

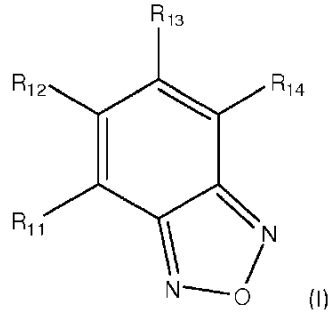
ÖZET

BENZOFURAZAN İÇEREN ANTİ-AMİLOİD BİLEŞİKLERİ

Genel olarak, diğerlerinin yanı sıra, Formül (I)'in bileşikleri sağlanır: burada R11, 5 örneğin, 4- (pirolidin-1-il)piperidin-1-il, N-metil-3-(pirolidin-1-il)propan-1-amino, N1,N1,N3-trimetilpropan-1, 3-diamino, N, N-dimetilpiperidin-4-amino, 3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(pirolidin-1-ilmetanon)azetidin-1-il veya 3-(morfolin-1-ilmetil)azetidin-1-il'dir; R13, örneğin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent ile süstitüe edilmiş fenildir; ve R12 ve R14'ün her biri bağımsız 10 bir şekilde hidrojen veya alkildir. Aynı zamanda tedavi yöntemleri de sağlanır.

İSTEMLER

1. Formül I'in bir bileşiğidir:



5

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur,

burada R₁₁ 4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il, N-metil-3-(pirolidin-1-il)propan-1-amino, N¹,N¹,N³-trimetilpropan-1,3-diamino, N,N-dimetilpiperidin-4-amino, 3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(pirolidin-1-ilmetanon)azetidin-1-il, 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(2-etanolamino-N-metil)azetidin-1-il, 3-(morfolin-4-il)pirolidin-1-il, 3-(morfolin-4-ilmetil)pirolidin-1-il, 4-(etilamido)piperidin-1-il, 3-(aminometil)azetidin-1-il, 4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il, 4-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il, 3-amidoazetidin-1-il, 3-(propan-2-ol-2-il)azetidin-1-il, 3-(metilsülfonamid-N-metil)azetidin-1-il, 3-(metilamido-N-metil)azetidin-1-il ve 3-(metilamino-N-metil)azetidin-1-il'den oluşan gruptan seçilir;

R₁₃ isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş oksazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş oksadiazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş tiyofen, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş tiyazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş furan, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile

25

sübstitüe edilmiş pirazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş N-metilpirazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 2-piridin, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 3-piridin ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 4-piridin'den oluşan gruptan seçilir, burada A alkil, alkoksi, alktiyolil, izopropil, t-bütil, triflorometil, kloro, siyano, CF₃O-, metanonil, metilsülfonil, triflorometilsülfonil, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla alkil ile sübstitüe edilmiş amid (her iki yönde bağlanmış), -CH₂OH, 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il, 2-ol-propan-2-il ve siklopropil'den oluşan gruptan seçilir;

ve A'nın 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il olması durumunda, o halde tiyofene bağlanamaması koşulu ile, R₁₂ ve R₁₄'ün her biri bağımsız bir şekilde hidrojen veya alkildir.

2. İstem 1'in bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur, burada R₁₁ 4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il, N-metil-3-(pirolidin-1-il)propan-1-amino, N¹, N¹, N³-trimetilpropan-1,3-diamino, N,N-dimetilpiperidin-4-amino, 3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(pirolidin-1-ilmetanon)azetidin-1-il, 3-(morfolin-4-ilmetil)pirolidin-1-il ve 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il'den oluşan gruptan seçilir; ve

R₁₃ isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş tiyofen, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş tiyazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş furan, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş pirazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş N-metilpirazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 2-piridin, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 3-piridin ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 4-

5 piridin'den oluşan gruptan seçilir, burada A alkil, alkoksi, alktiyolil, izopropil, t-bütil, triflorometil, kloro, siyano, CF₃O-, metanonil, metilsülfonil, triflorometilsülfonil, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla alkil ile süstitüe edilmiş amid (her iki yönde bağlanmış) ve -CH₂OH'den oluşan gruptan seçilir.

3. İstem 1'in bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur, burada R₁₁ 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(2-etanolamino-N-metil)azetidin-1-il, 3-(morfolin-4-il)pirolidin-1-il, 4-(etilamido)piperidin-1-il, 3-(aminometil)azetidin-1-il, 4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il, 4-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il, 3-amidoazetidin-1-il, 3-(propan-2-ol-2-il)azetidin-1-il, 3-(metilsülfonamid-N-metil)azetidin-1-il, 3-(metilamido-N-metil)azetidin-1-il ve 3-(metilamino-N-metil)azetidin-1-il'den oluşan gruptan seçilir; ve

15 R₁₃ isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş oksazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş oksadiazol ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş 3-piridin'den oluşan gruptan seçilir, burada A 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il, oksetan-3-ol-3-il, 2-ol-propan-2-il ve siklopropilden

20 oluşan gruptan seçilir.

4. İstem 1'in bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur, burada R₁₃ 5-(2-ol-propan-2-il)oksadiazol-3-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)oksazol-5-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-2-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-3-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)tiyazol-2-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-6-il, 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-6-il, 5-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)oksazol-2-il, 5-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)oksazol-3-il, 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-5-il, 3-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-2-il, 3-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-6-il ve 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-3-il'den oluşan gruptan seçilir.

25

30

5. İstem 4'ün bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur, burada R₁₁ 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il olmasıdır ve R₁₃'ün 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-3-il ve 5-(2-ol-propan-2-il)oksadiol-3-il'den oluşan gruptan seçilir.
6. Bir denekteki bir amiloid hastalığının tedavisinin bir yönteminde kullanıma yönelik bir bileşiktir, deneğe istemler 1-5'ten herhangi birinin bir bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içerir.
7. İstem 6'nın kullanımına yönelik bileşiğidir, burada amiloid hastalığı Alzheimer hastalığıdır.
8. İstem 6'nın kullanımına yönelik bileşiğidir, burada amiloid hastalığı Parkinson hastalığıdır.
9. İstem 6'nın kullanımına yönelik bileşiğidir, burada amiloid hastalığı frontotemporal demansdır.
10. İstem 6'nın kullanımına yönelik bileşiğidir, burada amiloid hastalığı ilerleyici süpranükleer palsidir.
11. İstem 6'nın kullanımına yönelik bileşiğidir, burada amiloid hastalığı tip 2 şekerli diyabettir.
12. Bir farmasötik bileşimdir, istemler 1-5'ten herhangi birine göre bir bileşik ve bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı içerir.
13. Bellek kaybı, biliş kaybı ve bunların bir kombinasyonundan seçilen bir üye olan bir durumun tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik bir bileşiktir, söz konusu yöntem, buna ihtiyacı olan bir deneğe istemler 1-

5'ten herhangi birinin bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içerir.

5 14. İstem 13'e göre kullanıma yönelik bileşiktir, burada söz konusu durumun Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir.

15. İstem 13'e göre kullanıma yönelik bileşiktir, burada vücut ağırlığının 0.0003 ila 50 mg/kg'ı arasında bir toplam günlük doz uygulanır.

10 16. İstem 3'e göre bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur, burada R_{13} 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il) tiyazol-2-il'dir.

TARİFNAME

BENZOFURAZAN İÇEREN ANTİ-AMİLOİD BİLEŞİKLERİ

ALT YAPI

5

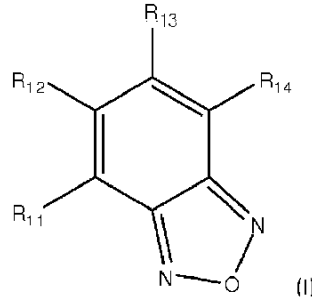
Amiloidoz olarak bilinen bir durum olan canlı dokularda amiloid proteinlerinin desteklenmesi, Alzheimer Parkinson, Huntington ve Tip 2 şekerli diyabet gibi CNS olmayan rahatsızlıklar dahil olmak üzere prion hastalıkları gibi birçok sözde amiloid hastalığının patolojisindeki nedeni veya bir ana faktördür. Tarih boyunca, protein toplanmaları, Kongo kırmızısı veya Thioflavin T (ThT) boyaları ile lekелendiğinde polarize ışık altında elma yeşili çift kırılma sergilemeleri halinde, amiloid olarak sınıflandırılmıştır (Sipe and Cohen, 2000, J. Struct. Biol. 130: 88-98). Bu amiloid tanımı, son yıllarda, sekansa bakılmaksızın, in vitro veya in vivo içinde bir çapraz beta levha konformasyonunda polimerize olabilen herhangi bir polipeptide uygulanacak şekilde genişletilmiştir (Xu, 2007, Amiloid 14: 119-31). Bazı amiloidoz tipleri, esas olarak, Alzheimer Hastalığında beta-amiloid proteininin, ilerleyici supranükleer palside tau proteininin, Parkinson Hastalığında alfa-sinükleinin, Huntington Hastalığında huntingtin proteininin ve Creutzfeldt-Jacob ve diğer prion hastalıklarında prion proteininin toplanmasında olduğu gibi, merkezi sinir sisteminde meydana gelebilir. Diğer amiloidoz tipleri, senil sistemik amiloidozda transtiretin toplanmasında olduğu gibi, doğada sistemiktir.

Yukarıda sıralanan hastalıkların tümü, mevcut tıbbi pratik kullanılarak her zaman ölümcüldür olur. Bu hastalıkların hiçbirinde, amiloid birikintilerinin toplanmasını durdurabilen ve/veya tersine çevirebilen herhangi bir bilinen, yaygın olarak kabul edilen terapi veya tedavi mevcut değildir. Bu itibarla, tedavilere yönelik acil bir ihtiyaç kalır.

KISA AÇIKLAMA

Amiloid proteinlerinin oligomerizasyon veya toplanma hızını önleyen veya azaltan anti-amiloid burada açıklanır. Bu etkinin amiloidozdan etkilenen hastalıklarda yararlı etkilere sahip olması beklenir.

Genel olarak, bir bakış açısında, Formül I bileşikleri veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanır:



10

burada R₁₁, 4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il, N-metil-3-(pirolidin-1-il)propan-1-amino, N¹, N¹, N³-trimetilpropan-1,3-diamino, N,N-dimetilpiperidin-4-amino, 3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(pirolidin-1-ilmetanon)azetidin-1-il, 3-(morfolin-1-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(2-etanolamino-N-metil)azetidin-1-il, 3-(morfolin-4-il) pirolidin-1-il, 3-(morfolin-4-ilmetil)pirolidin-1-il, 4-(etilamido)piperidin-1-il, 3-(aminometil)azetidin-1-il, 4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il, 4-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il, 3-amidoazetidin-1-il, 3-(propan-2-ol-2-il)azetidin-1-il, 3-(metilsülfonamid-N-metil)azetidin-1-il, 3-(metilamido-N-metil)azetidin-1-il ve 3-(metilamino-N-metil)azetidin-1-il'den oluşan gruptan seçilir; R₁₃ isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş oksazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş oksadiazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş tiyofen, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş tiyazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş furan, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş

25

pirazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş N-metilpirazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 2-piridin, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 3-piridin ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 4-piridin'den oluşan gruptan seçilir, burada A alkil, alkoksi, alktiyolil, izopropil, t-bütil, triflorometil, kloro, siyano, CF₃O-, metanonil, metilsülfonil, triflorometilsülfonil, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla alkil ile sübstitüe edilmiş amid (her iki yönde bağlanmış), -CH₂OH, 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il, 2-ol-propan-2-il ve siklopropil'den oluşan gruptan seçilir; ve A'nın 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il olması durumunda, o halde tiyofene bağlanamaması koşulu ile, R₁₂ ve R₁₄'ün her biri bağımsız bir şekilde hidrojen veya alkildir.

Genel olarak, bir bakış açısında, yukarıdaki formüle göre olan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanır, burada R₁₁, 4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il, N-metil-3-(pirolidin-1-il)propan-1-amino, N¹, N¹, N³-trimetilpropan-1,3-diamino, N,N-dimetilpiperidin-4-amino, 3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(pirolidin-1-ilmetanon)azetidin-1-il ve 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il'den oluşan gruptan seçilir; ve R₁₃ isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş tiyofen, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş tiyazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş furan, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş pirazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş N-metilpirazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 2-piridin, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 3-piridin ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 4-piridin'den oluşan gruptan seçilir, burada A alkil, alkoksi, alktiyolil, izopropil, t-bütil, triflorometil, kloro, siyano, CF₃O-, metanonil, metilsülfonil, triflorometilsülfonil, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla alkil ile sübstitüe edilmiş amid (her iki yönde bağlanmış) ve A'nın 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il olması durumunda, o halde tiyofene bağlanamaması koşulu ile, -CH₂OH'den oluşan gruptan seçilir.

Genel olarak, bir bakış açısında, yukarıdaki formüle göre olan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanır, burada R₁₁ 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(2-etanolamino-N-metil)azetidin-1-il, 3-(morfolin-4-il)pirolidin-1-il, 3-(morfolin-4-ilmetil)pirolidin 1-il, 4-(etilamido)piperidin-1-il, 3-(aminometil)azetidin-1-il, 4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il, 4-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il, 3-amidoazetidin-1-il, 3-(propan-2-ol-2-il)azetidin-1-il, 3-(metilsülfonamid-N-metil)azetidin-1-il, 3-(metilamido-N-metil)azetidin-1-il ve 3-(metilamino-N-metil)azetidin-1-il'den oluşan gruptan seçilir; ve R₁₃ isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş oksazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş oksadiazol ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 3-piridin'den oluşan gruptan seçilir, burada A 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il, oksetan-3-ol-3-il, 2-ol-propan-2-il ve siklopropilden oluşan gruptan seçilir.

Genel olarak, bir bakış açısında, yukarıdaki formüle göre olan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanır, burada R₁₃ 5-(2-ol-propan-2-il)oksadiazol-3-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)oksazol-5-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-2-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-3-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)tiyazol-2-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-6-il, 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)-piridin-6-il, 5-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)oksazol-2-il, 5-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)oksazol-3-il, 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-5-il, 3-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-2-il, 3-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-6-il ve 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-3-il'den oluşan gruptan seçilir.

25

Genel olarak, bir bakış açısında, yukarıdaki formüle göre olan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu sağlanır, burada R₁₁ 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il'dir ve R₁₃ 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-3-il ve 5-(2-ol-propan-2-il)oksadiol-3-il'den oluşan gruptan seçilir.

30

Genel olarak, bir bakış açısında, amiloidozun tedavisinde yararlı olan yöntemler açıklanır. Yöntemler, bir deneğe, mevcut buluşun amiloid toplanmasını veya oligomerizasyonunu inhibe eden terapötik bir bileşiğinin uygulanmasını içerir. Amiloidoz Alzheimer hastalığı, ilerleyici supranükleer palsi, frontotemporal demans, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, prion hastalığı, senil sistemik amiloidoz, tip 2 şekerli diyabet veya bazı başka sistemik veya merkezi sinir sistemi amiloidozu olabilir.

Genel olarak, bir bakış açısında, amiloidozun tedavi edilmesine yönelik farmasötik bileşimler sağlanır. Farmasötik bileşimler, mevcut buluşun amiloid toplanmasını inhibe etmek üzere etkili bir miktarda terapötik bir bileşiğini ve bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen veya taşıt içerir. Bazı uygulamalarda, etkili miktar, buna ihtiyacı olan kişinin vücut ağırlığının yaklaşık 0.0003 ila yaklaşık 50 mg/kg'ı arasındadır.

Yukarıdakiler ile uyumlu olarak, mevcut buluş aynı zamanda farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, stereoizomerler, polimorflar, metabolitler, analoglar ve bileşiklerin ön ilaçları ve bunların herhangi bir kombinasyonuna da yöneliktir.

Buluşun daha önce belirtilen ve buradan sonra anlaşılır olacak olan diğer avantajları ve özellikleri ile, buluşun doğası, buluşun aşağıdaki detaylı açıklamasına ve ekteki istemlere referans ile daha net bir şekilde anlaşılabilir.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

ŞEKİL 1, burada açıklanan bir bileşiğe yönelik bir beta-amiloid toplanma tahlilini gösterir.

ŞEKİL 2, burada açıklanan bir bileşiğe yönelik bir beta-amiloid toplanma tahlilini gösterir.

ŞEKİL 3, burada açıklanan bir bileşiğe yönelik bir tau toplanma tahlilini gösterir.

ŞEKİL 4, burada açıklanan bir bileşiğe yönelik bir tau toplanma tahlilini gösterir.

ŞEKİL 5, burada açıklanan bir bileşiğe yönelik bir tau toplanma tahlilini gösterir.

ŞEKİL 6, burada açıklanan bir bileşiğe yönelik bir tau toplanma tahlilini gösterir.

ŞEKİL 7, burada açıklanan bir bileşiğe yönelik bir tau toplanma tahlilini gösterir.

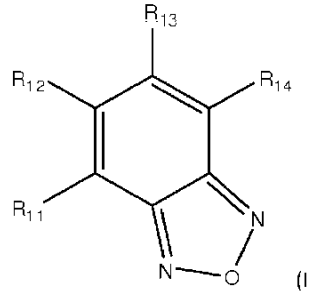
ŞEKİL 8, burada açıklanan bir bileşiğe yönelik bir biyotinile edilmiş beta-amiloid

5 oligomerizasyon tahlilini gösterir.

AÇIKLAMA

Bir düzenlemede, Formül I bileşikleri veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir

10 bir tuzu, sağlanır:

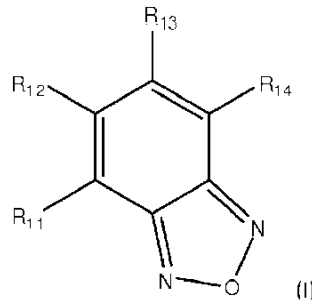


burada R₁₁, 4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il, N-metil-3-(pirolidin-1-il)propan-1-
 15 amino, N¹, N¹, N³-trimetilpropan-1,3-diamino, N,N-dimetilpiperidin-4-amino, 3-
 (pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il, 3- (pirolidin-1-ilmetanon)azetidin-1-il, 3-
 (morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(2-etanolamino-N-metil)azetidin-1-il, 3-
 (morfolin-4-il)pirolidin-1-il, 3-(morfolin-1-ilmetil)pirolidin-1-il, 4-(etilamido)
 piperidin-1-il, 3-(aminometil)azetidin-1-il, 4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il, 4-
 20 (morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il, 3-amidoazetidin-1-il, 3-(propan-2-ol-2-
 il)azetidin-1-il, 3-(metilsülfonamid-N-metil)azetidin-1-il, 3-(metilamido-N-
 metil)azetidin-1-il ve 3-(metilamino-N-metil)azetidin-1-il'den oluşan gruptan
 seçilir; R₁₃ isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş
 oksazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş
 25 oksadiazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş
 tiyofen, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş

tiyazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş furan, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş pirazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş N-metilpirazol, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 2-piridin, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 3-piridin ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş 4-piridin'den oluşan gruptan seçilir, burada A alkil, alkoksi, alktiyolil, izopropil, t-bütil, triflorometil, kloro, siyano, CF₃O-, metanonil, metilsülfonil, triflorometilsülfonil, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla alkil ile sübstitüe edilmiş amid (her iki yönde bağlanmış), -CH₂OH, 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il, oksetan-3-ol-3-il, 2-ol-propan-2-il ve siklopropil'den oluşan gruptan seçilir; ve A'nın 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il olması durumunda, o halde tiyofene bağlanamaması koşulu ile, R₁₂ ve R₁₄'ün her biri bağımsız bir şekilde hidrojen veya alkildir.

15

Bir düzenlemede, Formül I bileşikleri veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sağlanır:

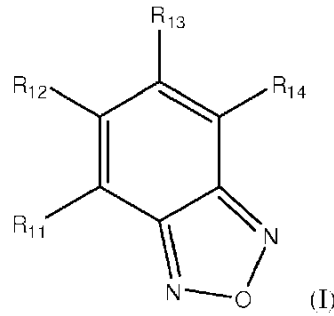


20

burada R₁₁, 4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il, N-metil-3-(pirolidin-1-il)propan-1-amino, N¹, N¹, N³-trimetilpropan-1,3-diamino, N,N-dimetilpiperidin-4-amino, 3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(pirolidin-1-ilmetanon)azetidin-1-il ve 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il'den oluşan gruptan seçilir; R₁₃ isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş tiyofen, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent A ile sübstitüe edilmiş tiyazol, isteğe bağlı olarak bir

- veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş furan, isteğe bağı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş pirazol, isteğe bağı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş N-metilpirazol, isteğe bağı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş 2-piridin, isteğe bağı olarak bir
- 5 veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş 3-piridin ve isteğe bağı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş 4-piridin'den oluşan gruptan seçilir, burada A alkil, alkoksi, alktiyolil, izopropil, t-bütil, triflorometil, kloro, siyano, CF₃O-, metanonil, metilsülfonil, triflorometilsülfonil, isteğe bağı olarak bir veya daha fazla alkil ile süstitüe edilmiş amid (her iki yönde bağlanmış) ve -
- 10 CH₂OH'den oluşan gruptan seçilir; ve A'nın 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il olması durumunda, o halde tiyofene bağlanamaması koşulu ile, R₁₂ ve R₁₄'ün her biri bağımsız bir şekilde hidrojen veya alkildir.

