıyı (0.934g, %100) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.90 (s, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.30 (tt, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 4H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 397.0042
5 C₁₅H₁₄N₂O₃ 397.0044 gerektirir.

Bileşik 243, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-iyodofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

- 10 Oksalil klorid (0.08 mL, 0.909 mmol), kuru DCM (2.3 mL) içindeki 2-metilkinolin-6-karboksilik asit (170 mg, 0.909 mmol) ve DMF (1.466 µL, 0.019 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırılmıştır, akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir, DCM (5 mL) içinde çözülmüştür ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Konsantre DCM (5 mL) içinde
15 çözülmüştür ve DCM (2.3 mL) içindeki karıştırılmış piridin (0.122 mL) ve N-(3-amino-4-iyodofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid (300 mg, 0.757 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. 16 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı *vakum ile* konsantre edilmiştir. Konsantre, MeOH (10 mL) içinde süspanse edilmiştir ve su (60 mL) ile seyreltilmiştir. Katı filtrelenmiştir, su
20 ile yıkanmıştır ve soluk sarı katı (351 mg, %82) olarak istenen ürünü sağlamak üzere yüksek vakumda kurutulmuştur. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 4H), 4.39 - 4.26 (m, 5H), 2.71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺):
25 Bulunan [M+H]⁺ 566.0533 C₂₆H₂₁N₃O₄ 566.0571 gerektirir.

Örnek 210, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-vinilfenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid

- 30 Tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0) (12.3 mg, 10.6 µmol), THF (1.1 mL) içindeki karıştırılmış of vinilboronik asit pinakol ester (27.0 µL, 0.159 µmol), N-(5-(2,3-

dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-iyodofenil)-2-metilkinolin-6-karboksamid (60 mg, 0.106 mmol) ve aköz potasyum hidroksit solüsyonu (3 M, 106 µL, 0.318 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 16 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı *vakum ile* konsantre edilmiştir. DCM içinde %0-5 MeOH ile

5 Biotage 10 g snap kolon kullanılarak yapılan saflaştırma soluk sarı katı (12 mg, %24) olarak istenen ürünü sağlamıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.33 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 17.5, 11.1 Hz,

10 1H), 5.78 (dd, *J* = 17.5, 1.4 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 11.0, 1.3 Hz, 1H), 4.31 (td, *J* = 5.3, 3.7 Hz, 4H), 2.71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 466.1767 C₂₈H₂₄N₃O₄ 466.1774 gerektirir.

Örnek 211, N-(2-kloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksamid

15

2-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)kinolin-6-karboksilik asit hidroklorid (75 mg, 0.23 mmol), tiyonil klorid (2.0 mL) içinde süspanse edilmiştir ve argon altında 4 saat 60°C'ye ısıtılmıştır. Solvent akabinde *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Kalıntı, tekrar

20 anhidröz DCM (2.0 mL) içinde çözülmüştür ve solvent, *vakum* (x 2) ile uzaklaştırılmıştır. Asit klorid tekrar anhidröz DCM (2.0 mL) ve anhidröz dioksan (1.0 mL) içinde süspanse edilmiştir, akabinde N-(3-amino-4-klorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamid (78 mg, 0.26 mmol), akabinde trietilamin (0.16 mL, 118.0 mg, 1.16 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda

25 sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır, akabinde solventler *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Ham materyal, MeOH, akabinde MeOH/MeOH içinde %10 2M NH₃ ile ayrıştırılarak SCX kromatografisi ile saflaştırılmıştır. %0 ila 10 MeOH/DCM, gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırma, akabinde

30 preparatif TLC kullanılarak yapılan saflaştırma (2 x %5 MeOH/DCM ile ayrıştırılarak) beyaz katı (0.9 mg, %0.7) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H),

8.27 - 8.24 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.35- 4.29 (m, 4H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.49- 3.41 (m, 2H), 2.15- 2.10 (s, 4H), 1.36- 1.30 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): C₃₁H₃₀³⁵ClN₄O₅ (M + H)⁺ için hesaplanan 573.1905; bulunan 573.1880.

Örnek 212, (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

10 Kuru DCM (2.00 mL) içindeki *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid (0.200 g, 0.424 mmol) ve (*R*)-*tert*-bütil 3-metilpiperazin-1-karboksilat solüsyonu, 20°C'de 12 saat karıştırılmıştır, akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (0.270 g, 1.273 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım 20°C'de 2 saat

15 karıştırılmıştır. Reaksiyon doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu (5 mL) ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı (3 x 5 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve kuru DCM (2.5 mL) içinde çözülen ve TFA (0.162 mL, 2.120 mmol) ile işlenen (*R*)-*tert*-bütil 4-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)karbamoyl)kinolin-2-

20 il)metil)-3-metilpiperazin-1-karboksilat ham ürününü sağlamak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen karışım 18 saat karıştırılmıştır, akabinde herhangi bir saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma alınan (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid ham ürününü sağlamak üzere

25 vakum altında konsantre edilmiştir. 0°C'de kuru metanol (3 mL) içindeki (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid (0.185 g, 0.333 mmol) solüsyonuna sodyum siyanoborohidrit (23.02 mg, 0.366 mmol) tek parça halinde eklenmiştir, akabinde asetaldehit (0.013 mL, 0.233 mmol) damlatılarak

30 eklenmiştir ve elde edilen solüsyon, 20°C'ye ılıtılmıştır ve argon altında 18 saat karıştırılmıştır. Solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve ham, tekrar

DCM (5 mL) içinde çözülmüştür ve aköz NaOH solüsyonu (1M, 5 mL) ile yıkanmıştır. %0 ila 20 DCM/MeOH gradyanında silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırma, akabinde su ile yıkama ve Et₂O ile tritürasyon, beyaz katı (27 mg, %14) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.38 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.64 (d, *J* 2.20 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.79 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.79, 2.20 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 6.55, 2.20 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.79 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.79 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.20 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.79, 2.20 Hz, 1H), 7.29 (app t, *J* = 10.28 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.79 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 4.23 (d, *J* = 14.21 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 14.21 Hz, 1H), 2.74-2.57 (m, 3H), 2.34-2.21 (m, 4H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.50 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.00 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 584.2665 C₃₃H₃₅FN₅O₄ 584.2668 gerektirir.

Örnek 213, (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

Kuru DCM (2.00 mL) içindeki *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid (0.200 g, 0.424 mmol) ve (*S*)-*tert*-bütil 3-metilpiperazin-1-karboksilat solüsyonu 20°C'de 12 saat karıştırılmıştır, akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (0.270 g, 1.273 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım, 20°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu (5 mL) ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı (3 x 5 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve kuru DCM (2.5 mL) içinde çözülen ve TFA (0.162 mL, 2.120 mmol) ile işlenen (*S*)-*tert*-bütil 4-(((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)karbamoyl)kinolin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-karboksilat ham ürününü sağlamak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen karışım 18 saat karıştırılmıştır, akabinde herhangi bir saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki adıma alınan (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid ham ürününü sağlamak üzere

vakum altında konsantre edilmiştir. 0°C’de kuru metanol (3 mL) içindeki (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid (0.185 g, 0.333 mmol) solüsyonuna sodyum siyanoborohidrit (23.02 mg, 0.366 mmol) tek parça halinde eklenmiştir, akabinde asetaldehit (0.013 mL, 0.233 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen solüsyon, 20°C’ye ısıtılmıştır ve argon altında 18 saat karıştırılmıştır. Solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve ham, tekrar DCM (5 mL) içinde çözülmüştür ve aköz NaOH solüsyonu (1M, 5 mL) ile yıkanmıştır. %0 ila 20 DCM/MeOH gradyanında silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırma, akabinde su ile yıkama ve Et₂O içinde tritürasyon, beyaz katı (60 mg, %29) olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.38 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.66 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.66, 2.16 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 6.55, 2.16 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.66 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.66 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.66, 2.16 Hz, 1H), 7.29 (app t, *J* = 10.28 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.66 Hz, 1H), 4.34-4.22 (m, 5H), 3.61 (bs, 1H), 3.12-2.56 (m, 6H), 2.49-1.87 (m, 3H), 1.13 (bs, 6H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 584.2665 C₃₃H₃₅FN₅O₄ 584.2668 gerektirir.