- Bir düzenlemede, Formül I bileşikleri veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir
- 15 bir tuzu, sağlanır:

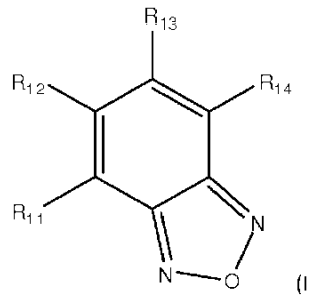


- burada R₁₁ 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(2-etanolamino-N-metil)azetidin-
- 20 1-il, 3-(morfolin-1-il)pirolidin-1-il, 3-(morfolin-4-ilmetil)pirolidin 1-il, 4-(etilamido)piperidin-1-il, 3-(aminometil)azetidin-1-il, 4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il, 4-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il, 3-amidoazetidin-1-il, 3-(propan-2-ol-2-il)azetidin-1-il, 3-(metilsülfonamid-N-metil)azetidin-1-il, 3-(metilamido-N-metil)azetidin-1-il ve 3-(metilamino-N-metil)azetidin-1-il'den oluşan gruptan
- 25 seçilir; R₁₂ ve R₁₄'ün her biri bağımsız bir şekilde hidrojen veya alkildir; R₁₃ isteğe bağı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş oksazol, isteğe

bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş oksadiazol ve isteğe bağli olarak bir veya daha fazla süstitüent A ile süstitüe edilmiş 3-piridin'den oluşan gruptan seçilir, burada A 1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il, oksetan-3-ol-3-il, 2-ol-propan-2-il ve siklopropilden oluşan gruptan seçilir.

5

Bir düzenlemede, Formül I bileşikleri veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sağlanır:

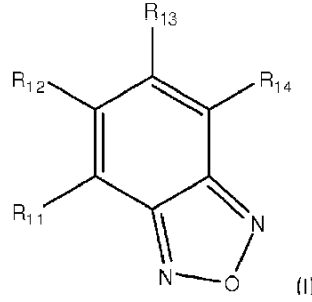


10

burada R₁₁ 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il, 3-(2-etanolamino-N-metil)azetidin-1-il, 3-(morfolin-4-il)pirrolidin-1-il, 4-(etilamido)piperidin-1-il, 3-(aminometil)azetidin-1-il, 4-(morfolin-il)piperidin-1-il, 4-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il, 3-amidoazetidin-1-il, 3-(propan-2-ol-2-il)azetidin-1-il, 3-(metilsülfonamid-N-metil)azetidin-1-il, 3-(metilamido-N-metil)azetidin-1-il ve 3-(metilamino-N-metil)azetidin-1-il'den oluşan gruptan seçilir; R₁₂ ve R₁₄'ün her biri bağımsız olarak hidrojen veya alkildir; ve R₁₃ 5-(2-ol-propan-2-il)oksadiazol-3-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)oksazol-5-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-2-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-3-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)tiyazol-2-il, 4-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-6-il, 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)-piridin-6-il, 5-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)oksazol- 2-il, 5-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)oksazol-3-il, 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-5-il, 3-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-2-il, 3-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-6-il ve 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-3-il'den oluşan gruptan seçilir.

25

Bir düzenlemede, Formül I bileşikleri veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sağlanır:



5

burada R₁₁ 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-1-il'dir; R₁₂ ve R₁₄'ün her biri bağımsız olarak hidrojen veya alkildir; ve R₁₃ 2-(1-ol-2,2,2-trifloroetan-1-il)piridin-3-il ve 5-(2-ol-propan-2-il)oksadizol-3-il'den oluşan gruptan seçilir.

10

Bir düzenlemede, bir denekte bir amiloid hastalığının, mevcut buluşun bir bileşiğinin bir terapötik olarak etkili miktarının deneye uygulanmasını içeren bir tedavi yöntemi açıklanır. Bazı düzenlemelerde, amiloid hastalığı Alzheimer hastalığıdır. Bazı düzenlemelerde, amiloid hastalığı Parkinson hastalığıdır. Bazı düzenlemelerde, amiloid hastalığı Huntington hastalığıdır. Bazı düzenlemelerde, amiloid hastalığı frontotemporal demanstır. Bazı düzenlemelerde, amiloid hastalığı ilerleyici supranükleer felcidir. Bazı düzenlemelerde, amiloid hastalığı tip 2 şekerli diyabettir.

15

20 13. Bellek kaybı, biliş kaybı ve bunların bir kombinasyonundan seçilen bir üye olan bir durumun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem olup, özelliği söz konusu yöntemin, buna ihtiyacı olan bir deneye istemler 1-5'ten herhangi birinin bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içermesidir.

Bir düzenlemede, mevcut buluşun bir bileşiğini ve bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı içeren bir farmasötik bileşim sağlanır.

25

Bir düzenlemede, hafıza kaybı, biliş kaybı ve bunların bir kombinasyonundan seçilen bir üye olan bir durumun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem olup, özelliği söz konusu yöntemin, buna ihtiyacı olan bir deneğe burada açıklanan bir bileşiğin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içermesidir. Bazı 5 düzenlemelerde, söz konusu durum Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir. Bazı düzenlemelerde, söz konusu durum ilerleyici supranükleer felci ile ilişkilidir. Bazı düzenlemelerde, terapötik olarak etkili miktar, deneğin vücut ağırlığının yaklaşık 0.0003 ila yaklaşık 50 mg/kg'ı arasında bir toplam günlük dozdur.

10 Mevcut buluşun bileşiklerinin, amiloid proteininin toplanmasını inhibe ettiğine inanılır. Bu sonucun destekleyicisi veriler aşağıdaki Örneklerde bulunabilir.

Tanımlar

15 Aksi belirtilmediği sürece, tarifnamede kullanılan terimler, aşağıda detaylı olarak verildiği üzere, aşağıdaki tanımlara refere eder.

"Uygulama" veya bileşiğin "uygulanması" terimlerinin, mevcut buluşun bir bileşiğinin, bir bireye, uygulanabilir olduğu üzere, bu bireyin vücuduna profilaksi, 20 tedavi veya teşhise yönelik olarak etkili bir miktarda sokulabileceği bir formda sağlanması anlamına geldiği anlaşılmalıdır. Bu tür formlar, örneğin, oral dozaj formları, enjekte edilebilir dozaj formları, transdermal dozaj formları, inhalasyon dozaj formları ve rektal dozaj formlarını içerebilir.

25 Burada kullanıldığı üzere, "alkoksi" terimi, burada tanımlandığı üzere, bir oksijen atomu üzerinden ana moleküler parçaya eklenen bir alkil grubu anlamına gelir. Temsili alkoksi örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, metoksi, etoksi, propoksi, 2-propoksi, bütoksi, tert-bütoksi, pentiloksi ve heksiloksi'yi içerir. Burada kullanıldığı üzere, "alktiyolil" terimi, oksijen yerine sülfür içeren benzer grup 30 anlamına gelir.

- Burada kullanıldığı üzere, "alkil" terimi, 1 ila 20 karbon atomu, tercih edildiği üzere 1 ila 10 karbon atomu, daha fazla tercih edildiği üzere 1, 2, 3, 4, 5 veya 6 karbon içeren bir düz veya dallanmış zincirli hidrokarbon anlamına gelir. Temsili alkil örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, metil, etil, n-propil, izo-propil, n-bütül, sek-bütül, izo-bütül, tert-bütül, n-pentil, izopentil, neopentil, n-heksil, 3-metilheksil, 2,2-dimetilpentil, 2,3-dimetilpentil, n-heptil, n-oktil, n-nonil ve n-desil'i içerir.

Burada kullanıldığı üzere, "karbonil" terimi, bir -C (=O)- grubu anlamına gelir.

- 10 Burada kullanıldığı üzere, "karboksi" terimi, bir ester grubu: -COO-alkil olarak korunabilen bir -COOH grubu anlamına gelir

Burada kullanıldığı üzere, "floro" terimi -F anlamına gelir.

- 15 Burada kullanıldığı üzere, "halo" veya "halojen" terimi, Cl, Br, I veya F anlamına gelir.

- Burada kullanıldığı üzere, "heteroaril" terimi, bağımsız olarak azot, oksijen veya kükürt veya bunların bir totomerinden seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren bir aromatik halkaya refere eder. Bu tür halkalar, burada daha fazla açıklandığı üzere monosiklik veya bisiklik olabilir. Heteroaril halkaları bir karbon veya azot atomu yoluyla bir ana moleküler parçaya bağlanır.

- Burada kullanıldığı üzere, "heteroaril" veya "5- veya 6 üyeli heteroaril halkası" terimleri, bağımsız olarak azot, oksijen veya kükürt veya bunların bir totomerinden seçilen 1, 2, 3 veya 4 heteroatom içeren 5 veya 6 üyeli aromatik halkalara refere eder. Bu tür halkaların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir karbonun bir O veya atom ile değiştirildiği bir halka; bir aromatik halka sağlamak üzere uygun bir şekilde düzenlenmiş bir, iki veya üç N atomu; veya halkadaki iki karbon atomunun bir O veya S atomu ve bir N atomu ile değiştirildiği bir halkayı içerir. Bu tür halkalar, bunlarla sınırlı olmamak üzere, halka karbon atomlarından bir ila

- dördünün azot atomları ile değiştirildiği bir altı üyeli aromatik halka; halkada bir kükürt, oksijen veya azot içeren beş üyeli halkalar; bir ila dört azot atomu içeren beş üyeli halkalar; ve bir oksijen veya sülfür ve bir ila üç azot atomu içeren beş üyeli halkaları içerir. 5-6 üyeli heteroaril halkaların temsili örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, furil, imidazolil, izoksazolil, izotiyazolil, oksazolil, pirazinil, 5 pirazolil, piridazinil, piridinil, pirimidinil, pirolil, tetrazolil, [1,2]tiadiazolil, [1,2,3] oksadiazolil, tiyazolil, tienil, [1,2,3]triazinil, [1,2,4]triazinil, [1,3,5]triazinil, [1,2,3]triazolil ve [1,2,4]triazolil'i içerir.
- 10 Buluşun heteroaril grupları, hidrojen veya alkil ile süstitüe edilebilir. Monosiklik heteroaril veya 5- veya 6 üyeli heteroaril halkalar, 0, 1, 2, 3, 4 veya 5 süstitüent ile süstitüe edilir. Mevcut buluşun heteroaril grupları totomerler olarak mevcut olabilir.
- 15 Burada kullanıldığı üzere, "hidroksi" terimi, bir -OH grubu anlamına gelir.
- Aksi belirtilmediği sürece, "ön ilaç" terimi, farmasötik olarak kabul edilebilir esterleri, karbonatları, tiyokarbonları, N-asil türevlerini, N-asiloksialkil türevlerini, üçüncül aminlerin dördüncül türevlerini, N-Mannich bazlarını, Schiff bazlarını, 20 aminoasit konjugatlarını, fosfat esterlerini, metal tuzlarını ve burada açıklanan bileşiklerin sülfonat esterlerini kapsar. Ön ilaçların örnekleri, bir biyolojik olarak hidrolize edilebilir parça (örneğin, bir biyolojik olarak hidrolize edilebilir amid, bir biyolojik olarak hidrolize edilebilir karbamat, bir biyolojik olarak hidrolize edilebilir karbonat, biyolojik olarak hidrolize edilebilir ester, biyolojik olarak 25 hidrolize edilebilir fosfat veya biyolojik olarak hidrolize edilebilir ureit analog) içeren bileşikleri içerir. Burada açıklanan bileşiklerin ön ilaçları, teknikte sıradan uzmanlıkta olanlar tarafından kolayca tasarlanır ve hazırlanır. Bakınız, örneğin, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985; Bundgaard, hours., "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and 30 Development, Krosgaard-Larsen and hours. Bundgaard, Ed., 1991, Bölüm 5, s. 113-191; ve Bundgaard, hours., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38.

- Aksi belirtilmediği sürece, bir kimyasal reaksiyona maruz kalan bir molekülün kısmını refere etmek üzere kullanıldığında "koruma grubu" veya "koruyucu grup" terimi, bu kimyasal reaksiyonun koşulları altında reaktif olmayan ve bu koşullar altında reaktif olan bir parça sağlamak üzere atılabilen bir kimyasal parça anlamına gelir. Koruma grupları teknikte iyi bilinir. Bakınız, örneğin, Greene, T. W. and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (3 rd ed., John Wiley & Sons: 1999); Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations (2 nd ed., John Wiley & Sons: 1999). Bazı örnekler benzil, difenilmetil, tritil, Cbz, Boc, Fmoc, metoksikarbonil, etoksikarbonil ve falimido'yu içerir. Koruma grupları, örneğin azot koruma grupları ve hidroksi koruma gruplarını içerir.

Burada kullanıldığı üzere, "sülfonil" terimi, bir -S(O)₂- grubu anlamına gelir.

- Bu tarifnamede kullanıldığı üzere, "tiyoalkoksi" terimi, burada tanımlandığı üzere, bir sülfür atomu üzerinden ana moleküler parçaya eklenen bir alkil grubunu anlamına gelir. Temsili tiyoalkoksi örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, metiltiyo, etiltiyo ve propiltiyo'yu içerir.
- Buluşun bileşikleri, inorganik veya organik asitlerden türetilmiş farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar formunda kullanılabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir tuz(lar), teknikte iyi bilinir. Anlaşılabilirliğe yönelik olarak, burada kullanıldığı üzere, "farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, genel olarak, inorganik asitler ve bazlar ve organik asitler ve bazlar dahil olmak üzere farmasötik olarak kabul edilebilir toksik olmayan asitlerden veya bazlardan hazırlanan tuzlara refere eder. Uygun farmasötik olarak kabul edilebilir baz ilaveli tuzlar alüminyum, kalsiyum, lityum, magnezyum, potasyum, sodyum ve çinkodan yapılan metalik tuzlar veya lisin, N, N'-dibenziletilediamin, kloroprokain, kolin, dietanolamin, etilendiamin, meglümin (N- metilglükamin) ve prokain'den yapılan organik tuzları içerir. Uygun toksik olmayan asitler asetik, aljinik, antranilik, benzensülfonik, benzoik, kamforsülfonik, sitrik, etenülfonik, formik, fümariik, füroik, galakturonik,

- glükonik, glükuronik, glikolik, hidrobromik, hidroklorik, izetiyonik, laktik, maleik, malik, mandelik, metansülfonik, müsik, nitrik, pamoik, pantotenik, fenilasetik, fosforik, propiyonik, salisilik, stearik, süksinik, sülfanilik, sülfürik, tartarik asit ve p-tolüensülfonik asit gibi inorganik ve organik asitleri içerir. Spesifik toksik olmayan asitler hidroklorik, hidrobromik, fosforik, sülfürik ve metansülfonik asitleri içerir. Böylece, spesifik tuzların örnekleri hidroklorür ve mezilat tuzlarını içerir. Diğerleri teknikte iyi bilinir. Bakınız, örneğin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 th ed. (Mack Publishing, Easton Pa.: 1990) ve Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (Mack Publishing, Easton Pa.: 1995).
- 10 Mevcut buluşun bileşiklerinin asit ilaveli tuzları, karboksilat tuzları, amino asit ilaveli tuzları ve zwitteriyon tuzlarının hazırlanması ve kullanımı, iyi durumdaki tıbbi yargı kapsamı içerisinde, çok fazla toksisite, tahriş, alerjik tepki ve benzerleri olmaksızın, insan ve daha düşük hayvanların dokuları ile temas halinde kullanıma yönelik olarak uygun olmaları, makul bir fayda/risk oranı ile orantılı olmaları ve
- 15 bunların tasarlanan kullanımlarına yönelik olarak etkili olmaları halinde, farmasötik olarak kabul edilebilir olarak kabul edilebilir. Bu tür tuzlar aynı zamanda mevcut buluşun bileşiğinin çeşitli solvatlarını ve hidratlarını da içerebilir.

- Mevcut buluşun bazı bileşikleri, mevzubahis bileşik en azından bir bu tür atom içerdiğinde uygulanabilir olduğu üzere, örneğin çeşitli karbon, flor veya iyot izotopları ile izotopik olarak etiketlenebilir. Tercih edilen düzenlemelerde, mevcut buluşun teşhis yöntemleri bu tür bir izotopik olarak etiketlenmiş bileşiğin uygulanmasını içerir.

- 25 Mevcut buluşun bazı bileşikleri, asimetrik veya kiral merkezlerin mevcut olduğu stereoizomerler olarak mevcut olabilir. Bu stereoizomerler, kiral karbon atomu etrafındaki sübstitüentlerin konfigürasyonuna bağlı olarak "R" veya "S"dir. Burada kullanıldığı üzere, "R" ve "S" terimleri, IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30'da tanımlanan konfigürasyonlardır. Buluş çeşitli stereoizomerleri ve bunların
- 30 karışımlarını üzerinde düşünür ve bunlar özellikle bu buluşun kapsamı dahiline

dahil edilir. Stereoizomerler, enantiomerleri ve diastereomerleri ve enantiomerlerin veya diastereomerlerin karışımlarını içerir. Buluşun bileşiklerinin ayrı stereoizomerleri, sentetik olarak, asimetric veya kiral merkezler içeren ticari olarak ulaşılabilir başlangıç materyallerinden veya teknikte uzman sıradan uzmanlıkta

5 olanlarca iyi bilinen çözünürlük tarafından takip edilen rasemik karışımların hazırlanmasından hazırlanabilir. Bu çözünürlük yöntemleri, (1) bir enantiyomer karışımının bir kiral yardımcıya ilişkilendirilmesi, yeniden kristalleştirme veya kromatografi ile ortaya çıkan diastereomerler karışımının ayrılması ve Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic

10 Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, İngiltere'de açıklandığı üzere optik olarak saf ürünün yardımcıdan isteğe bağlı olarak özgürleştirilmesi veya (2) kiral kromatografik kolonlar üzerindeki optik enantiyomer karışımının doğrudan ayrılması veya (3) fraksiyonel yeniden kristalizasyon yöntemleri ile örneklendirilir.

15

Mevcut buluşun bazı bileşikleri cis veya trans izomerler olarak mevcut olabilir; burada bir halka üzerindeki süstitüentler, birbirlerine göre halkanın aynı tarafı (cis) üzerinde veya birbirlerine göre halkanın zıt tarafları (trans) üzerinden olacakları şekilde tutturulabilirler. Bu tür yöntemler, teknikte sıradan uzmanlığa sahip

20 olanlarca iyi bilinir ve izomerlerin yeniden kristalleştirme veya kromatografi ile ayrılmasını içerebilir. Buluşun bileşiklerinin, geometrik izomerlerin yanı sıra tatomerik formlara sahip olabileceği ve aynı zamanda bunların buluşun bir bakış açısını oluşturduğu anlaşılmalıdır.

Daha büyük bir bileşiğin kısmını oluşturan bir kimyasal parçanın, bir tek molekül veya yaygın olarak bunun köküne uydurulan bir isim olarak mevcut olduğunda

25 yaygın olarak buna uydurulan bir isim kullanılarak burada açıklanabileceği belirtilmelidir. Örneğin, "piridin" ve "piridil" terimleri, başka kimyasal parçalara tutturulmuş bir parçayı açıklamak üzere kullanıldığında aynı anlama uydurulur. Böylece, örneğin, "X'in piridil olduğu XOH" ve "X'in piridin olduğu XOH" iki

30 ibare aynı anlama uydurulur ve piridin-2-ol, piridin-3-ol ve piridin-4-ol bileşiklerini kapsar.

- Burada kullanıldığı üzere, "farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan" terimi, bir toksik olmayan, inert katı, yarı katı veya sıvı dolgu maddesi, seyreltici, kapsülleyici materyal veya herhangi bir tipte formülasyon yardımcısı anlamına gelir. Farmasötik
- 5 olarak kabul edilebilir taşıyıcılar olarak hizmet edebilen bazı materyal örnekleri, sodyum loril sülfat ve magnezyum stearat gibi diğer toksik olmayan uyumlu yağlayıcıların yanı sıra laktoz, glükoz ve sakroz gibi şekerler; mısır nişastası ve patates nişastası gibi nişastalar; selüloz ve bunun sodyum karboksimetil selüloz, etil selüloz ve selüloz asetat gibi türevleri; toz haline getirilmiş kitre; malt; jelatin; talk;
- 10 kakao yağı ve fitil balmumları; yer fıstığı yağı, pamuk tohumu yağı, aspir yağı, susam yağı, zeytin yağı, mısır yağı ve soya yağı gibi yağlar; bir propilen glikol gibi glikoller; etil oleat ve etil lorat gibi esterler; agar; magnezyum hidroksit ve alüminyum hidroksit gibi tamponlama ajanları; aljinik asit; pirojen içermeyen su; izotonik salin; Ringer çözeltisi; etil alkol ve fosfat tampon çözeltilerini içerir,
- 15 bunların yanı sıra, aynı zamanda, renklendirici ajanlar, salınım ajanları, kaplama ajanları, tatlandırıcı, lezzet verici ve parfümlü ajanlar, koruyucu maddeler ve antioksidanlar da bileşim alanında uzman birinin yargısına göre, bileşimde mevcut olabilir.
- 20 Aksi belirtilmediği sürece, "önlemek", "önleyen" ve "önleme" terimleri, bir hastanın belirtilen hastalıktan veya rahatsızlıktan muzdarip olmaya başlamasından önce meydana gelen, hastalığın veya rahatsızlığın veya bunun semptomlarının birinin veya daha fazlasının şiddetini inhibe eden veya azaltan bir eylem üzerinde düşünür. Terimler profilaksiyi kapsar.
- 25 Aksi belirtilmediği sürece, bir bileşiğin bir "profilaktik olarak etkili miktarı", bir hastalığı veya durumu veya hastalık veya durum ile ilişkili bir veya daha fazla semptomu önlemek veya bunun nüksetmesini önlemek üzere yeterli bir miktardır. Bir bileşiğin bir profilaktik olarak etkili miktarı, tek başına veya diğer ajanlar ile
- 30 kombinasyon halinde, hastalığın önlenmesinde bir profilaktik yarar sağlayan bir terapötik ajan miktarıdır. "Profilaktik olarak etkili miktar" terimi, genel profilaksiyi

geliştiren veya başka profilaktik ajanın profilaktik etkinliğini arttıran bir miktarı kapsayabilir.