20 Örnek 214, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(1-(4-etilpiperazin-1-il)etil)kinolin-6-karboksamid

20°C’de argon altında kuru dioksan (8 mL) ve THF (4.00 mL) içindeki *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid (0.300 g, 0.636 mmol) solüsyonuna MeMgBr (0.409 mL, 0.573 mmol), 1.5 saat karıştırılan sarı süspansiyonu elde etmek üzere damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon, doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu (10 mL) ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı (3 x 5 mL) ile özütlenmiştir. Ham, saflaştırma yapılmadan sonraki adıma alınmıştır. 20°C’de kuru DCM (4 mL) içindeki *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-(1-hidroksietil)kinolin-6-karboksamid (0.200 g, 0.410 mmol) ve DMAP (5.01 mg,

- 0.041 mmol) solüsyonuna Et₃N (0.243 mL, 4.10 mmol) damlatılarak eklenmiştir, akabinde metansülfonik anhidriti (429 mg, 2.462 mmol) tek parça halinde eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 20°C’de 2 saat karıştırılmıştır, akabinde saflaştırma yapılmadan sonraki adıma alınan ham ürünü sağlamak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. 20°C’de kuru asetonitril (4 mL) içindeki 1-(6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)karbamoyl)kinolin-2-il)etil metansülfonat (232 mg, 0.410 mmol) solüsyonuna 1-etilpiperazin (0.052 mL, 0.410 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen karışım, 20 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve koyu sarı katı olarak ham ürünü sağlamak üzere Et₂O ile yıkanmıştır. Silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi (DCM içinde %0 ila 15 MeOH), akabinde preparatif TLC (DCM/MeOH 9/1), su içinde yıkama ve Et₂O içinde tritürasyon, soluk sarı katı (22 mg, %9) olarak saf ürünü sağlamıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.46 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 9.27, 2.14 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 7.37, 2.14 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.14 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.56, 2.14 Hz, 1H), 7.29 (app t, *J* = 9.60 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H), 4.37-4.25 (m, 4H), 3.83-3.72 (m, 1H), 2.77-2.21 (m, 10H), 1.40 (d, *J* = 8.67 Hz, 3H), 1.00 (bs, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 584.2655 C₃₃H₃₅FN₅O₄ 84.2668 gerektirir.

Örnek 215, N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

- Kuru DCM (8 mL) içindeki N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid (0.5 g, 0.939 mmol) ve 1-etilpiperazin solüsyonu, 20°C’de 12 saat karıştırılmıştır, akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (0.597 g, 2.82 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım, 20°C’de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu (10 mL) ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı (3 x 10 mL) ile özütlenmiştir. %0 ila 20 DCM/MeOH gradyanında silika jel üzerinde

flaş kolon kromatografisi ile saflaştırma, akabinde su içinde yıkama, Et₂O içinde tritürasyon ve SCX-2 kartuşu ile hızlı temizleme, parlak sarı katı (110 mg, %18) olarak istenen ürünü sağlamıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.31 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.18 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.70 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.70, 2.18 Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.70 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.18 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.70, 2.18 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.70 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 3.81 (bs, 2H), 2.51 (bs, 10 H), 1.02 (bt, *J* = 6.68 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 632.1662 C₃₂H₃₃BrN₅O₄ 632.1696 gerektirir.

10

Örnek 216, 2-(azetidin-1-ilmetil)-N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)kinolin-6-karboksamid

Kuru DCM (8 mL) içindeki *N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)fenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid (0.5 g, 0.939 mmol) ve azetidin solüsyonu 20°C'de 12 saat karıştırılmıştır, akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (0.597 g, 2.82 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım 20°C'de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu (10 mL) ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı (3 x 10 mL) ile özütlenmiştir. %0 ila 20 DCM/MeOH gradyanında silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırma, akabinde su içinde yıkama, Et₂O içinde tritürasyon ve SCX-2 kartuşu ile hızlı temizleme, parlak sarı katı (54 mg, %10) olarak istenen ürünü sağlamıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.33 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.99 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.79, 1.52 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.99, 1.52 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.99 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H) 4.19 (bs, 2H), 3.59 (bs, 4H), 2.18 (bs, 2H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 575.1088 C₂₉H₂₆BrN₄O₄ 575.1116 gerektirir.

30

Örnek 217, (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-izopropil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

Kuru DCM (2.000 mL) içindeki *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid (200 mg, 0.424 mmol) ve (*S*)-*tert*-bütil 3-metilpiperazin-1-karboksilat (255 mg, 1.273 mmol) solüsyonu, 20°C'de 12 saat karıştırılmıştır, akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (270 mg, 1.273 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım 20°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu (5 mL) ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı (3 x 5 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve kuru DCM (4 mL) içinde çözülen ve TFA (0.162 mL, 2.120 mmol) ile işlenen (*S*)-*tert*-bütil 4-(((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)karbamoyl)kinolin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-karboksilat ham ürününü sağlamak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen karışım, 18 saat karıştırılmıştır, akabinde saf ürün (157 mg, %67) olarak bej katıyı sağlamak üzere %0 ila 10 DCM/MeOH gradyanında silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılan bej katı olarak ham ürünü sağlamak üzere vakum altında konsantre edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.61 (d, *J* 1.47 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.83 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.83, 1.47 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 6.62, 2.21 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.83 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.83 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.21 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.09, 1.47 Hz, 1H), 7.29 (appt, *J* = 9.56 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.09 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.95 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 3.82 (d, *J* = 13.95 Hz, 1H), 3.36 (bs, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 5.17 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 556.2341 C₃₁H₃₁FN₅O₄ 556.2355 gerektirir. Kuru DCM (2 mL) içindeki (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid (150 mg, 0.270 mmol) solüsyonuna propan-2-on (0.059 mL, 0.810 mmol) ve asetik asit (0.015 mL, 0.270 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen karışım 20°C'de 6 saat karıştırılmıştır, akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (172 mg, 0.810 mmol) tek

parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım 20°C'de 18 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı ile özütlenmiştir. %0 ila 15 DCM/MeOH gradyanında silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırma, akabinde MeOH ve NH₃ ile

5 SCX-2 kartuşundan hızlı temizleme, çok soluk sarı katı (40 mg, 2%5) olarak istenen ürünü sağlamıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.41 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.82, 1.76 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 7.06, 1.76 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.82 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.82 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.82, 1.76

10 Hz, 1H), 7.29 (app t, *J* = 9.41 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 4.36-4.21 (m, 5H), 3.61 (bs, 1H), 3.26-2.53 (m, 8H), 1.16 (bs, 9H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 598.2805 C₃₄H₃₇FN₅O₄ 598.2824 gerektirir.

Örnek 218, (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((4-izopropil-2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid

15

Kuru DCM (2.000 mL) içindeki *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-formilkinolin-6-karboksamid (200 mg, 0.424 mmol) ve (*R*)-*tert*-bütil 3-metilpiperazin-1-karboksilat (255 mg, 1.273 mmol)

20 solüsyonu, 20°C'de 12 saat karıştırılmıştır, akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (270 mg, 1.273 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım, 20°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu (5 mL) ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı (3 x 5 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve kuru DCM (4 mL) içinde

25 çözülen ve TFA (0.162 mL, 2.120 mmol) ile işlenen (*R*)-*tert*-bütil 4-(((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)karbamoyl)kinolin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-karboksilat ham ürününü sağlamak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen karışım, 18 saat karıştırılmıştır, akabinde saf ürün (220 mg, %93) olarak bej katıyı sağlamak üzere %0 ila 10

30 DCM/MeOH gradyanında silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılan bej katı olarak ham ürünü sağlamak üzere vakum altında konsantre

edilmiştir. ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.58 (d, *J* 1.49 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.21 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.96, 1.49 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 6.72, 2.24 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.96 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.21 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.24 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.21, 2.24 Hz, 1H), 7.20 (app t, *J* = 9.70 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.21 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 13.59 Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 4H), 3.86 (d, *J* = 13.59 Hz, 1H), 3.36 (bs, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 5.82 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 556.2343 C₃₁H₃₁FN₅O₄ 556.2355 gerektirir. Kuru DCM (2 mL) içindeki (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-karboksamido)-2-florofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)kinolin-6-karboksamid (150 mg, 0.270 mmol) solüsyonuna propan-2-on (0.059 mL, 0.810 mmol) ve asetik asit (0.015 mL, 0.270 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve elde edilen karışım, 20°C'de 6 saat karıştırılmıştır, akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (172 mg, 0.810 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve elde edilen karışım 20°C'de 18 saat karıştırılmıştır.