- 5 Aksi belirtilmediği sürece, bir bileşiğin bir "teşhis yolu ile etkili miktarı" bir hastalığı veya durumu teşhis etmek üzere yeterli bir miktardır. Genel olarak, bir bileşiğin teşhis amaçlarına yönelik olarak uygulanması, bir bileşiğin bir terapötik kullanımı süresince devam etmez ve teşhisi üretmek üzere yeterli olması halinde yalnızca bir kez uygulanabilir.
- 10 Aksi belirtilmediği sürece, bir bileşiğin bir "terapötik olarak etkili miktarı", bir hastalığı veya durumu veya hastalık veya rahatsızlık ile ilişkili bir veya daha fazla semptomu tedavi etmek üzere yeterli bir miktardır. Uygun miktar, diğerlerinin yanı sıra, hastalığın veya durumun aşaması; hastanın yaşı; hastanın ağırlığı; hedef dokuya göre bileşiğin biyolojik olarak ulaşılabilirliği; davranış, motor,
- 15 biyokimyasal, anatomik veya diğer okumalar tarafından ölçüldüğü üzere kontrole göre yararlı bir etki ile sonuçlanmak üzere in vivo gerekli olan bileşik konsantrasyonu; veya hedef dokudaki bir hedef amiloid proteini üzerinde bir farmakodinamik etki ile sonuçlanmak üzere gerekli olan bileşik konsantrasyonuna bağlıdır. Bazı düzenlemelerde, hastalık bir nörolojik rahatsızlıktır, hedef amiloid
- 20 proteini beta-amiloid proteinidir ve hedef doku beyindir. Bazı düzenlemelerde, hastalık bir nörolojik rahatsızlıktır, hedef amiloid proteini tau proteinidir ve hedef doku beyindir. Bazı düzenlemelerde, hastalıklar bir nörolojik rahatsızlıktır, hem beta-amiloid hem de tau proteini hedef amiloid proteinleridir ve hedef doku beyindir. Bazı düzenlemelerde, hastalık, Tip 2 diyabet gibi bir metabolik
- 25 rahatsızlıktır, hedef amiloid proteini amilindir ve hedef doku pankreasıdır. Klinik verilerin yokluğunda, bir farmakodinamik etki ile sonuçlanmak üzere gerekli olan bileşik konsantrasyonu, in vivo gerekli olan konsantrasyonun yaklaşık olarak (in vitro bileşik konsantrasyonu * in vivo amiloid konsantrasyonu/in vitro amiloid konsantrasyonu) eşit olacağı şekilde, in vitro bir hedef amiloid proteininin bir
- 30 konsantrasyonuna karşı olduğu üzere in vitro oligomerizasyon veya topaklanmadaki azaltıma yönelik olarak gerekli olan bileşik konsantrasyonunun

5 hedef dokuda bulunması beklenen hedef amiloid proteininin konsantrasyonu ile ilişkilendirilmesiyle in vitro tahmin edilebilir; buradan, terapötik olarak etkili miktar, biyolojik olarak ulaşılabilirlik, kan-beyin bariyeri delinmesi ve protein bağlanması gibi hayvan türevli farmakokinetik bilgilere bağlı olarak daha fazla tahmin edilebilir.

10 "Denek" teriminin, hastalığın ortaya çıkabileceği canlı organizmaları içermesi tasarlanır. Deneklerin örnekleri insanlar, maymunlar, inekler, koyunlar, keçiler, köpekler, kediler, fareler, sıçanlar ve bunların transgenik türlerini içerir.

"Büyük ölçüde saf" terimi, izole edilen materyalin teknikte bilinen analitik teknikler tarafından tahlil edildiği üzere, en azından %90 saf, tercih edildiği üzere %95 saf, daha da fazla tercih edildiği üzere %99 saf olduğu anlamına gelir.

15 Farmasötik bileşimler, katı veya sıvı formda oral uygulamaya yönelik olarak, parenteral intravenöz, subkütan, intramüsküler, intraperitoneal, intraarteriyel veya intradermal enjeksiyona yönelik olarak, vajinal, nazal, topikal veya rektal uygulamaya yönelik olarak formüle edilebilir. Mevcut buluşun oral uygulamaya uygun farmasötik bileşimleri, ayrı dozaj formları, örneğin tabletler, çiğnenebilir
20 tabletler, kapsülömsü tabletler, kapsüller, sıvılar ve aromalı şuruplar olarak sunulabilir. Bu tür dozaj formları önceden belirlenmiş miktarlarda aktif içerik içerir ve teknikte uzman olanlarca iyi bilinen eczane yöntemleriyle hazırlanabilir. Bakınız, genel olarak, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

25 Parenteral dozaj formları hastalara subkütan, intravenöz (bolus enjeksiyonu dahil olmak üzere), intramüsküler ve intraarteriyel dahil olmak üzere çeşitli yollarla uygulanabilir. Uygulanmaları tipik olarak hastaların kirletici maddelere karşı doğal savunmalarını atlattığından, parenteral dozaj formları bir hastaya uygulanmadan
30 önce özel olarak sterildir veya sterilize edilebilir. Parenteral dozaj formlarının örnekleri enjeksiyona yönelik hazır solüsyonları, enjeksiyona yönelik bir

farmasötik olarak kabul edilebilir taşıt içinde çözünmeye veya askıya alınmaya hazır kuru ürünleri, enjeksiyona yönelik hazır süspansiyonları ve emülsiyonları içerir. Parenteral enjeksiyona yönelik farmasötik bileşimler, farmasötik olarak kabul edilebilir steril sulu veya sulu olmayan çözeltiler, dispersiyonlar, 5 süspansiyonlar veya emülsiyonlar ve steril enjekte edilebilir çözeltiler veya dispersiyonlar halinde sulandırılmaya yönelik steril tozları içerir. Uygun sulu ve sulu olmayan taşıyıcıların, seyrelticilerin, çözücülerin veya taşıtların örnekleri su, etanol, polioller (propilen glikol, polietilen glikol, gliserol ve benzerleri ve bunların uygun karışımları), bitkisel yağlar (zeytinyağı gibi) ve etil oleat gibi enjekte 10 edilebilir organik esterler veya bunların uygun karışımlarını içerir. Bileşimin uygun akışkanlığı, örneğin lesitin gibi bir kaplamanın kullanılmasıyla, dispersiyonlar durumunda gerekli olan partikül boyutunun korunmasıyla ve yüzey aktif cisimlerinin kullanılmasıyla korunabilir. Bu bileşimler aynı zamanda koruyucu ajanlar, ıslatıcı ajanlar, emülsifiye edici ajanlar ve dağıtıcı ajanlar gibi 15 destekleyicileri de içerebilir. Mikroorganizmaların eyleminin önlenmesi, çeşitli antibakteriyel ve antifungal ajanlar, örneğin parabenler, klorobütanol, fenol, sorbik asit ve benzerleri, tarafından garanti altına alınabilir. Aynı zamanda, izotonik ajanların, örneğin şekerler, sodyum klorür ve benzerleri, dahil edilmesi de istenebilir. Enjekte edilebilir farmasötik formun uzun süreli emilimi, emilimi 20 geciktiren ajanların, örneğin alüminyum monostearat ve jelatin, kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir.

Bazı durumlarda, bir ilacın etkisini uzatmak üzere, çoğu zaman ilacın subkütan veya intramüsküler enjeksiyondan emiliminin yavaşlatılması istenir. Bu, zayıf suda 25 çözünlüğe sahip bir kristalimsi veya amorf materyalin bir sıvı süspansiyonunun kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir. İlacın emilim hızı, daha sonra, karşılığında kristal boyutuna ve kristal formuna bağlı olabilen çözünme hızına bağlıdır. Alternatif olarak, bir parenteral olarak uygulanan ilaç formunun gecikmiş emilimi, ilacın bir yağ taşıtında çözündürülmesiyle veya askıya alınmasıyla gerçekleştirilir.

30

Aktif bileşiklere ek olarak, süspansiyonlar, süspanse edici ajanlar, örneğin etoksileştirilmiş izostearil alkoller, polioksietilen sorbitol ve sorbitan esterleri, mikrokristalli selüloz, alüminyum metahidroksit, bentonit, agar-agar, kitre ve bunların karışımlarını içerebilir. İstenmesi halinde ve daha etkili dağıtımaya yönelik olarak, buluşun bileşikleri, polimer matrisleri, lipozomlar ve mikroküreler gibi yavaş salınım veya hedeflenen dağıtım sistemlerine dahil edilebilir. Örneğin, bir bakteri tutucu filtreden süzme ile veya kullanımdan hemen önce steril su içinde veya başka bir steril enjektde edilebilir ortam içinde çözülebilen steril katı bileşimleri formundaki sterilize edici ajanların dahil edilmesiyle sterilize edilebilirler.

10

Enjektde edilebilir depo formları, polilaktit-poliglikolid gibi biyolojik olarak bozunabilir polimerlerde ilacın mikrokapsüllenmiş matrislerinin oluşturulmasıyla yapılır. İlacın polimere oranına ve kullanılan belirli polimerin doğasına bağlı olarak, ilaç salım hızı kontrol edilebilir. Diğer biyolojik olarak bozunabilir polimerlerin örnekleri poli(ortoesterler) ve poli(anhidritler) içerir. Depo enjektde edilebilir formülasyonlar aynı zamanda ilacın vücut dokuları ile uyumlu lipozomlara veya mikroemülsiyonlar içinde yakalanmasıyla da hazırlanır. Enjektde edilebilir formülasyonlar, örneğin bir bakteri tutucu filtreden süzme ile veya kullanımdan hemen önce steril su içinde veya başka bir steril enjektde edilebilir ortam içinde çözülebilen steril katı bileşimleri formundaki sterilize edici ajanların dahil edilmesiyle sterilize edilebilir.

20

Enjektde edilebilir preparasyonlar, örneğin steril enjektde edilebilir sulu veya yağlı süspansiyonlar, uygun dağıtıcı veya ıslatıcı ajanlar ve süspanse edici ajanlar kullanılarak bilinen tekniğe göre formüle edilebilir. Steril enjektde edilebilir preparasyon aynı zamanda bir toksik olmayan, parenteral olarak kabul edilebilir seyreltici içindeki bir steril enjektde edilebilir çözelti, süspansiyon veya emülsiyon veya 1,3-bütandiol içindeki bir çözelti olabilir. Kullanılabilen kabul edilebilir taşıtlar ve çözücüler arasında su, Ringer çözeltisi, U.S.P. ve izotonik sodyum klorür çözeltisi mevcuttur. Ek olarak, bir çözücü veya süspanse edici ortam olarak steril, sabit yağlar da geleneksel olarak kullanılır. Bu amaca yönelik olarak, sentetik mono veya digliseritler dahil olmak üzere herhangi bir hafif sabit yağ kullanılabilir. Ek

30

olarak, oleik asit gibi yağ asitleri enjekte edilebilir maddelerin hazırlanmasında kullanılır.

Oral uygulamaya yönelik katı dozaj formları kapsüller, tabletler, haplar, tozlar ve granülleri içerir. Bu tür katı dozaj formlarında, buluşun bir veya daha fazla bileşiği, sodyum sitrat veya dikalsiyum fosfat gibi en azından bir inert farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ve/veya a) nişastalar, laktoz, sakaroz, glikoz, mannitol ve salisilik asit gibi dolgu maddeleri veya uzatıcılar; b) karboksimetilselüloz, aljinatlar, jelatin, polivinilpirolidinon, sükroz ve akasya gibi bağlayıcılar; c) gliserol gibi nemlendiriciler; d) agar-agar, kalsiyum karbonat, patates veya tapyoka nişastası, aljinik asit, bazı silikatlar ve sodyum karbonat gibi parçalayıcı ajanlar; e) parafin gibi çözelti geciktirici ajanlar; f) dördüncül amonyum bileşikleri gibi emilim hızlandırıcılar; g) setil alkol ve gliserol monostearat gibi ıslatıcı ajanlar; h) kaolin ve bentonit kili gibi emiciler; ve i) talk, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, katı polietilen glikoller, sodyum loril sülfat ve bunların karışımları gibi yağlayıcılar ile karıştırılır. Kapsüller, tabletler ve haplar durumunda, dozaj formu aynı zamanda tamponlama ajanları da içerebilir.

Yüksek moleküler ağırlıklı polietilen glikollerin yanı sıra laktoz veya süt şekeri kullanılarak yumuşak ve sert doldurulmuş jelatin kapsülleri içinde dolgu maddeleri olarak benzer bir tipteki katı bileşimler de kullanılabilir. Tabletler, drajeler, kapsüller, haplar ve granüllerin katı dozaj formları, farmasötik formülasyonu alanında iyi bilinen enterik kaplamalar ve diğer kaplamalar gibi kaplamalar ve kabuklar ile hazırlanabilir. Bunlar isteğe bağlı olarak opaklaştırıcı ajanlar içerebilir ve aynı zamanda sadece veya tercihe bağlı olarak, gecikmeli bir şekilde bağırsak kanalının belirli bir kısmında aktif içeriği (içerikleri) saldıkları bir bileşim olabilir. Aktif ajanın salınımının geciktirilmesine yönelik olarak yararlı olabilen materyallerin örnekleri polimerik maddeler ve balmumlarını içerir.

Rektal veya vajinal uygulamaya yönelik bileşimler, bu buluşun bileşiklerinin, ortam sıcaklığında katı olan ancak vücut sıcaklığında sıvı olan ve bu nedenle rektum veya

vajinal boşluk içinde eriyen ve aktif bileşiği salan kakao yağı, polietilen glikol veya bir fitil balmumu gibi uygun tahriş edici olmayan taşıyıcılar ile karıştırılmasıyla hazırlanabilen tercihe bağlı fitillerdir.

- 5 Oral uygulamaya yönelik sıvı dozaj formları farmasötik olarak kabul edilebilir emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar, çözeltiler, süspansiyonlar, şuruplar ve iksirleri içerir. Aktif bileşiklere ek olarak, sıvı dozaj formları, örneğin su veya diğer çözücüler, çözündürücü ajanlar ve etil alkol, izopropil alkol, etil karbonat, etil asetat, benzil alkol, benzil benzoat, propilen glikol, 1,3-bütlen glikol,
- 10 dimetilformamid, yağlar (özellikle pamuk tohumu, yer fıstığı, mısır, tohum, zeytin, hint ve susam yağları), gliserol, tetrahidrofurfuril alkol, polietilen glikoller ve sorbitan yağ asidi esterleri gibi emülsifiye ediciler ve bunların karışımları gibi teknikte yaygın olarak kullanılan inert seyrelticileri içerebilir.
- 15 İnert seyrelticilerin yanı sıra, oral bileşimler aynı zamanda ıslatıcı ajanlar, emülsifiye edici ve süspanse edici ajanlar, tatlandırıcı, lezzet verici ve parfüm verici ajanlar gibi destekleyicileri de içerebilir. Bu buluşun bir bileşiğinin topikal veya transdermal uygulamasına yönelik dozaj formları merhemler, macunlar, kremler, losyonlar, jeller, tozlar, çözeltiler, spreyleyler, inhalanlar veya yamaları içerir. Buluşun
- 20 istenen bir bileşiği, steril koşullar altında, bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ve gerekli olabileceği üzere herhangi bir gerekli koruyucu veya tampon ile karıştırılır. Oftalmik formülasyon, kulak damlaları, göz merhemleri, tozlar ve çözeltilerin de bu buluşun kapsamı içerisinde olduğu üzerinde düşünülür. Bu buluşun aktif bir bileşiğine ek olarak, merhemler, macunlar, kremler ve jeller
- 25 hayvansal ve bitkisel yağlar, yağlar, mumlar, parafinler, nişasta, kitre, selüloz türevleri, polietilen glikoller, silikonlar, bentonitler, silisik asit, talk ve çinko oksit veya bunların karışımlarını içerebilir.

- Tozlar ve spreyleyler, bu buluşun bileşiklerine ek olarak, laktoz, talk, silisik asit,
- 30 alüminyum hidroksit, kalsiyum silikatlar ve poliamid tozu veya bu maddelerin

karışımlarını da içerebilir. İlave olarak, spreyler kloroflorohidrokarbonlar gibi geleneksel iticiler de içerebilir.

5 Buluşun bileşikleri aynı zamanda lipozomlar formunda da uygulanabilir. Teknikte bilindiği üzere, lipozomlar genel olarak fosfolipidlerden veya diğer lipit maddelerinden türetilir. Lipozomlar, bir sulu ortamda dağılan mono veya çok lamelli hidratlanmış sıvı kristallerden oluşturulur. Lipozomları oluşturabilen herhangi bir toksik olmayan, fizyolojik olarak kabul edilebilir ve metabolize edilebilir lipit kullanılabilir. Lipozom halindeki mevcut bileşimler, buluşun 10 bileşiklere ek olarak, stabilizatörler, koruyucular ve benzerlerini de içerebilir. Tercih edilen lipitler, ayrı ayrı veya birlikte kullanılan doğal ve sentetik fosfolipitler ve fosfatidilkolinlerdir (lesitinler). Lipozomları oluşturma yöntemleri teknikte bilinir. Bakınız, örneğin, Prescott, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y., (1976), p 33 et seq.

15

Bu buluşun farmasötik bileşimlerindeki aktif içeriklerin gerçek dozaj seviyeleri, belirli bir hasta, bileşime ve uygulama şekline yönelik olarak istenen terapötik yanıtı elde etmek üzere etkili olan bir aktif bileşik(ler) miktarını elde edecek şekilde çeşitlendirilebilir. Seçilen dozaj seviyesi, belirli bileşiğin aktivitesine, uygulama 20 yoluna, tedavi edilen durumun ciddiyetine ve tedavi edilen hastanın durumuna ve önceki tıbbi geçmişine bağlı olacaktır. Bununla birlikte, bileşiğin dozlarının istenen terapötik etkiyi elde etmek üzere gerekli olandan daha düşük seviyelerde başlatılması ve dozun istenen etki elde edilene kadar kademeli olarak artırılması teknik uzmanlığı içerisindedir.

25

Buluşun bileşiklerden birinin etkili bir miktarı, saf formda veya bu tür formların mevcut olduğu, farmasötik olarak kabul edilebilir tuz formunda kullanılabilir. Alternatif olarak, bileşik, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile kombinasyon halinde mevzubahis bileşiği içeren bir farmasötik bileşim 30 olarak uygulanabilir. Bununla birlikte, buluşun bileşiklerinin ve bileşimlerinin günlük toplam kullanımının, iyi durumdaki tıbbi yargı kapsamı içerisinde uzman

doktor tarafından karar verileceği anlaşılabacaktır. Herhangi bir belirli hastaya yönelik spesifik etkili doz seviyesi, tedavi edilen rahatsızlık ve rahatsızlığın şiddeti; kullanılan spesifik bileşiğin etkinliği; kullanılan spesifik bileşim; hastanın yaşı, kilosu, genel sağlığı, cinsiyeti ve diyeti; uygulama zamanı, uygulama yolu ve

5 kullanılan spesifik bileşiğin atılım hızı; tedavi süresinin; risk/fayda oranı; kullanılan spesifik bileşik ile kombinasyon halinde veya çakışan kullanılan ilaçlar; ve tıbbi tekniklerde iyi bilinen benzer faktörler dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olacaktır. Örneğin, bileşiğin dozlarının istenen terapötik etkiyi elde etmek üzere gerekli olandan daha düşük seviyelerde başlatılması ve dozun istenen etki elde

10 edilene kadar kademeli olarak arttırılması elbette ki teknik uzmanlığı içerisindedir.

Bir insan veya daha düşük hayvana uygulandığı üzere mevcut buluşun bileşiklerinin günlük toplam dozu, vücut ağırlığının yaklaşık 0.0003 ila yaklaşık 50 mg/kg'ı aralığında olabilir. Oral uygulama amaçlarına yönelik olarak, daha çok

15 tercih edilen dozlar yaklaşık 0.0003 ila yaklaşık 5 mg vücut ağırlığı aralığında olabilir. İstenmesi halinde, etkili günlük doz, uygulama amaçlarına yönelik olarak çoklu dozlar halinde bölünebilir; sonuç olarak, tekli doz bileşimleri günlük dozu oluşturmak üzere bu tür miktarları veya bunun alt katlarını içerebilir. Oral uygulamaya yönelik olarak, buluşun bileşimleri tercih edildiği üzere yaklaşık 1.0,

20 yaklaşık 5.0, yaklaşık 10.0, yaklaşık 15.0, yaklaşık 25.0, yaklaşık 50.0, yaklaşık 100, yaklaşık 250 veya yaklaşık 500 miligram aktif içerik içeren tabletler formunda sağlanır.