Reaksiyon doymuş aköz NaHCO₃ solüsyonu ile söndürülmüştür ve DCM/MeOH 9/1 karışımı ile özütlenmiştir. %0 ila 10 DCM/MeOH gradyanında silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma, beyaz katı (165 mg, %67) olarak istenen ürünü sağlamıştır. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.04 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.17 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.17, 2.04 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 6.80, 2.04 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.17 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.17 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.04 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.17, 2.04 Hz, 1H), 7.29 (app t, *J* = 8.85 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.17 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 4.24 (bd, *J* = 12.95 Hz, 1H), 3.57 (bs, 1H), 2.95-1.97 (m, 8H), 1.12 (bs, 3H), 1.01 (bs, 6H). HRMS (ESI⁺): Bulunan [M+H]⁺ 598.2794 C₃₄H₃₇FN₅O₄ 598.2824 gerektirir.

Biyolojik Aktivite

Yukarıda örnek verilen bileşikler, biyolojik analiz bölümünde yukarıda açıklanan analizlerde (Arraysan, Cellisa ve Titre Blue analizleri) test edilmiştir. Aşağıdaki veriler elde edilmiştir:

5

Örnek No.	Arraysan (μM)	Cellisa (μM) ¹	Titre Blue (μM)
1	saptanmamıştır	0.005	0.014
2	saptanmamıştır	0.007	0.025
3	saptanmamıştır	0.007	0.029
4	saptanmamıştır	0.010	0.018
5	saptanmamıştır	0.053	0.047
6	saptanmamıştır	0.017	0.077
7	saptanmamıştır	0.055	0.037
8	saptanmamıştır	0.205	0.108
9	saptanmamıştır	0.022	0.090
10	saptanmamıştır	0.029	0.015
11	saptanmamıştır	0.038	0.095
12	saptanmamıştır	0.051	saptanmamıştır
13	saptanmamıştır	0.262	0.217
14	saptanmamıştır	0.081	0.094
15	saptanmamıştır	0.076	0.075
16	saptanmamıştır	0.094	0.031
17	saptanmamıştır	0.097	0.073
18	saptanmamıştır	0.062	0.034

Örnek No.	Arrayscan (µM)	Cellisa (µM) ¹	Titre Blue (µM)
19	saptanmamıştır	0.289	0.320
20	saptanmamıştır	1.477	saptanmamıştır
21	saptanmamıştır	0.141	0.084
22	saptanmamıştır	0.160	saptanmamıştır
23	saptanmamıştır	0.161	saptanmamıştır
24	saptanmamıştır	0.174	0.169
25	saptanmamıştır	1.609	1.126
26	saptanmamıştır	0.262	0.071
27	saptanmamıştır	0.371	0.106
28	saptanmamıştır	0.416	0.415
29	saptanmamıştır	0.499	0.626
30	saptanmamıştır	0.507	saptanmamıştır
31	saptanmamıştır	0.545	saptanmamıştır
32	saptanmamıştır	0.665	saptanmamıştır
33	saptanmamıştır	0.797	0.230
34	saptanmamıştır	0.850	0.413
35	saptanmamıştır	0.867	0.432
36	saptanmamıştır	1.147	0.567
37	saptanmamıştır	1.963	saptanmamıştır
38	0.046	0.041	saptanmamıştır
39	0.082	0.008	0.023
40	saptanmamıştır	1.163	saptanmamıştır
41	saptanmamıştır	0.104	0.154

Örnek No.	Arrayscan (µM)	Cellisa (µM) ¹	Titre Blue (µM)
42	saptanmamıştır	0.546	0.665
43	saptanmamıştır	0.022	0.034
44	saptanmamıştır	0.011	0.024
45	saptanmamıştır	0.036	0.085
46	saptanmamıştır	0.004	0.012
47	saptanmamıştır	0.004	0.012
48	saptanmamıştır	0.141	0.172
49	saptanmamıştır	0.002	0.008
50	saptanmamıştır	0.003	0.010
51	saptanmamıştır	0.004	0.010
52	saptanmamıştır	0.012	0.006
53	saptanmamıştır	0.007	0.007
54	saptanmamıştır	0.010	0.007
55	saptanmamıştır	0.013	0.020
56	saptanmamıştır	0.013	0.003
57	saptanmamıştır	0.037	0.031
58	saptanmamıştır	0.015	0.033
59	saptanmamıştır	0.015	0.410
60	saptanmamıştır	0.016	0.013
61	saptanmamıştır	0.016	0.018
62	saptanmamıştır	0.017	0.016
63	saptanmamıştır	0.022	0.007
64	saptanmamıştır	0.025	0.032

Örnek No.	Arrayscan (µM)	Cellisa (µM) ¹	Titre Blue (µM)
65	saptanmamıştır	0.029	0.007
66	saptanmamıştır	0.030	0.040
67	saptanmamıştır	0.035	0.033
68	saptanmamıştır	0.041	0.012
69	saptanmamıştır	0.057	0.305
70	saptanmamıştır	0.059	0.092
71	saptanmamıştır	0.082	0.118
72	saptanmamıştır	0.105	0.060
73	saptanmamıştır	0.090	0.021
74	saptanmamıştır	0.232	saptanmamıştır
75	saptanmamıştır	0.017	0.056
76	saptanmamıştır	0.021	0.010
77	saptanmamıştır	0.026	saptanmamıştır
78	saptanmamıştır	0.045	0.091
79	saptanmamıştır	0.070	0.054
80	saptanmamıştır	0.070	0.032
81	saptanmamıştır	0.100	0.044
82	saptanmamıştır	0.156	saptanmamıştır
83	saptanmamıştır	0.161	saptanmamıştır
84	saptanmamıştır	0.184	0.095
85	saptanmamıştır	1.144	saptanmamıştır
86	saptanmamıştır	0.195	saptanmamıştır
87	saptanmamıştır	0.608	0.260

Örnek No.	Arrayscan (µM)	Cellisa (µM) ¹	Titre Blue (µM)
88	saptanmamıştır	0.770	saptanmamıştır
89	saptanmamıştır	0.013	0.015
90	3.919	saptanmamıştır	1.365
91	0.286	0.070	0.115
92	4.503	4.408	3.282
93	1.598	2.460	0.798
94	0.079	0.073	
95	0.129	0.089	0.156
96	2.625	4.445	1.349
97	0.170	0.059	0.032
98	3.090	2.663	saptanmamıştır
99	0.214	0.042	0.062
100	0.128	0.043	0.054
101	0.425	0.122	0.059
102	2.440	0.835	saptanmamıştır
103	0.123	0.060	0.074
104	1.693	0.482	saptanmamıştır
105	0.896	saptanmamıştır	saptanmamıştır
106	3.881	saptanmamıştır	saptanmamıştır
107	0.373	0.295	0.227
108	0.545	0.483	saptanmamıştır
109	0.482	saptanmamıştır	saptanmamıştır
110	0.130	0.410	0.168

Örnek No.	Arrayscan (µM)	Cellisa (µM) ¹	Titre Blue (µM)
111	0.173	1.840	saptanmamıştır
112	1.877	saptanmamıştır	saptanmamıştır
113	1.036	0.160	0.117
114	0.167	0.035	saptanmamıştır
115	0.317	saptanmamıştır	saptanmamıştır
116	1.328	saptanmamıştır	saptanmamıştır
117	0.077	0.635	saptanmamıştır
118	1.984	0.618	saptanmamıştır
119	0.814	saptanmamıştır	saptanmamıştır
120	2.892	2.731	saptanmamıştır
121	0.412	saptanmamıştır	saptanmamıştır
122	0.953	saptanmamıştır	saptanmamıştır
123	0.321	saptanmamıştır	saptanmamıştır
124	0.066	saptanmamıştır	saptanmamıştır
125	0.493	saptanmamıştır	saptanmamıştır
126	3.214	saptanmamıştır	saptanmamıştır
127	0.647	saptanmamıştır	saptanmamıştır
128	0.292	saptanmamıştır	saptanmamıştır
129	0.519	0.344	0.162
130	1.072	0.156	saptanmamıştır
131	0.237	0.171	0.074
132	saptanmamıştır	0.226	saptanmamıştır
133	saptanmamıştır	0.127	0.111