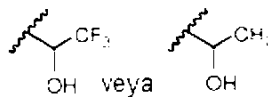
ÖRNEKLER

25

Sentetik yöntemler

Aksi belirtilmediği sürece, grupları içinde bulunan kiral merkezleri içeren "TRV-" ile belirtilen bileşik ID'leri

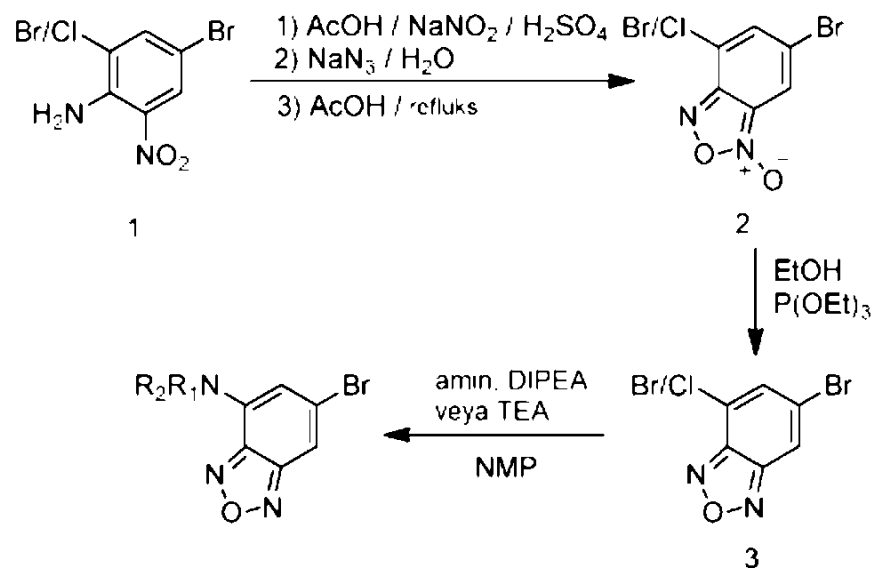
30



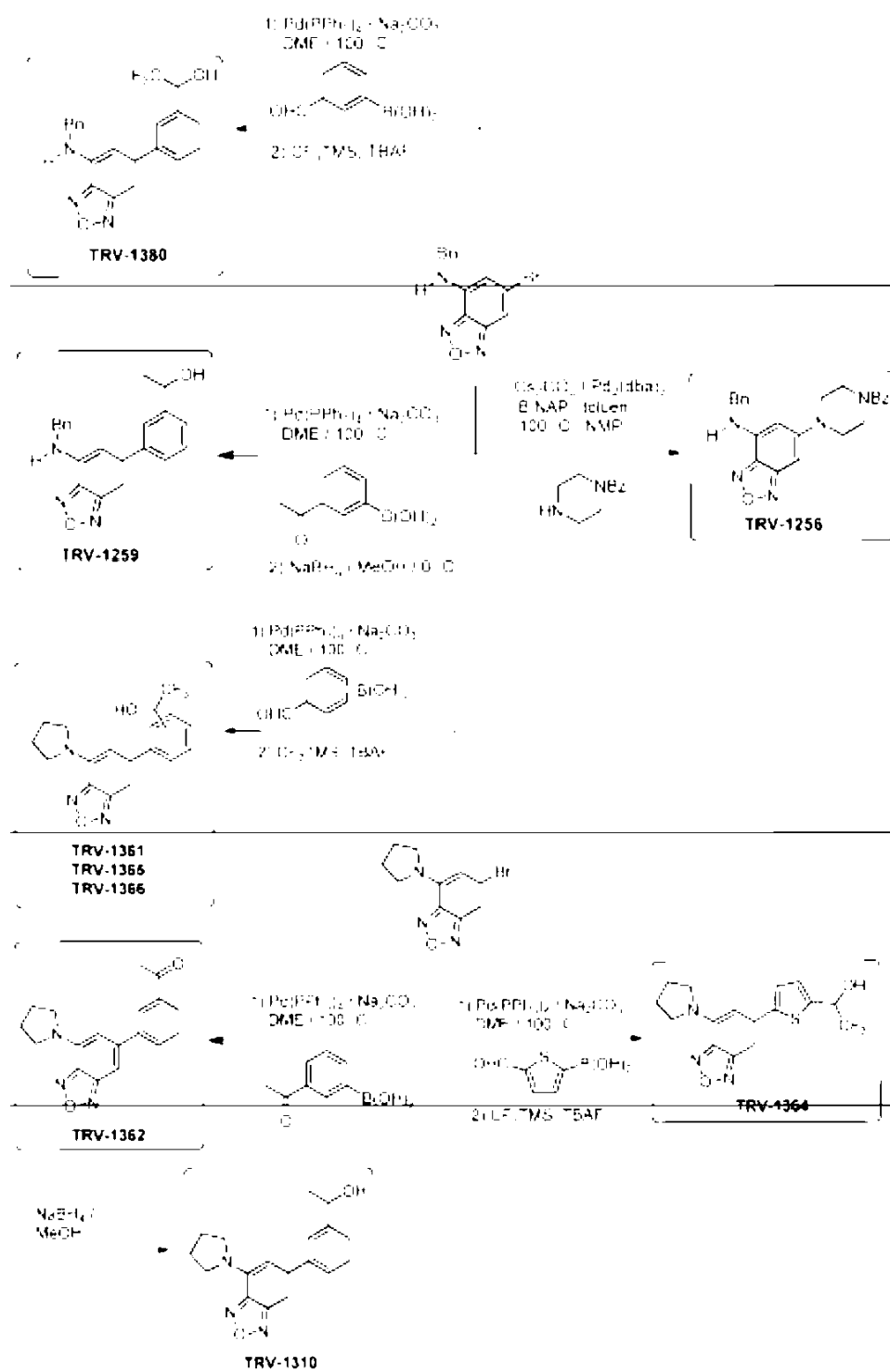
5 sentezlenmiştir ve ilgili kiral merkeze göre rasemik karışımlar olarak test edilmiştir. Sübstitüe edilmiş pirolidin içeren bileşiklerin, ya büyük ölçüde entantiomerik olarak saf veya rasematlar olarak hem R hem de S enantiyomerlerini kapsamaları tasarlanır.

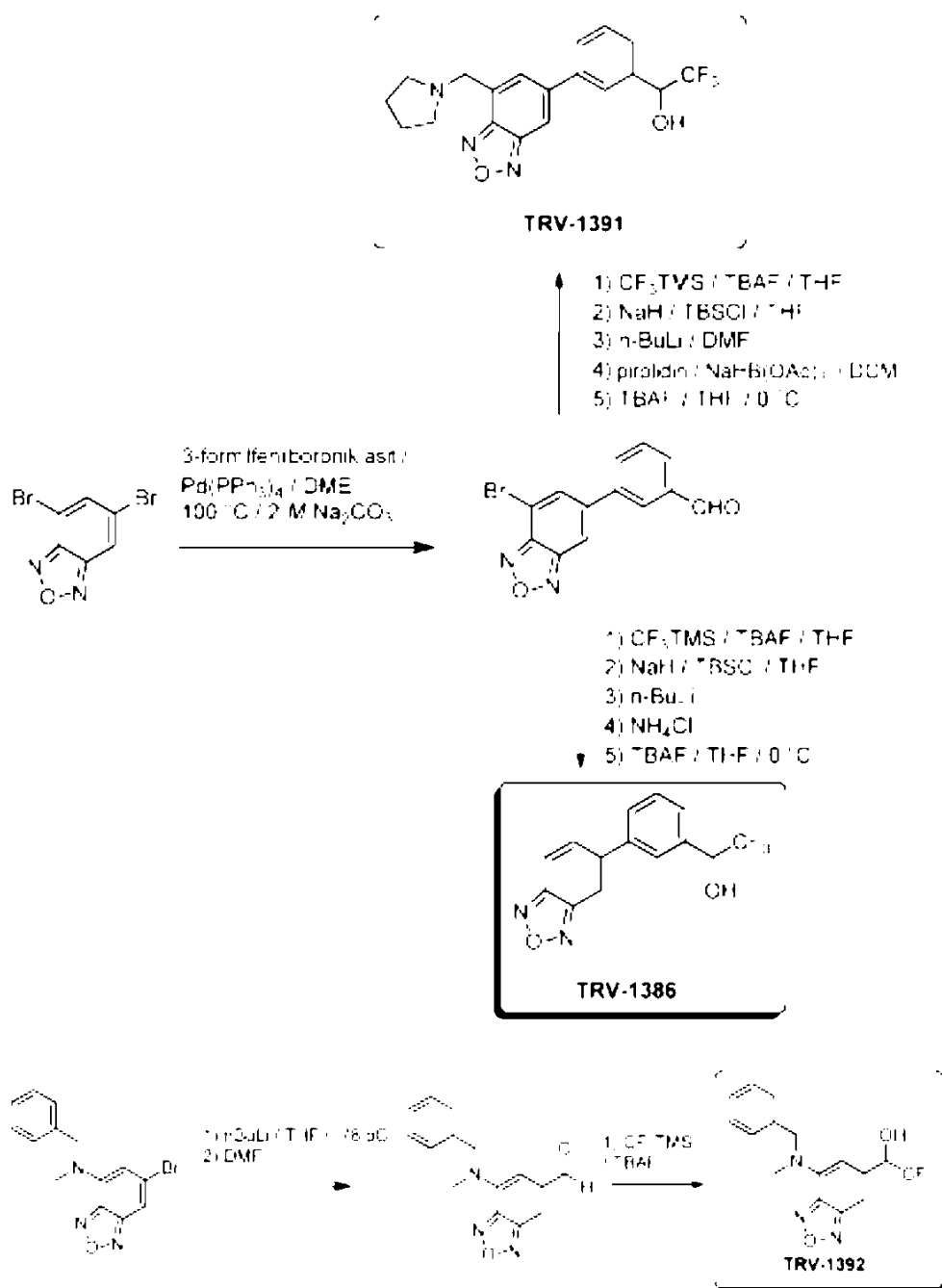
10 Tarifnamenin aşağıdaki kısımlarında, ekteki istemlerin çatısı altında toplanmayan bazı düzenlemelerin ve bileşiklerin yalnızca referans düzenlemeler ve bileşikler olarak kabul edilmesi gerekir.

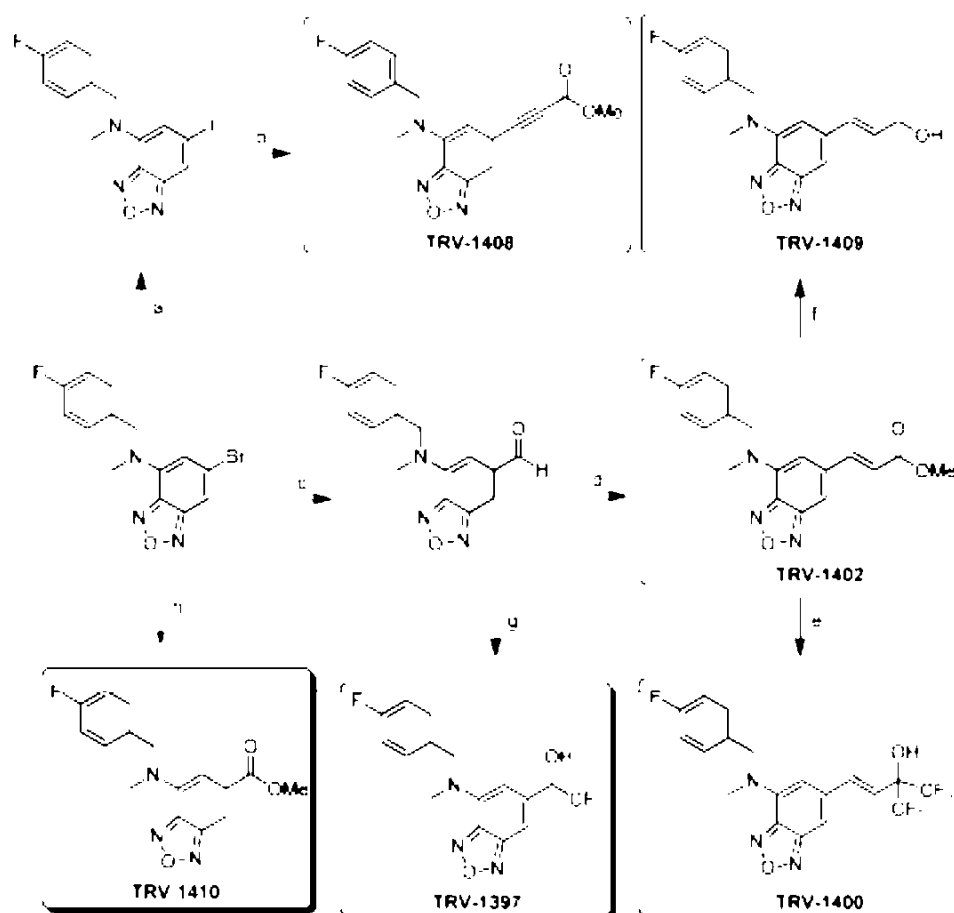
Aşağıdaki sentetik şemalar ve yazılı prosedürler, burada açıklanan bileşiklerin sentezlemek üzere kullanılmıştır:



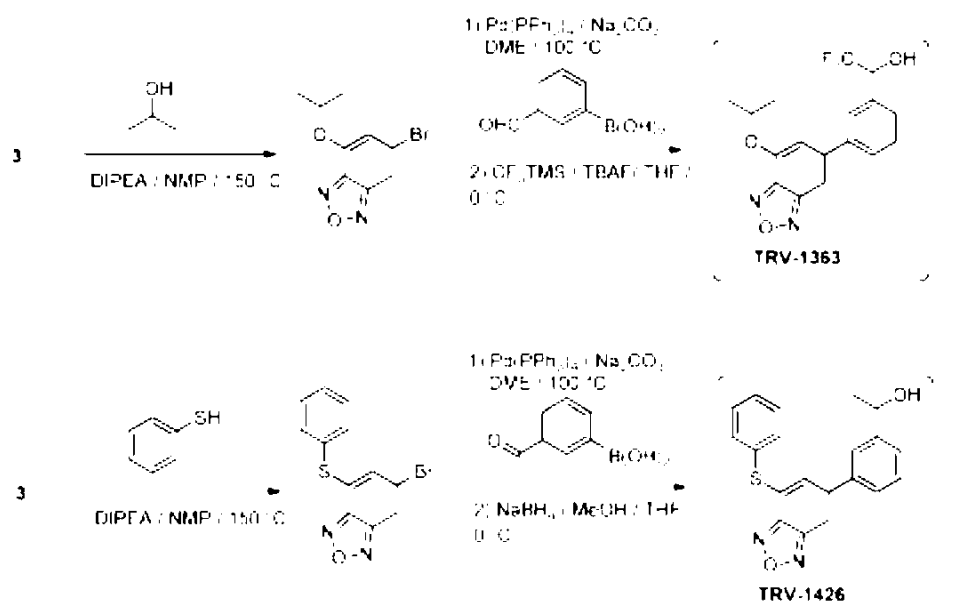
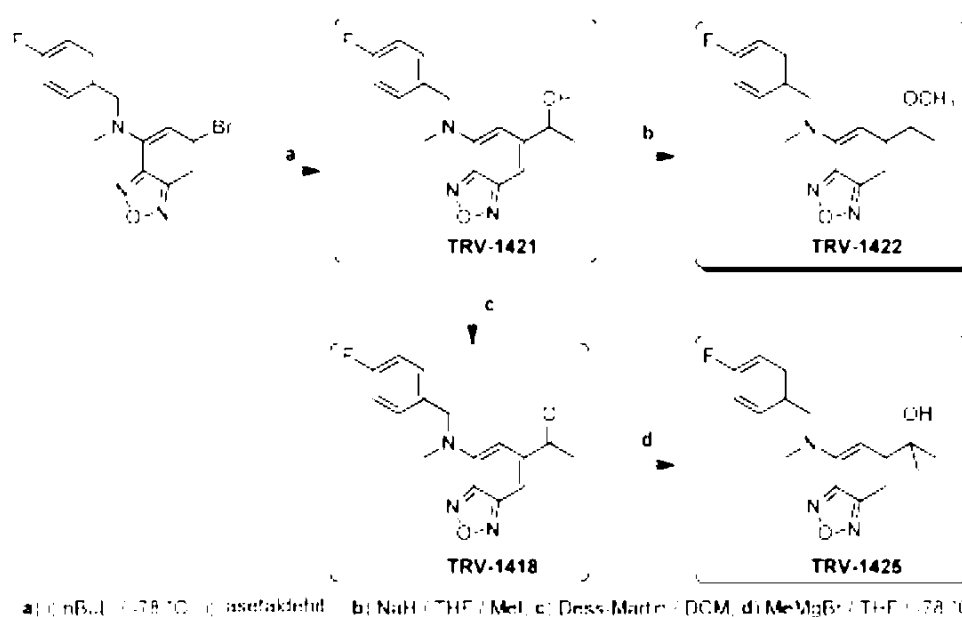
NR_1R_2 = benzilamin, pirolidin, N-metil-1-fenilmetanamin, etil pirolidin-2-karboksilat, morfolin, 4-metilimidazol, 1-metilpiperazin, N-izopropilmetilamin, 2-metilpirolidin, piperidin, dietilamin, (2-metoksietil)metilamin, N-metiletanamin, tiyomorfolin, 4-(pirolidin-1-il)piperidin, pirazol, 4-metilpirazol, 4-floro-N-metilbenzilamin, etilamin, izoindolin, 3-hidroksiazetidin, azetidin, propargilamin, siklopropilamin, 3-hidroksipirolidin, N-metil-N-(2-piridinilmetil)amin, N-metil-N-(3-piridinilmetil)amin, 4-metoksibenzilamin, 3,5-etil pirolidin-2-karboksilat, N-metil-1-(tiyazol-2-il)metanamin