Örnek No.	Arrayscan (µM)	Cellisa (µM) ¹	Titre Blue (µM)
134	saptanmamıştır	0.051	0.049
135	saptanmamıştır	0.027	0.029
136	saptanmamıştır	0.014	0.004
137	saptanmamıştır	0.015	0.026
138	saptanmamıştır	0.031	0.010
139	saptanmamıştır	0.020	0.023
140	saptanmamıştır	0.031	0.034
141	saptanmamıştır	0.032	0.044
142	saptanmamıştır	0.051	saptanmamıştır
143	saptanmamıştır	0.055	0.026
144	saptanmamıştır	0.060	0.080
145	saptanmamıştır	0.064	0.017
146	saptanmamıştır	0.077	0.020
147	saptanmamıştır	0.083	0.054
148	saptanmamıştır	0.088	0.104
149	saptanmamıştır	0.063	0.020
150	saptanmamıştır	0.098	0.086
151	saptanmamıştır	0.100	0.026
152	saptanmamıştır	0.105	0.153
153	saptanmamıştır	0.140	saptanmamıştır
154	saptanmamıştır	0.145	saptanmamıştır
155	saptanmamıştır	0.227	saptanmamıştır
156	saptanmamıştır	0.161	0.079

Örnek No.	Arrayscan (µM)	Cellisa (µM) ¹	Titre Blue (µM)
157	saptanmamıştır	0.221	saptanmamıştır
158	saptanmamıştır	0.239	0.202
159	saptanmamıştır	0.345	saptanmamıştır
160	saptanmamıştır	0.383	saptanmamıştır
161	saptanmamıştır	0.911	0.557
162	saptanmamıştır	0.984	saptanmamıştır
163	saptanmamıştır	1.131	1.851
164	saptanmamıştır	1.545	0.859
165	saptanmamıştır	0.005	0.001
166	saptanmamıştır	0.298	0.068
167	saptanmamıştır	0.176	0.086
168	saptanmamıştır	0.014	0.019
169		0.056	
170		0.379	
171		0.45	
172		0.675	
173		0.1	
174		0.078	
175		0.647	
176		0.313	
177		0.07	
178		0.044	
179		0.019	

Örnek No.	Arraysan (µM)	Cellisa (µM) ¹	Titre Blue (µM)
180		0.208	
181		0.149	
182		0.232	
183		0.131	
184		0.06	
185		0.137	
186		0.013	
187		0.01	
188		0.057	
189		0.027	
190		0.267	
191		0.134	
192		0.128	
193		0.066	
194		0.213	
195		0.066	
196		0.048	
197		0.043	
198		0.173	
199		0.085	
200		0.084	
201		0.083	
202		0.061	

Örnek No.	Arraysan (μM)	Cellisa (μM) ¹	Titre Blue (μM)
203		0.023	
204		0.056	
205		0.065	
206		0.076	
207		0.08	
208		0.053	
209		0.208	
210		0.419	
211		0.073	
212		0.085	
213		0.057	
214		0.957	
215		0.039	
216		0.055	
217		0.137	
218		0.08	

¹ Örnekler 1-168, U2OS hücreleri kullanılarak test edilmiştir ve Örnekler 169-218, SK-OV-3 hücreleri kullanılarak test edilmiştir.