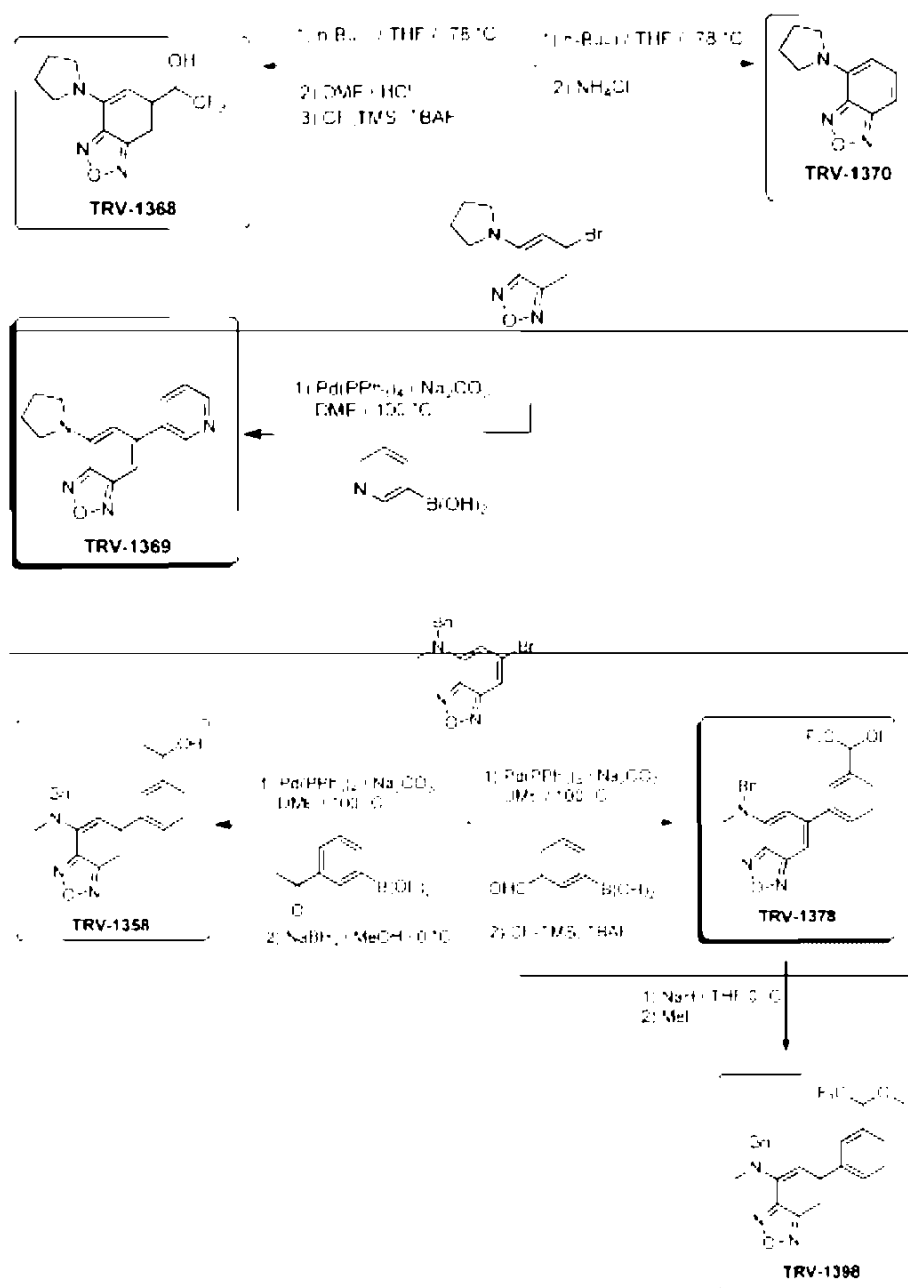


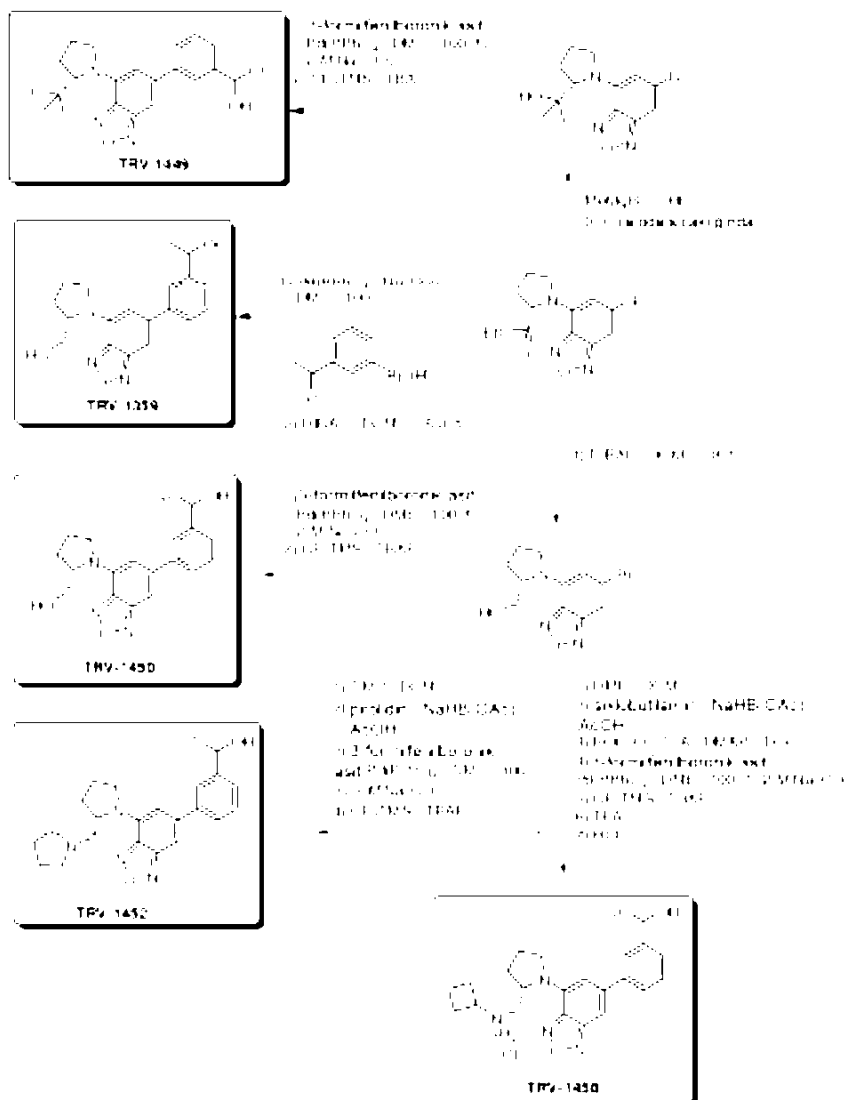


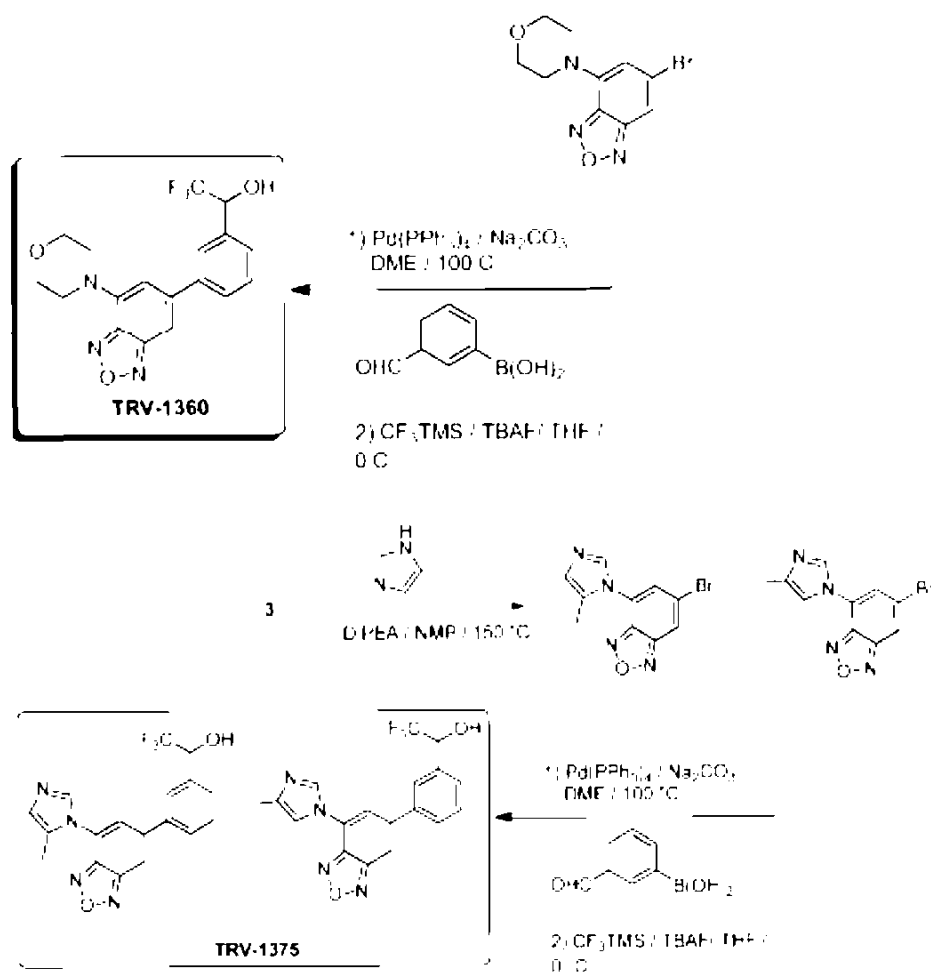


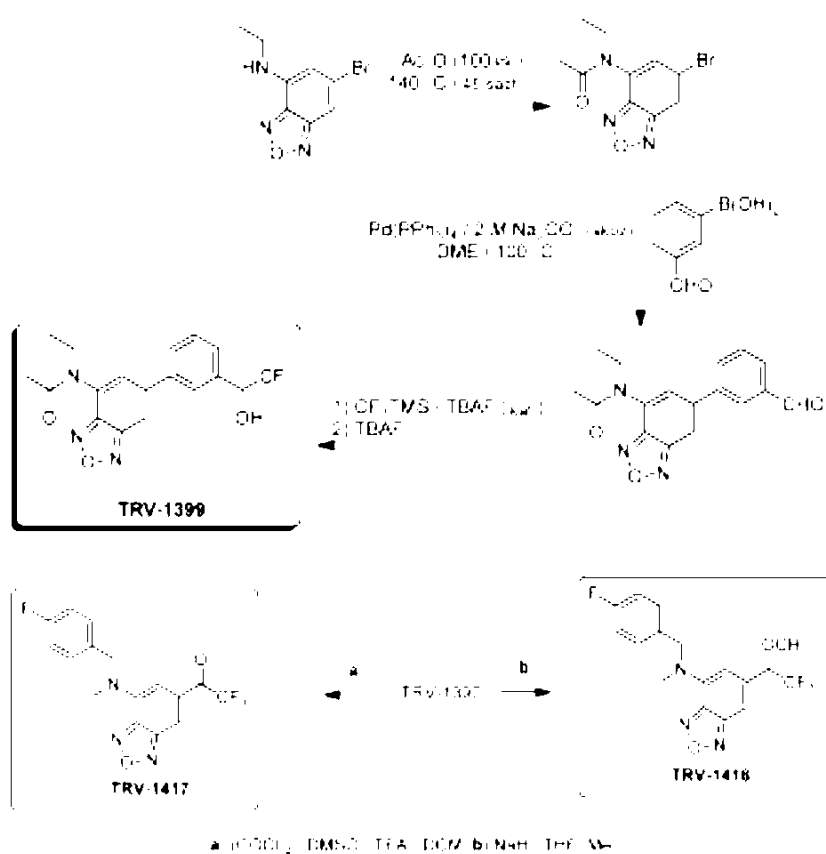
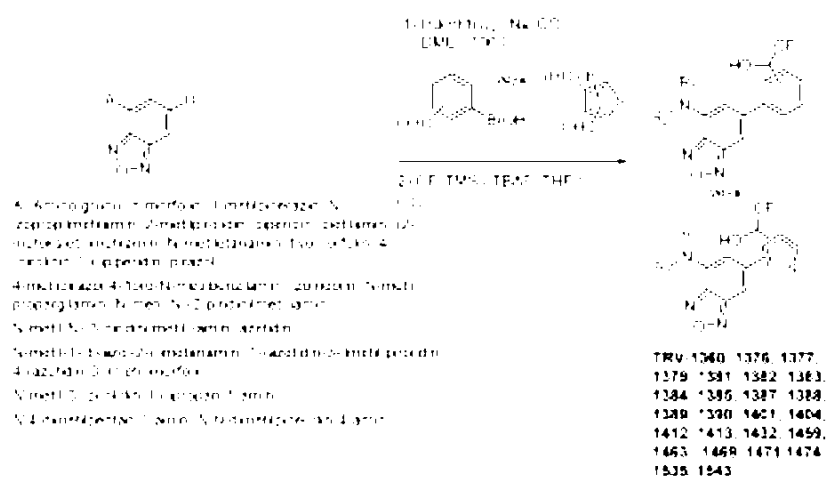
a) t-BuLi , -78°C ; LiCl , THF , -78°C b) methyl propiolat, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$, CuI , K_2CO_3 , THF , 65°C
 c) t-BuLi , -78°C ; DMF d) $\text{O}(\text{trimethylphosphonoacetat})$, NaH , THF , 0°C e) CF_3TMS ,
 TBAF f) C BAL , DCM , -78°C to -33°C g) CF_3TMS , TBAF h) t-BuLi , -78°C i)
 methyl crotonat, THF , -78°C

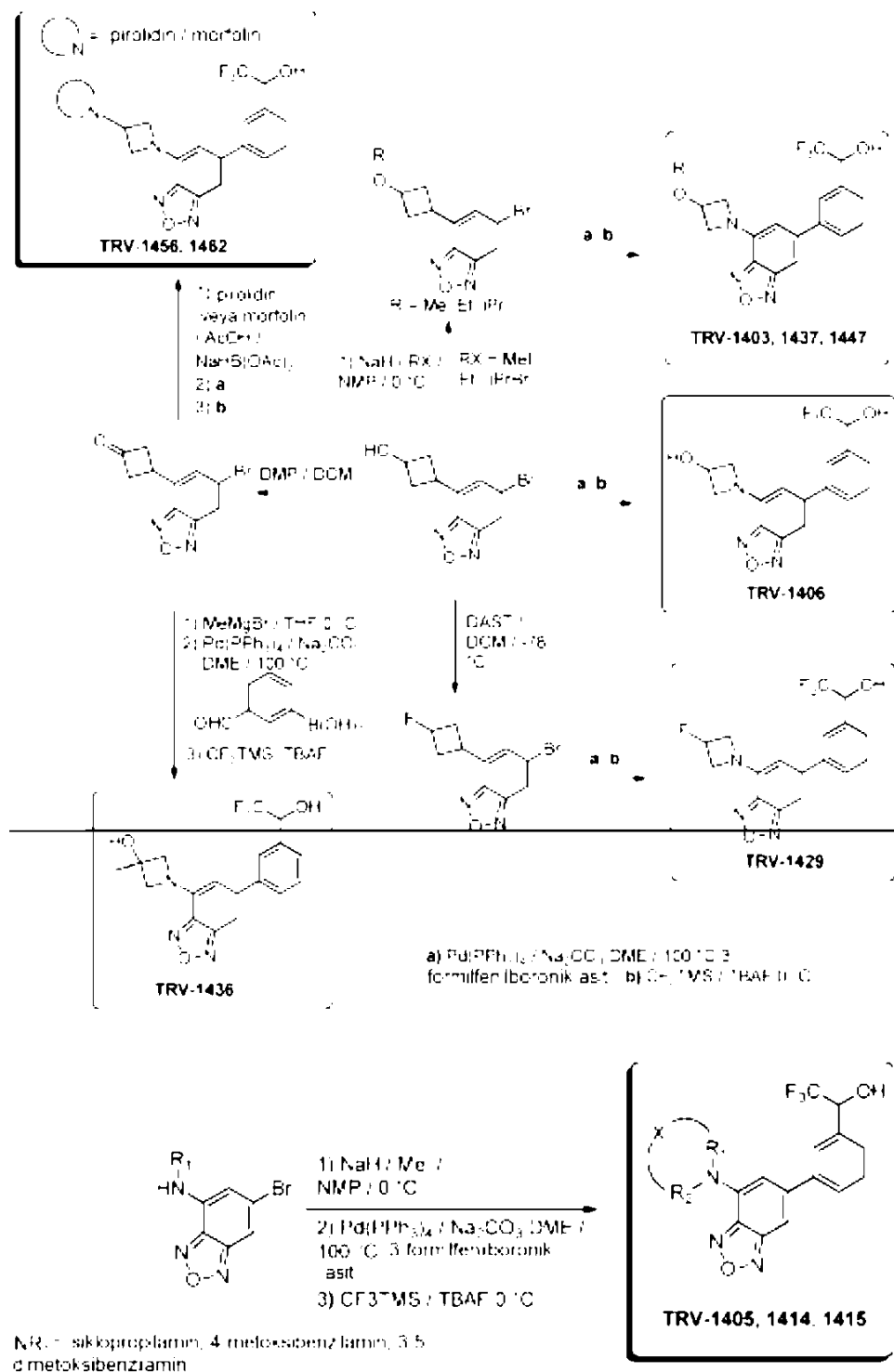


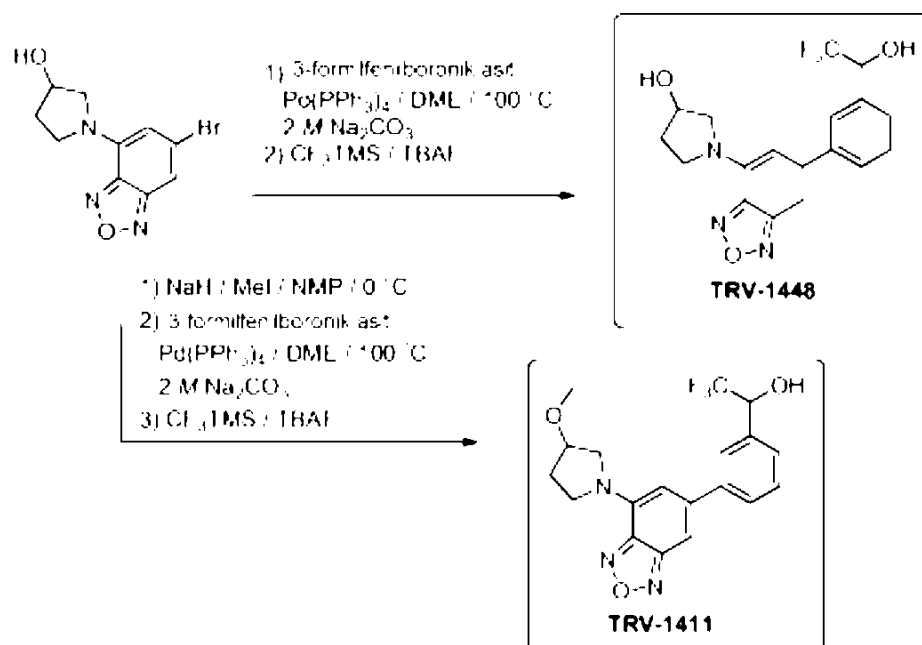
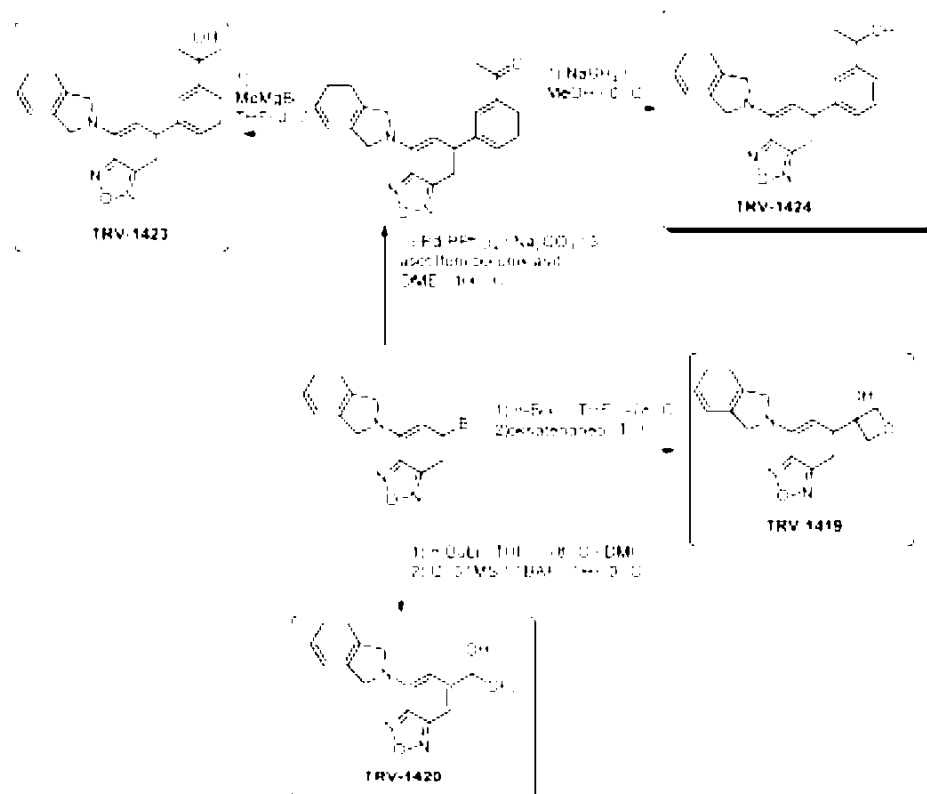


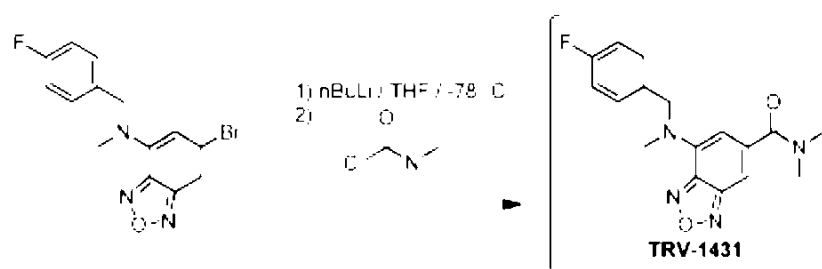
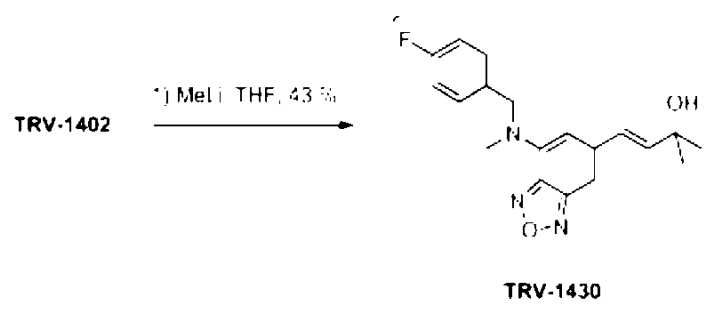
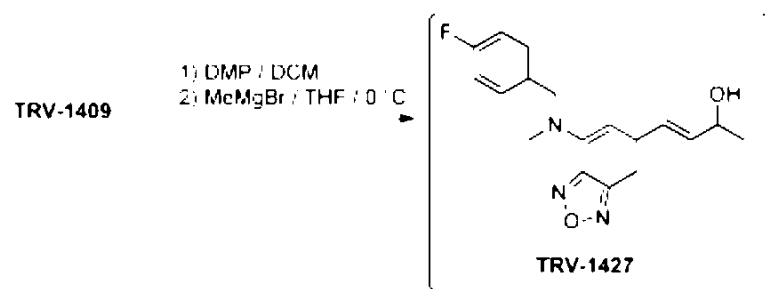


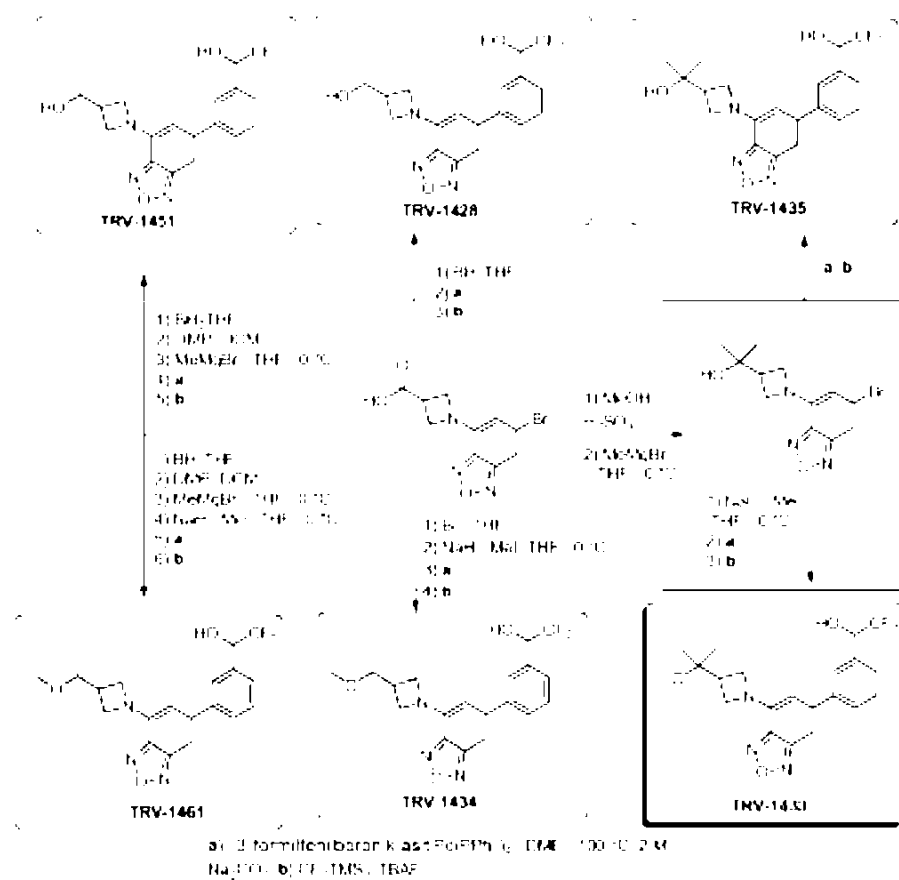


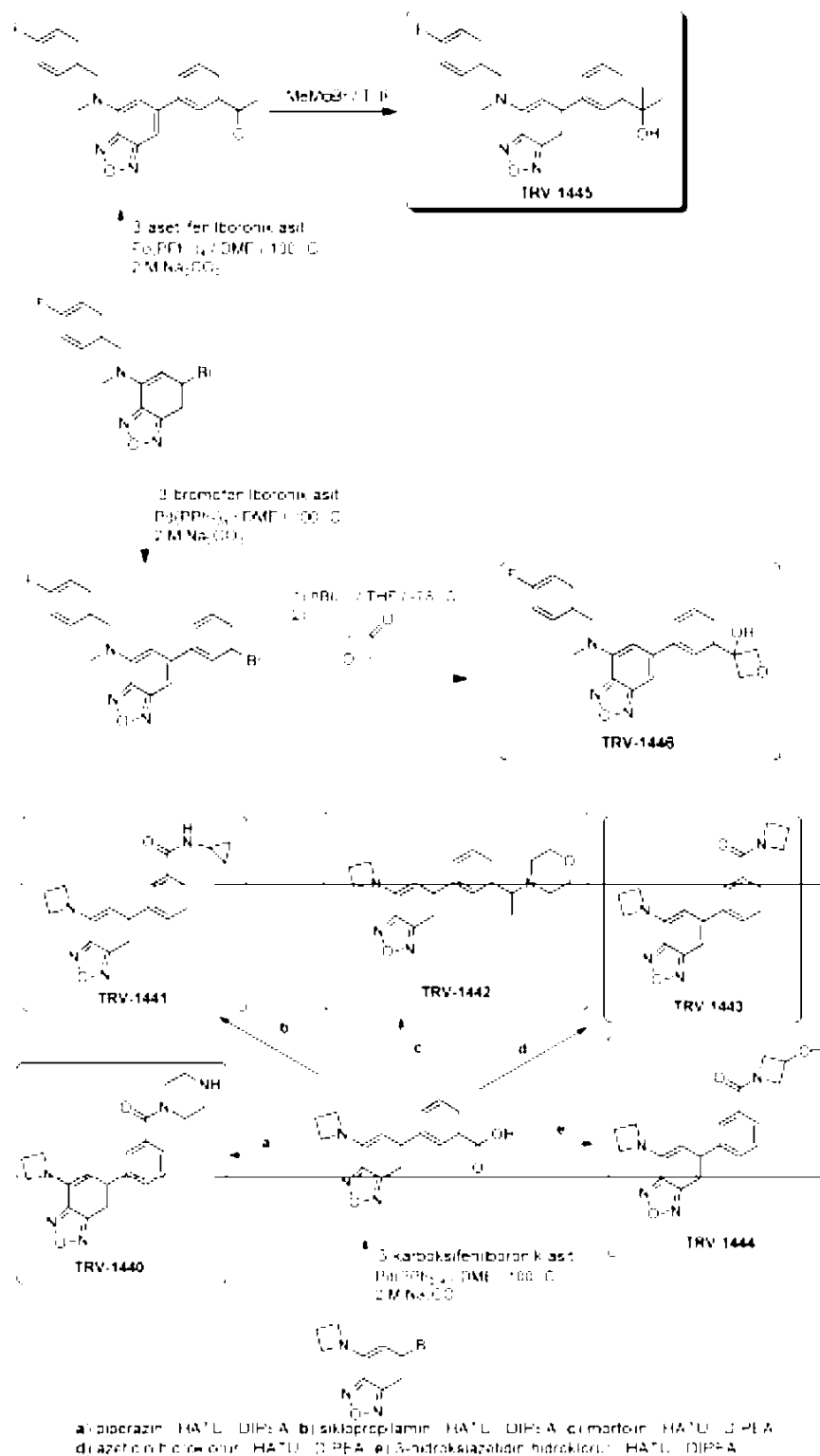


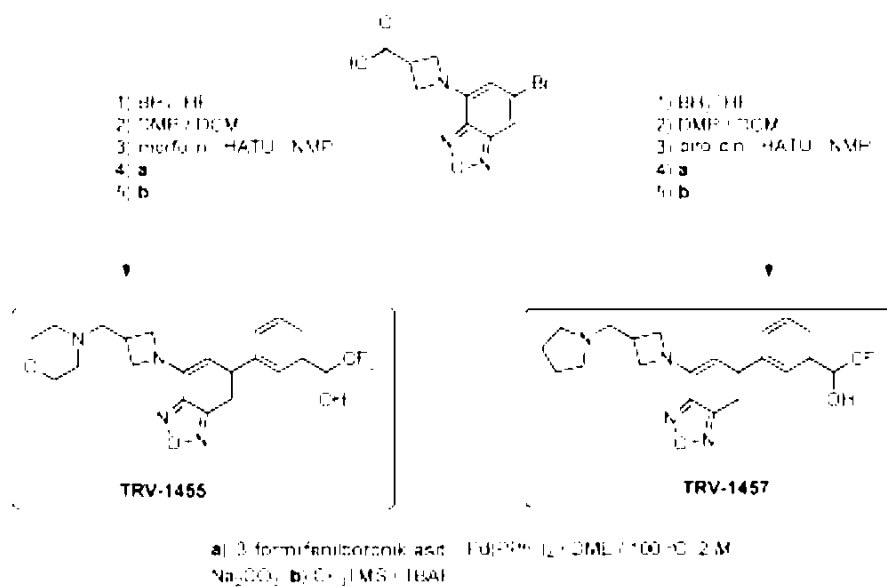
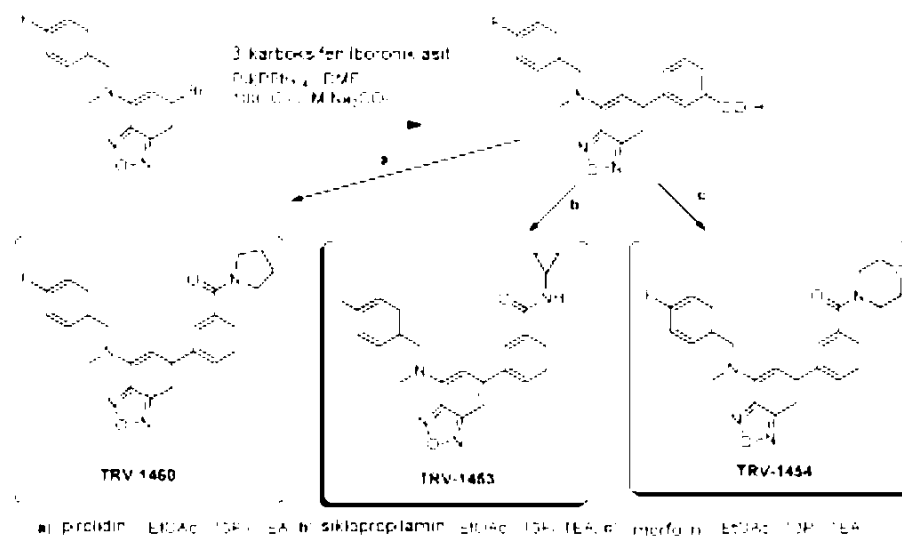


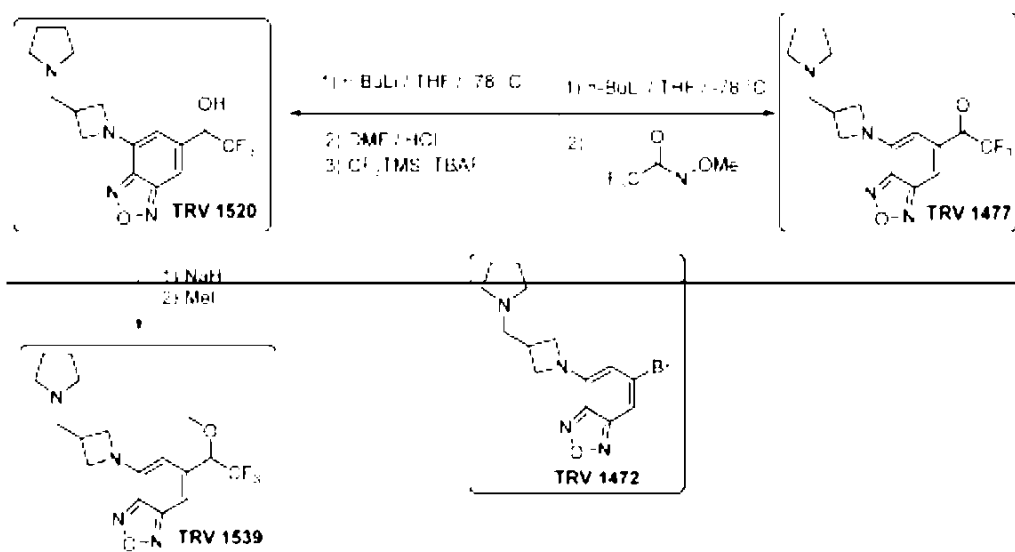
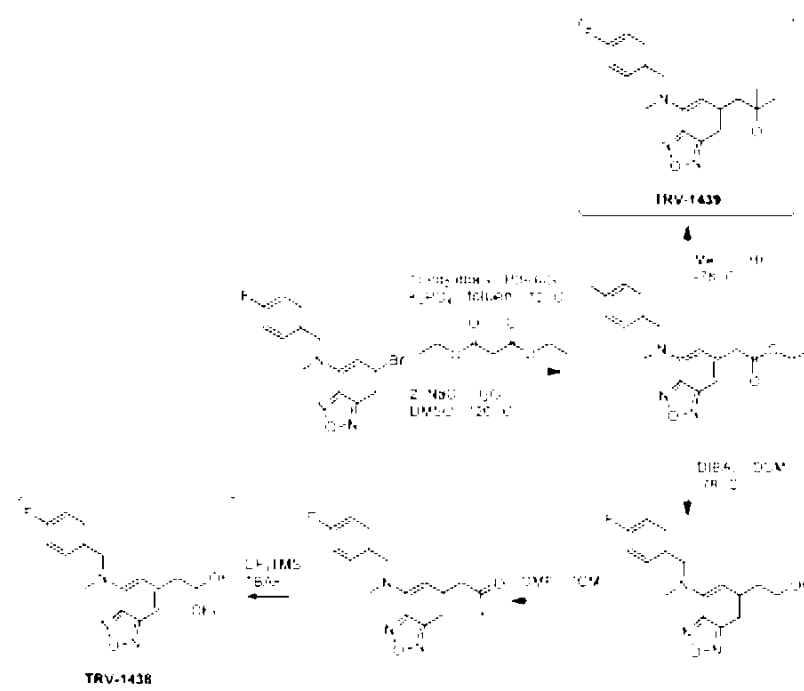


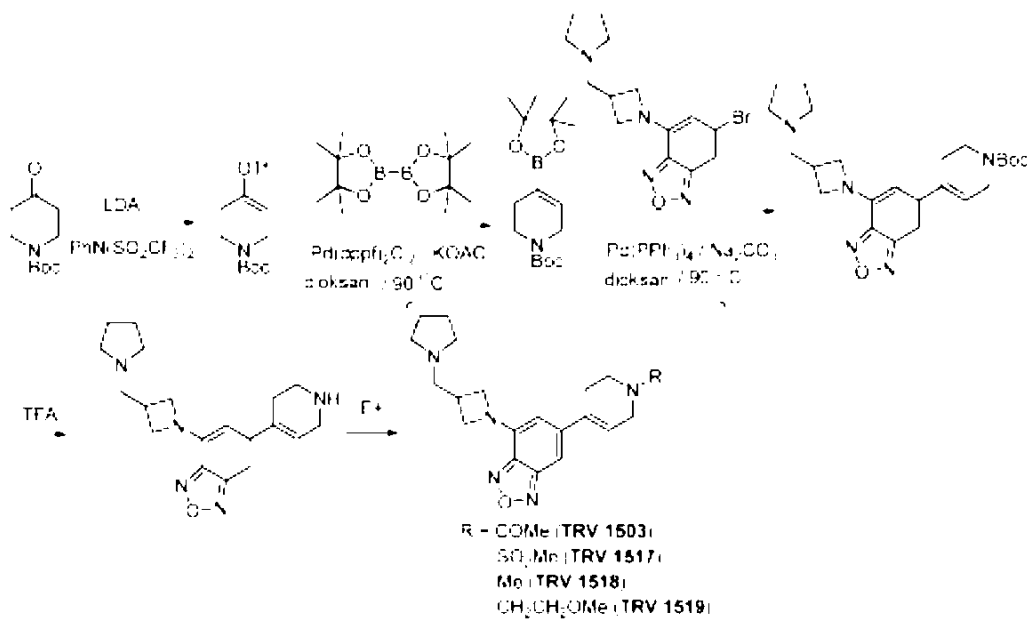
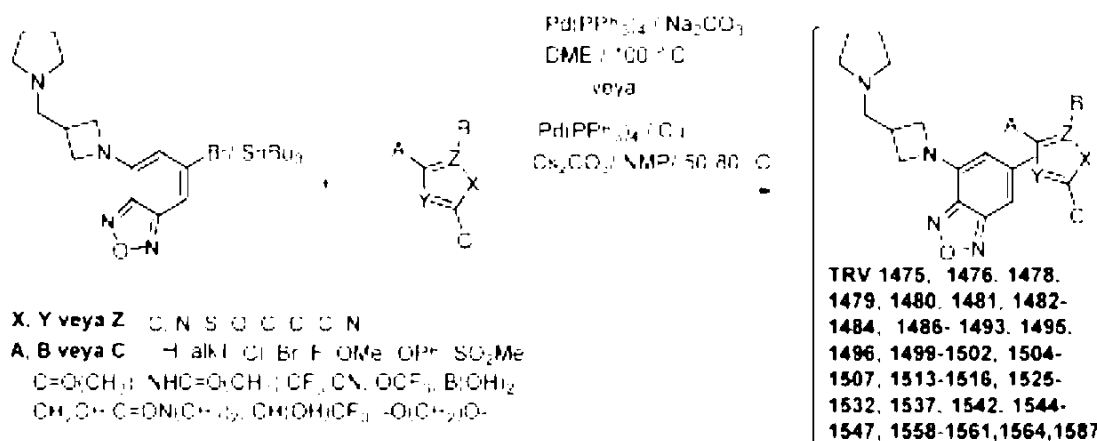


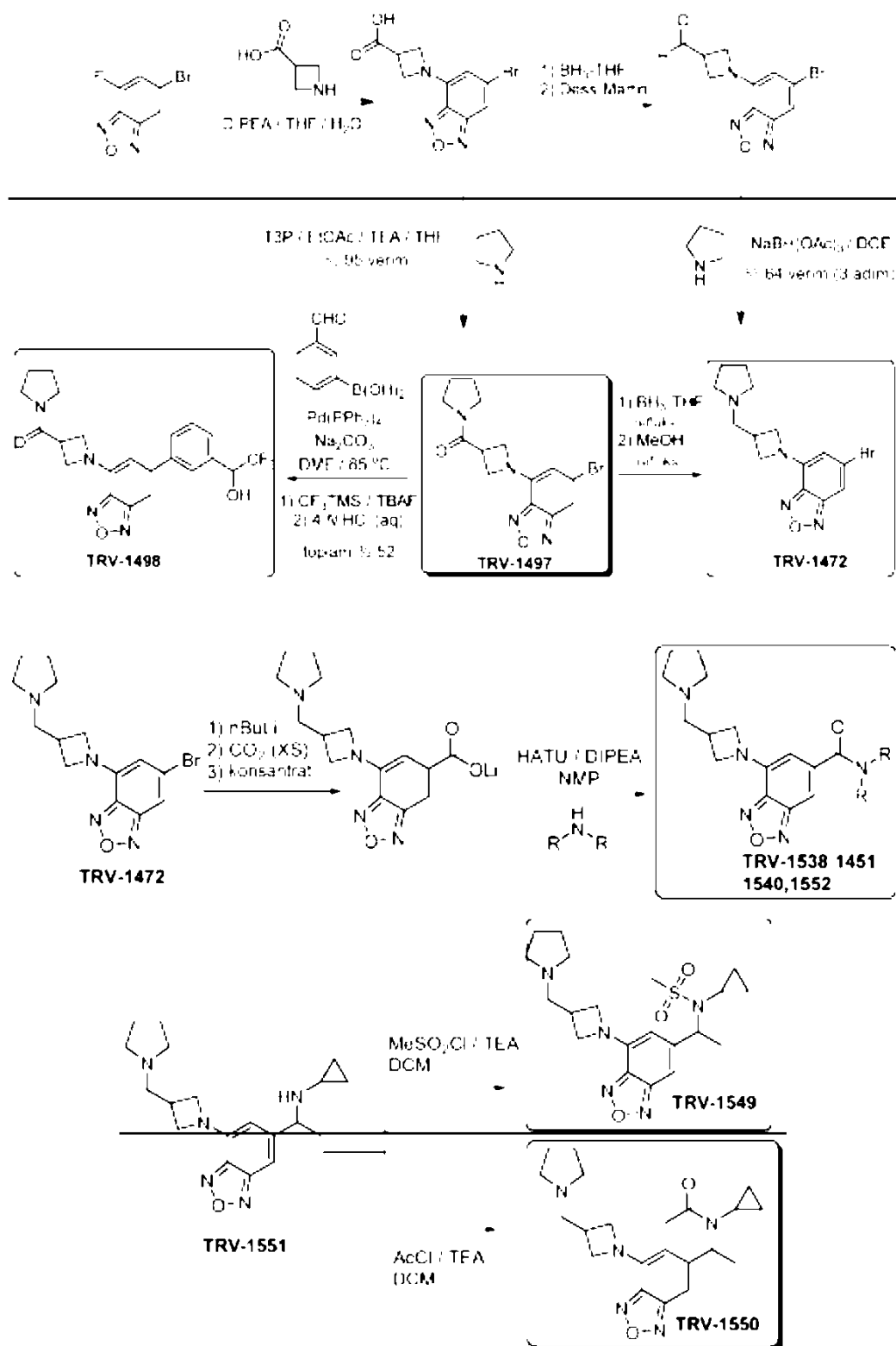


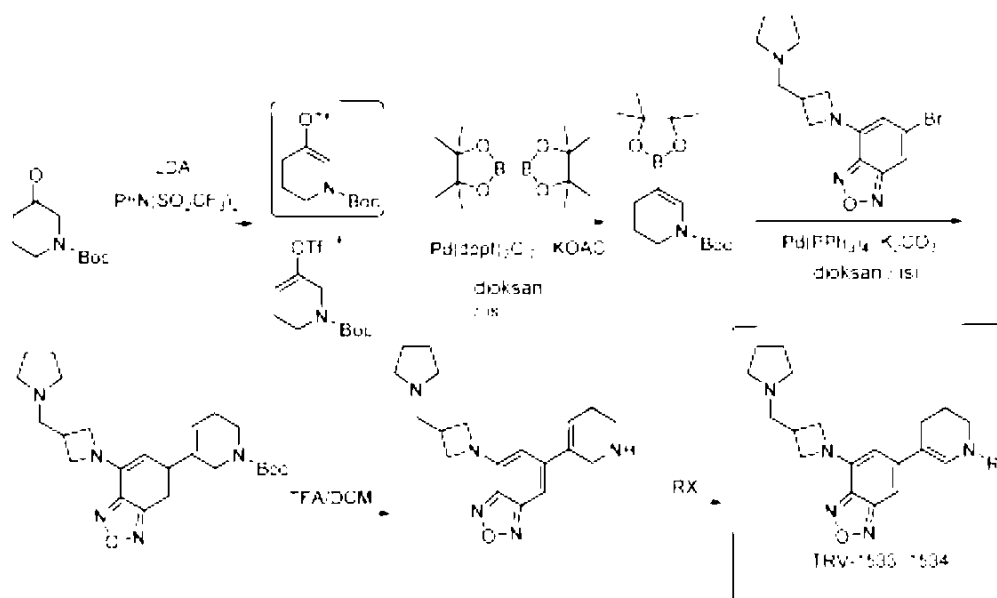
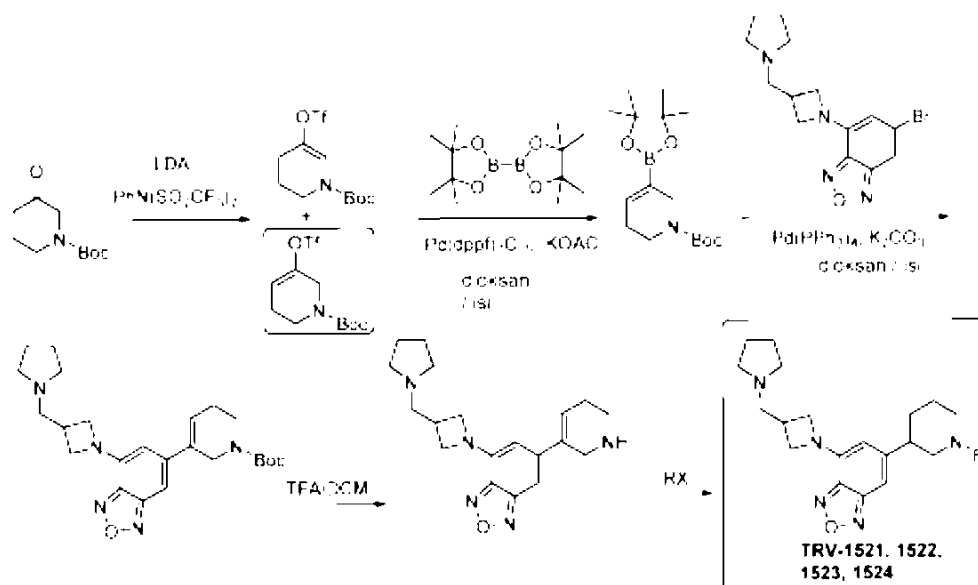
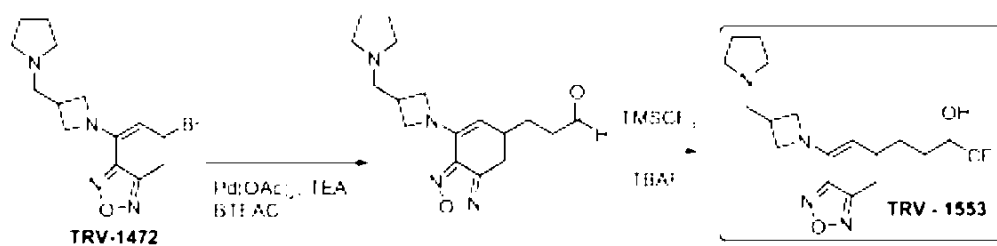