Referanslar

1. Altenbach, R. J.; Black, L. A.; Chang, S.-j.; Cowart, M. D.; Faghih, R.; Gfesser, G. A.; Ku, Y.-y.; Liu, H.; Lukin, K. A.; Nersesian, D. L.; Pu, Y.-m.; Sharma, P. N.; Bennani, Y. L. Preparation of pirolidin derivatives as histamin-3 receptor ligands. US20040092521A1, 2004.

2. Sagi, K.; Fujita, K.; Sugiki, M.; Takahashi, M.; Takehana, S.; Tashiro, K.; Kayahara, T.; Yamanashi, M.; Fukuda, Y.; Oono, S.; Okajima, A.; Iwata, S.; Shoji, M.; Sakurai, K., Optimization of a coagulation factor VIIa inhibitor bulunan in factor Xa inhibitor library. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2005, 13(5), 1487-1496.
5
3. Giardina, G.; Clarke, G. D.; Dondio, G.; Petrone, G.; Sbacchi, M.; Vecchiatti, V., Selective κ -Opioid Agonists: Synthesis and Structure-Activity Relationships of Piperidins Incorporating an Okso-Containing Acyl Group. *Journal of Medicinal Chemistry* 1994, 37(21), 3482-3491.
10
4. Wishka, D. G.; Walker, D. P.; Yates, K. M.; Reitz, S. C.; Jia, S.; Myers, J. K.; Olson, K. L.; Jacobsen, E. J.; Wolfe, M. L.; Groppi, V. E.; Hanchar, A. J.; Thornburgh, B. A.; Cortes-Burgos, L. A.; Wong, E. H. F.; Staton, B. A.; Raub, T. J.; Higdon, N. R.; Wall, T. M.; Hurst, R. S.; Walters, R. R.; Hoffmann, W. E.; Hajos, M.; Franklin, S.; Carey, G.; Gold, L. H.; Cook, K. K.; Sands, S. B.; Zhao, S. X.; Soglia, J. R.; Kalgutkar, A. S.; Arneric, S. P.; Rogers, B. N., Discovery of N-[(3R)-1-Azabisiklo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-karboksamid, an Agonist of the $\alpha 7$ Nikotinik Acetylcholine Receptor, for the Potential Treatment of Cognitive Deficits in Schizophrenia: Synthesis and Structure-Activity Relationship. *Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 49(14), 4425-4436.
15
20
5. Nagase, T.; Mizutani, T.; Ishikawa, S.; Sekino, E.; Sasaki, T.; Fujimura, T.; Ito, S.; Mitobe, Y.; Miyamoto, Y.; Yoshimoto, R.; Tanaka, T.; Ishihara, A.; Takenaga, N.; Tokita, S.; Fukami, T.; Sato, N., Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Biological Profiles of a Quinazolinone Class of Histamin H3 Receptor Inverse Agonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 2008, 51(15), 4780-4789.
25
6. Boys, M. L.; Bradley, M.; Delisle, R. K.; Hennings, D. D.; Kennedy, A. L.; Marmsater, F. P.; Medina, M.; Munson, M. C.; Rast, B.; Rizzi, J. P.; Rodriguez, M. E.; Topalov, G. T.; Zhao, Q. Preparation of substituted N-
30

(1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-karboksamids as cFMS inhibitors. WO2011079076A1, 2011.

- 5 7. Kahraman, M.; Govek, S. P.; Nagasawa, J. Y.; Smith, N. D. Preparation of chromen-6-ol derivatives as modulators of estrogen receptor. WO2011156518A2, 2011.
8. Radford, P.; Attygalle, A. B.; Meinwald, J.; Smedley, S. R.; Eisner, T., Pirolidinoöxazolidine Alkaloids from Two Species of Ladybird Beetles1. Journal of Natural Products 1997, 60(8), 755-759.
- 10 9. Azizi, N.; Saidi, M. R., Highly Chemoselective Addition of Amins to Epoksits in Water. Organic Letters 2005, 7(17), 3649-3651.
10. Bai, H.; Bailey, S.; Bhumralkar, D. R.; Bi, F.; Guo, F.; He, M.; Humphries, P. S.; Ling, A. L.; Lou, J.; Nukui, S.; Zhou, R. Preparation of fused fenil amido heterocycles for the prevention and treatment of glucokinase-mediated diseases. WO2007122482A1, 2007.

15