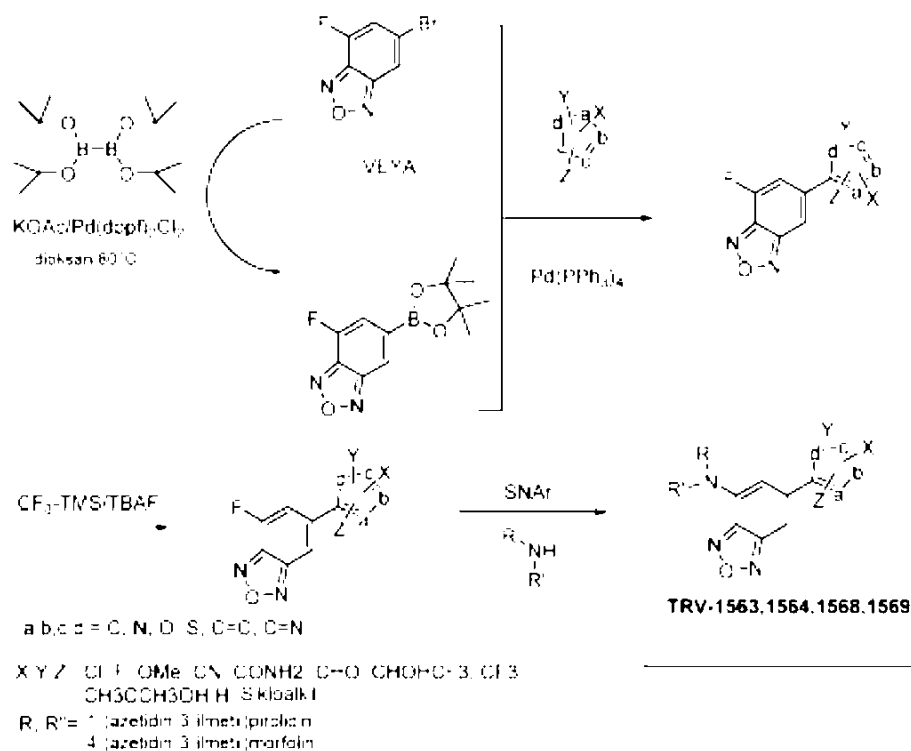
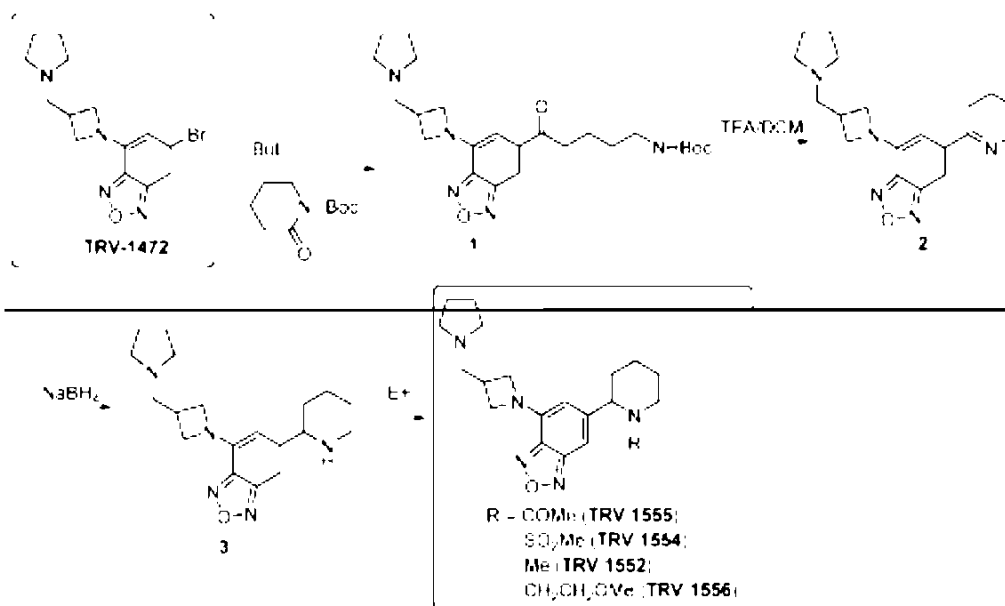


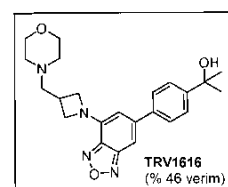
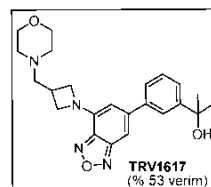
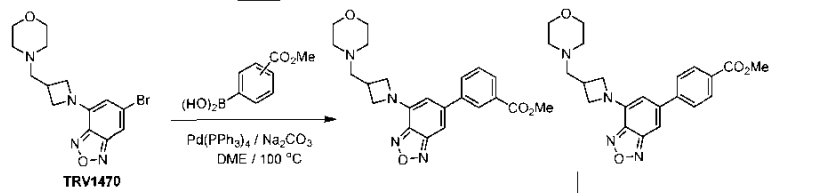
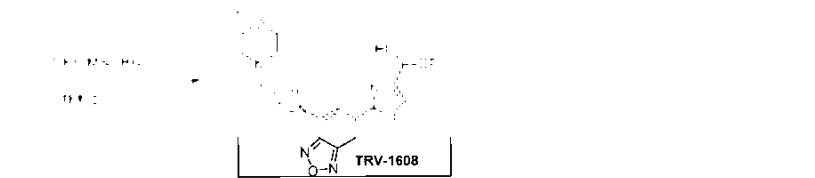
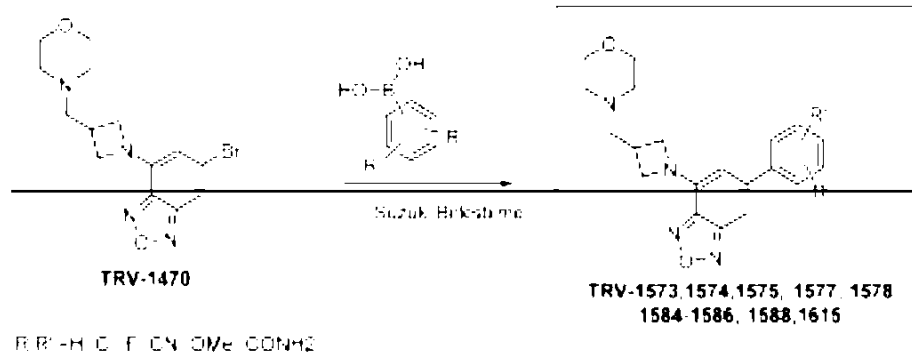


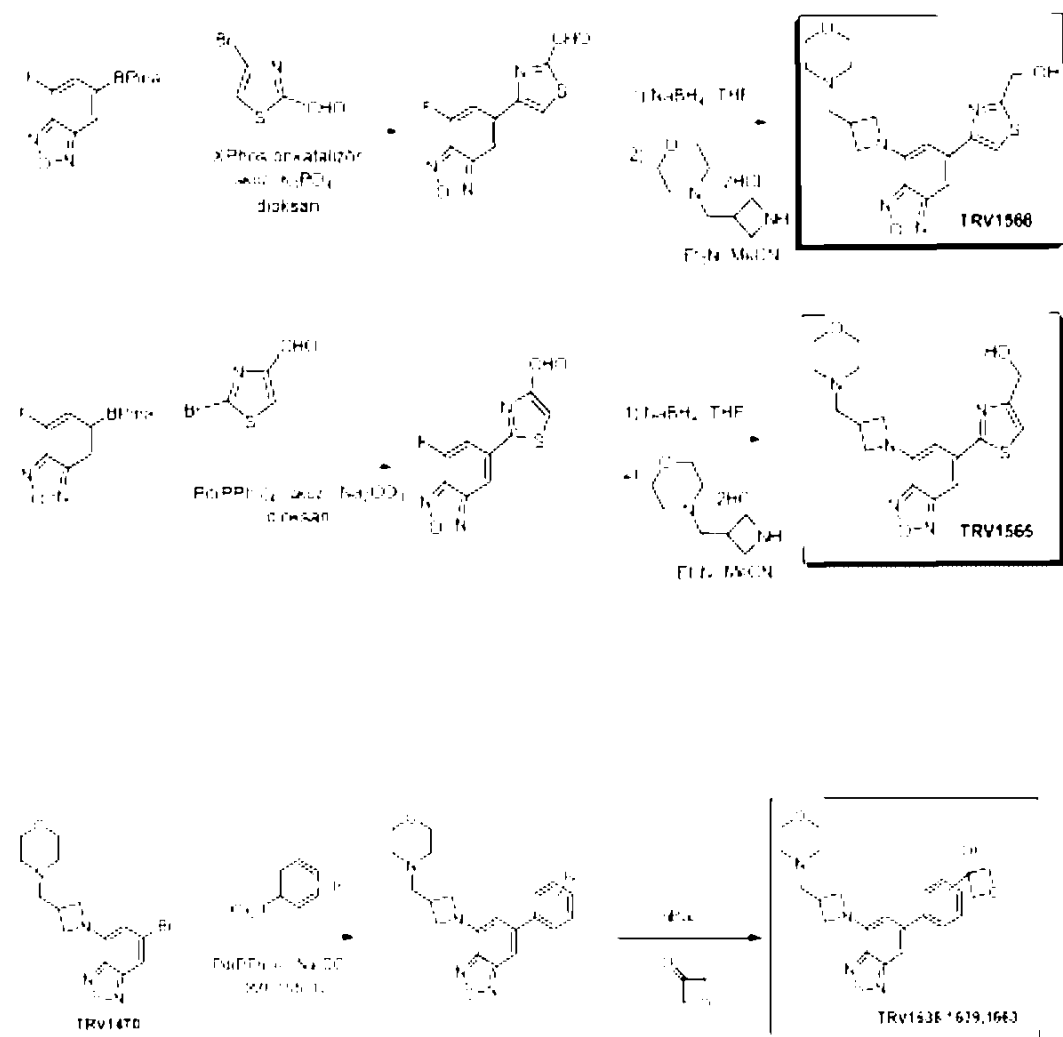


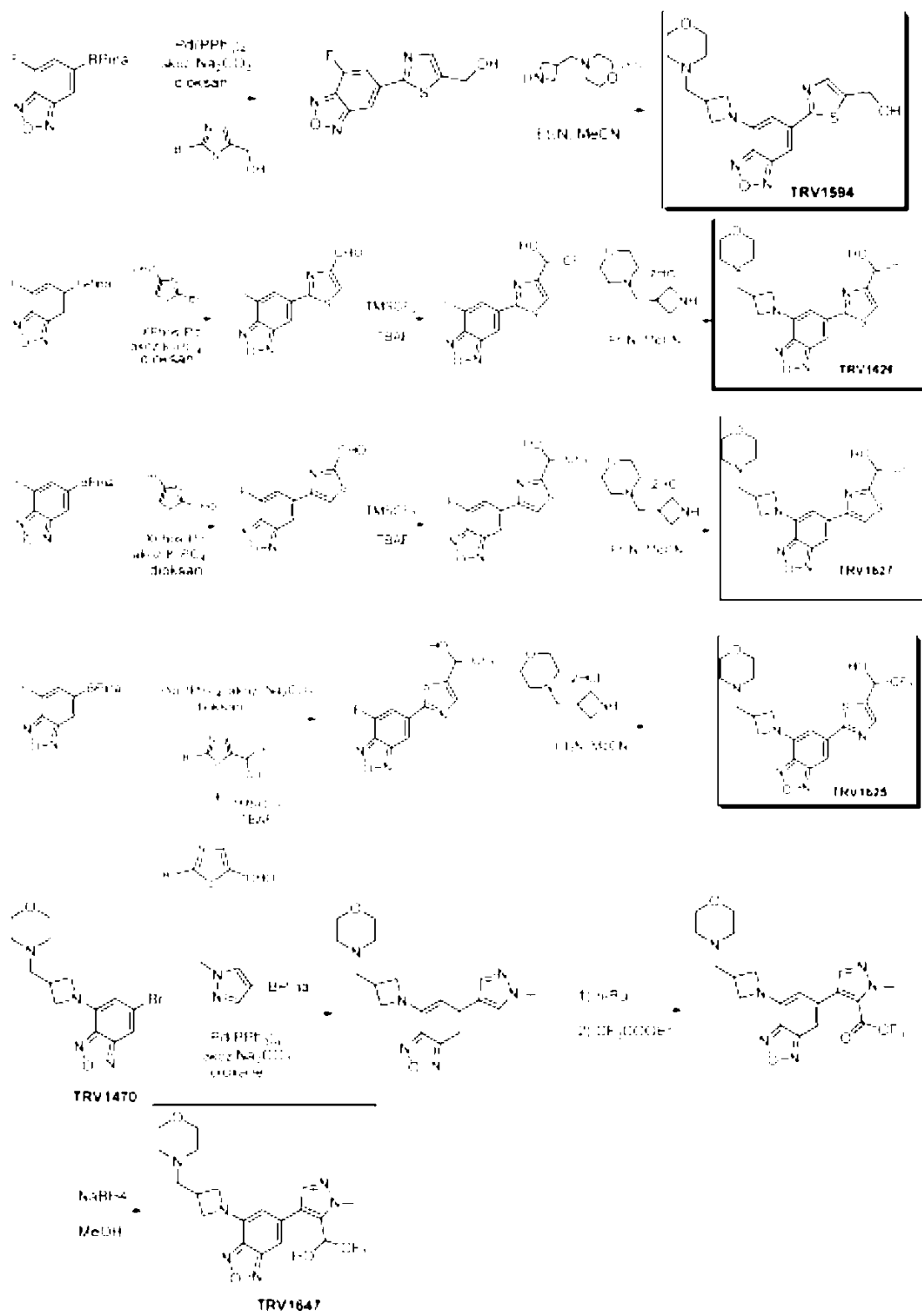


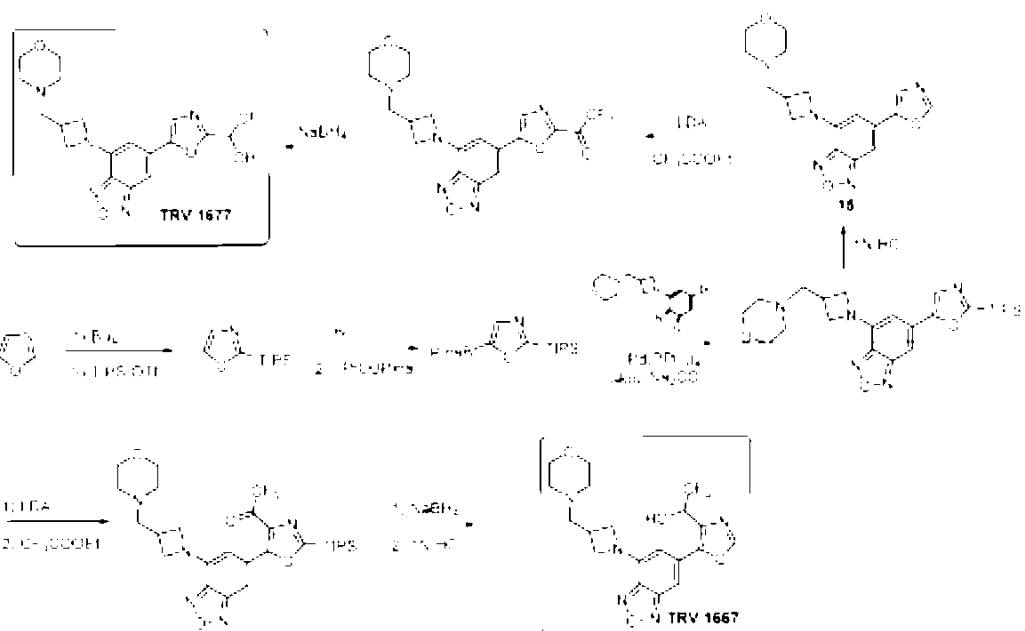
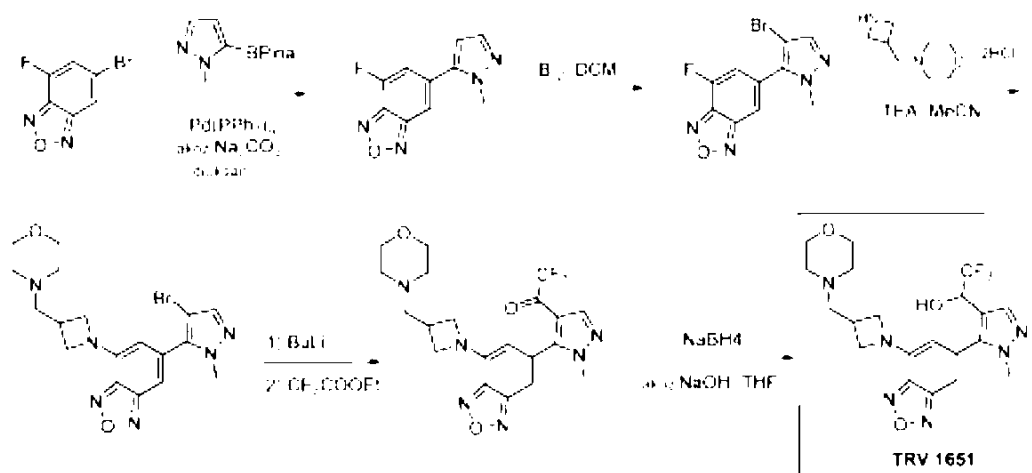


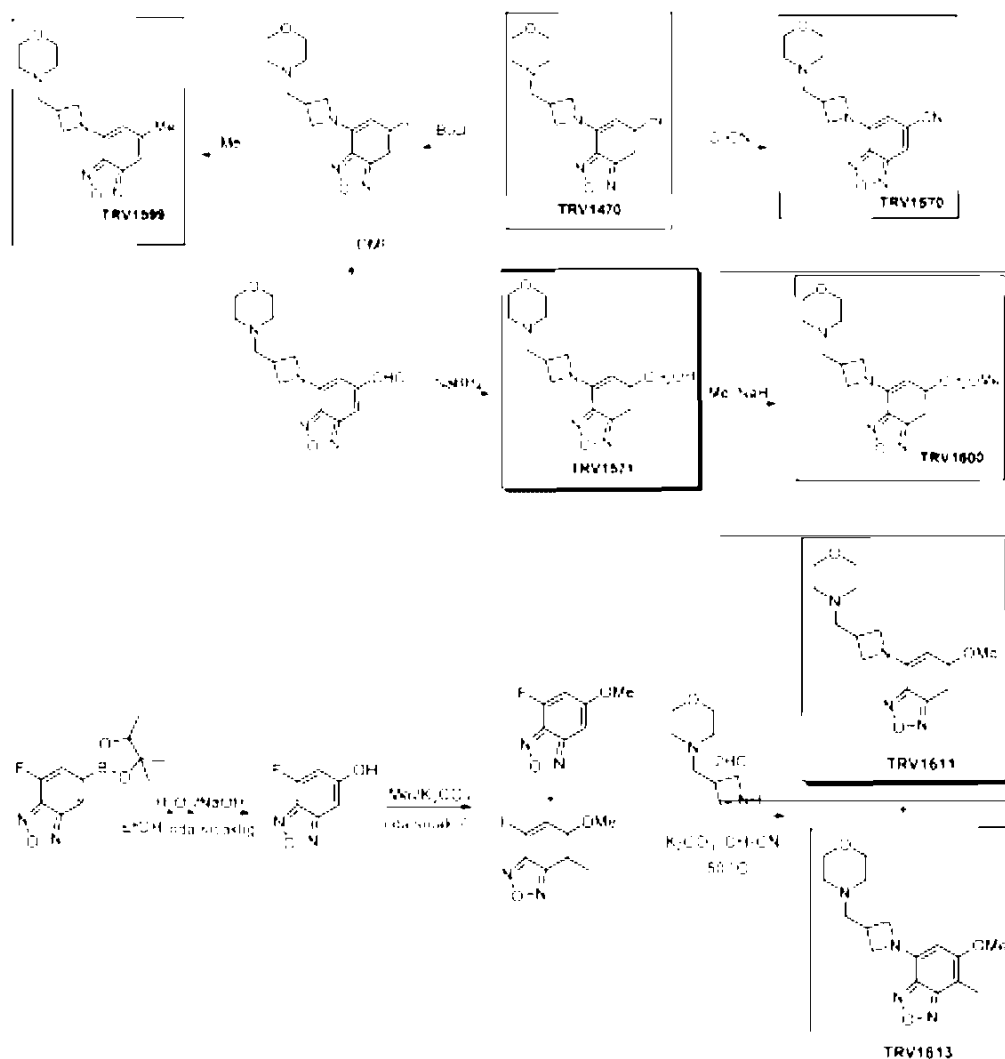


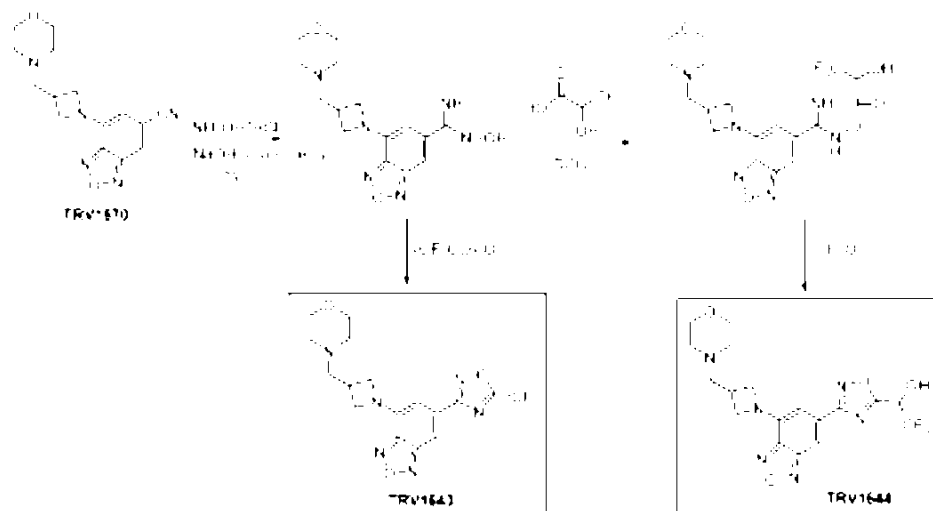
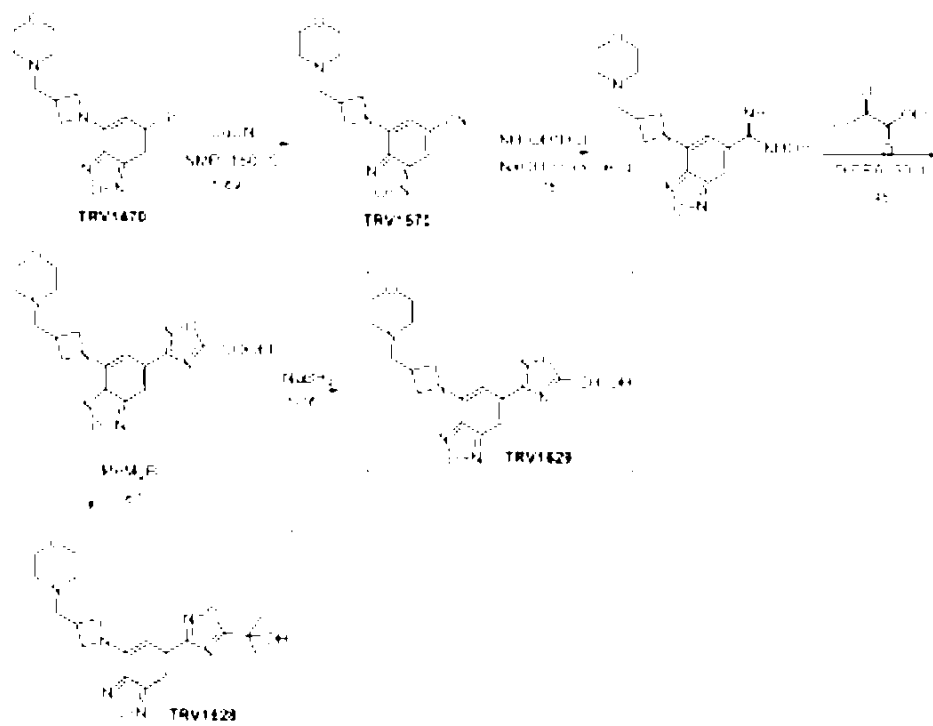


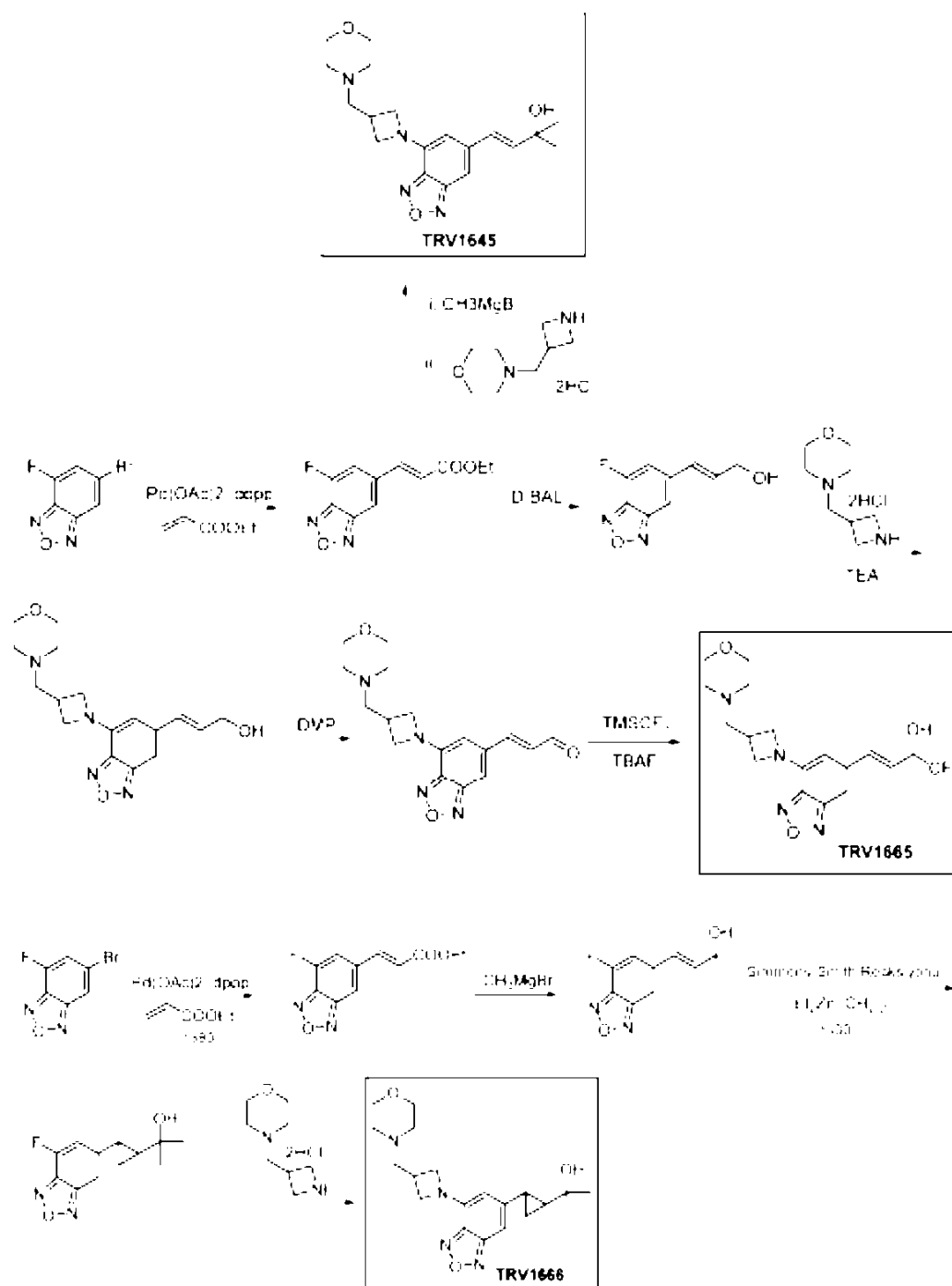


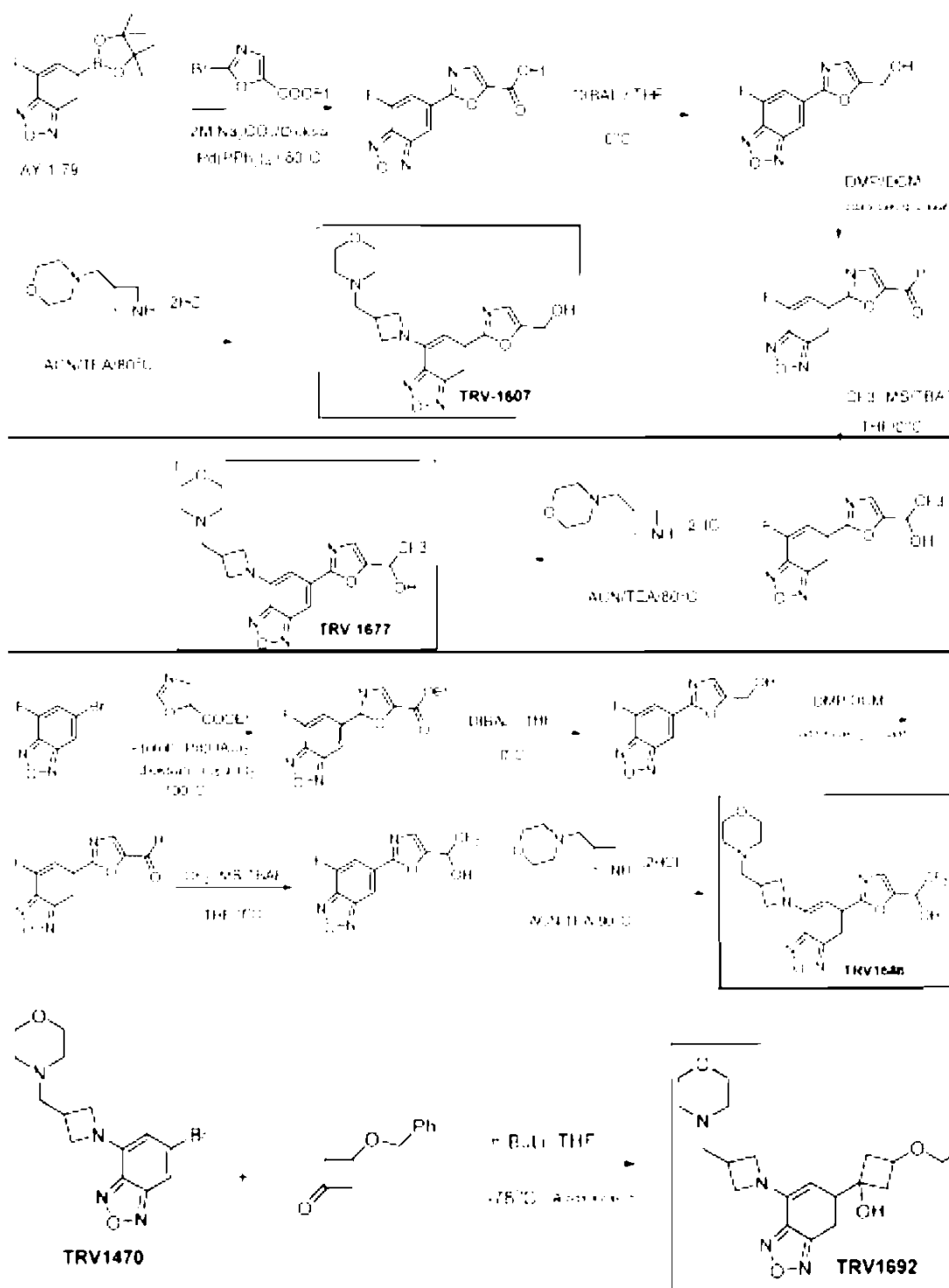


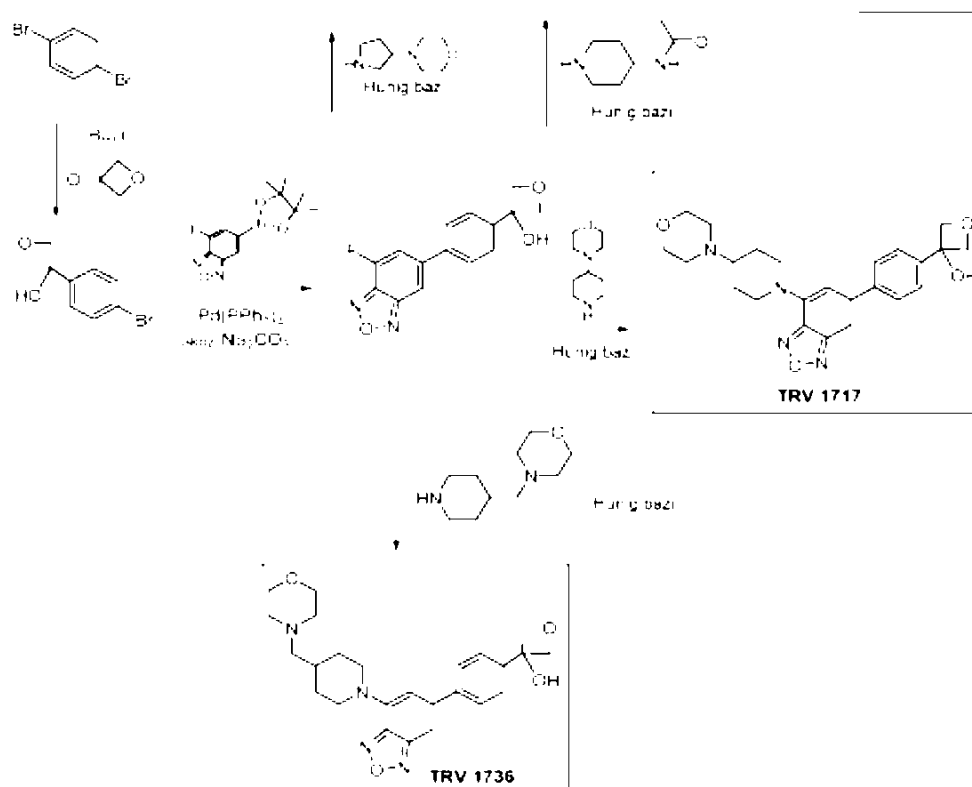
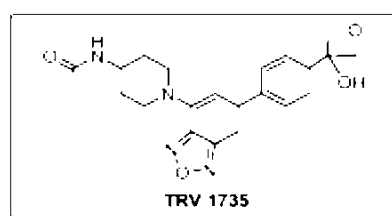
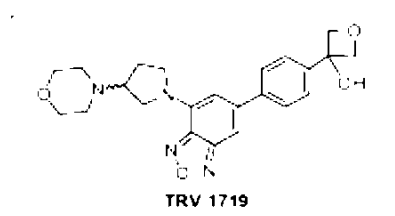
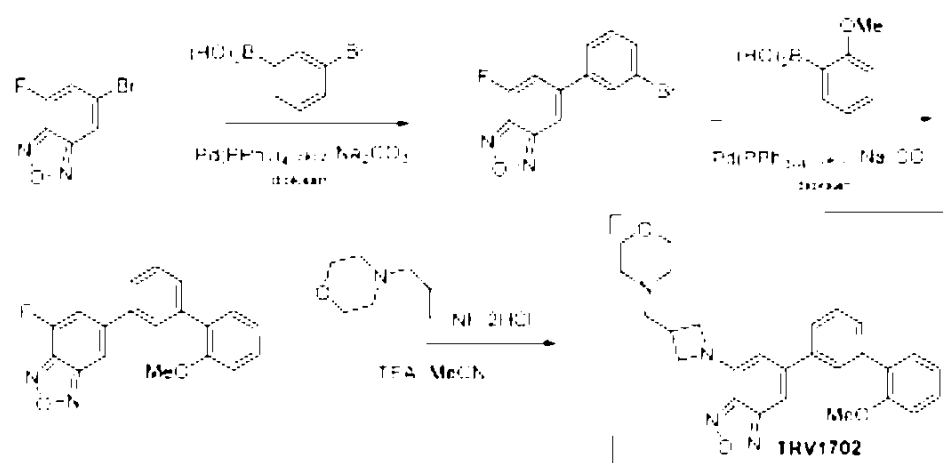




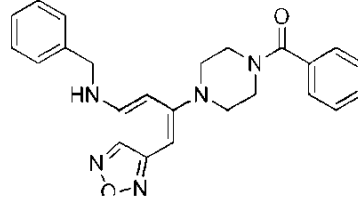






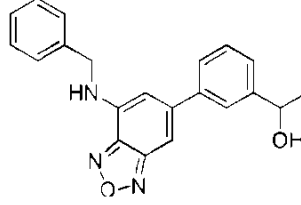


TRV1256



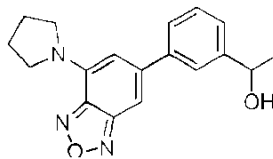
- 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol 4 (0.9678 g, 3.48 mmol) ve benzilamin (1.9 mL, 17.4 mmol), argon altında DMSO (10.5 mL) içinde çözünmüştür ve 3 gün
- 5 boyunca kapalı bir tüp içinde karıştırılmıştır, bundan sonra tüp, 12 saat boyunca 60°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), 1 NHCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Koyu katı,
- 10 EtOH ile yeniden kristalize edilmiştir ve koyu kristaller filtrasyon ile toplanmıştır ve 0.4516 g (%43 verim) N-benzil-6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin vermek üzere kurutulmuştur. Bu materyal (0.1980 g, 0.651 mmol), benzoilpiperazin hidroklorür (0.1771 g, 0.781 mmol) ve Cs₂CO₃ (0.6353 g, 1.95 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir.
- 15 Tolüen (2 mL) ve NMP (1.2 mL) akabinde tüpe alınmıştır ve içerikleri, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır, bu noktada Pd₂(dba)₃ (0.0119 g, 0.0130 mmol) ve BINAP (0.0162 g, 0.026 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir, tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik
- 20 katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), 1 NHCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Ham materyal, 0.188 g (%70 verim) **TRV-1256** vermek üzere kromatografi (%40 EtOAc / Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.46-7.43 (m, 5H), 7.39-7.36 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.13 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.32
- 25 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.29 (br s, 2H), 3.15 (br s, 2H).

TRV-1259



N-benzil-6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (0.2235 g, 0.735 mmol) ve 3-asetilbenzenboronik asit (0.1566 g, 0.955 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. 2 M Na₂CO₃ (1.1 mL, 2.21 mmol) ve DME (1.6 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Pd(PPh₃)₄ (0.0425 g, 0.0368 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir ve tüp, bir gece boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Ham materyal, metanol (15 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. NaBH₄ (0.0556 g, 1.47 mmol) eklenmiştir ve karışım, 3 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, doymuş NaHCO₃ ile söndürülmüştür. Bu kalın karışım, su ile seyreltilmiştir ve DCM (5×) ile özütlenmiştir. Ekstraktlar akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1412 g (%56 verim) **TRV-1259** vermek üzere kromatografi (%30 EtOAc / Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.47 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 7H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.44 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

TRV-1310



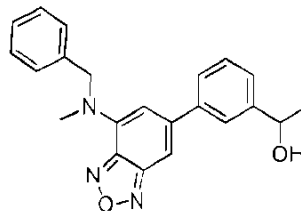
4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3122 g, 1.12 mmol), pirolidin (0.10 mL, 1.12 mmol) ve DIPEA (0.20 mL, 1.12 mmol), argon altında NMP (2 mL) içinde çözünmüştür ve bir gece boyunca 100°C'de kapalı bir tüp içinde karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile

5 özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve ham 6-bromo-4-(pirolidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.2247 g, %75 verim) vermek üzere konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Ham materyal (0.1964 g, 0.73 mmol) ve 3-asetilbenzenboronik asit (0.1558 g, 0.95 mmol), bir tüpe

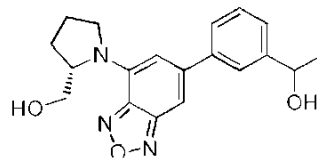
10 eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. 2 M Na₂CO₃ (1.1 mL, 2.21 mmol) ve DME (1.6 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Pd(PPh₃)₄ (0.0422 g, 0.0365 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir ve tüp, bir gece boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir.

15 Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Ham materyal, metanol (12 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. NaBH₄ (0.0552 g, 1.46 mmol) eklenmiştir ve karışım, 3 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, doymuş NaHCO₃ ile

20 söndürülmüştür. Bu kalın karışım, su ile seyreltilmiştir ve DCM (5×) ile özütlenmiştir. Ekstraktlar akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.2029 g (%90 verim, 2 adım üzerinde) **TRV-1310** vermek üzere kromatografi (%30 EtOAc / Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.00-4.99 (m, 1H), 3.81 (s, 4H), 2.12-2.09 (m, 4H), 1.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

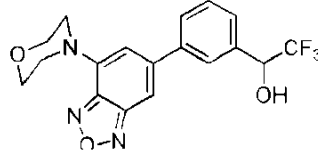
TRV-1358

- 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.5607 g, 2.0 mmol), N-metil-1-fenilmetanamin (0.28 mL, 2.2 mmol) ve DIPEA (0.52 mL, 3.0 mmol), argon altında NMP (3 mL) içinde çözünmüştür ve bir gece boyunca 100°C'de kapalı bir tüp içinde karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile
- 5 seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve bir yağ olarak ham materyal (N-benzil-6-bromo-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin) vermek üzere konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Bu ham materyal ve 3-asetilbenzenboronik asit (0.4263 g, 2.6
- 10 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. 2 M Na₂CO₃ (3.0 mL, 6.0 mmol) ve DME (4.5 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Pd(PPh₃)₄ (0.1156 g, 0.10 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir ve tüp, bir gece boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir.
- 15 Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Ham materyal, metanol (33 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. NaBH₄ (0.1513 g, 4.0 mmol) eklenmiştir ve karışım, 3 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, doymuş NaHCO₃ ile söndürülmüştür.
- 20 Bu kalın karışım, su ile seyreltilmiştir ve DCM (5×) ile özütlenmiştir. Ekstraktlar akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, sarı yağ olarak 0.4843 g (%67 verim, 3 adım üzerinde) **TRV-1358** vermek üzere kromatografi (%30 EtOAc / Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.60 (s, 1H), 7.51 (dt, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m,
- 25 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.01-4.96 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

TRV-1359

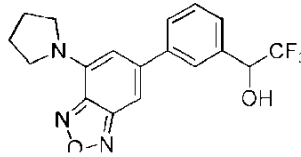
4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3765 g, 1.35 mmol), etil pirolidin-2-karboksilat hidro klorür (0.2677 g, 1.49 mmol) ve DIPEA (0.59 mL, 3.38 mmol), argon altında NMP (1,8 mL) içinde çözünmüştür ve bir gece boyunca 100°C'de kapalı bir tüp içinde karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve 0.1756 g (%38 verim) ham materyali vermek üzere konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Bu ham materyal ve 3-asetilbenzenboronik asit (0.1099 g, 0.67 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. 2 M Na₂CO₃ (0.8 mL, 1.55 mmol) ve DME (1.2 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Pd(PPh₃)₄ (0.0298 g, 0.0258 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir ve tüp, bir gece boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Ham materyal akabinde DCM (0.3 mL) ve tolüen (1.6 mL) içinde çözünmüştür ve bu solüsyon, 0°C'ye soğutulmuştur. DIBAL (1.7 mL hekzan içinde 1.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca karıştırılmıştır. 1.5 eşdeğer DIBAL (0.8 mL), 0°C'de eklenmiştir ve reaksiyon, 24 saat daha karıştırılmıştır. Karışım, doymuş bir potasyum tartrat solüsyonu ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, H₂O ve tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, turuncu katı olarak 0,1224 0.1224 (%70 verim, 2 adım) **TRV-1359** vermek üzere %60 EtOAc / hekzan kolonu ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.64 (s, 1H), 7.54 (dt, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.00-4.99 (br s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.80- 3.77 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 4H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

TRV-1360



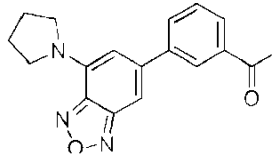
- 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.5385 g, 1.94 mmol), morfolin (0.17 mL, 1.94 mmol) ve DIPEA (0.34 mL, 1.94 mmol), argon altında NMP (2.5 mL) içinde çözünmüştür ve bir gece boyunca 100°C'de kapalı bir tüp içinde karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve 0.5360 g (%97 verim) kahverengi katı vermek üzere konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), 1 NHCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Bu ham materyal (0.5002 g, 1.76 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.3434 g, 2.29 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. 2 M Na₂CO₃ (2.6 mL, 5.3 mmol) ve DME (3.9 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Pd(PPh₃)₄ (0.1040 g, 0.09 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir ve tüp, bir gece boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde reaksiyon, su ile seyreltilmiştir ve DCM ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Bu ham materyal akabinde THF (1.8 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.3003 g, 2.11 mmol) akabinde TBAF (0.18 mL, 0.18 mmol) 0°C'de eklenmiştir. Eklemenin tamamlanması akabinde buzlu su uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon, birkaç saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır, bu noktada ilave bir 2 eşdeğer CF₃TMS (0.52 mL), 0°C'de 1 eşdeğer TBAF (0.18 mL) ile birlikte eklenmiştir. Bir kere daha oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu karışıma akabinde 0°C'de TBAF (7.6 mL, 7.6 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon tuzlu su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir.

Kombine edilen ekstraktlar, H₂O (4×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Flaş kromatografi (%30 EtOAc / hekzan) ile saflaştırma, sarı katı olarak 0.2303 g (%34 verim, 3 adım üzerinde) **TRV-1360** vermek üzere sağlamıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.74 (s, 1H),
 5 7.67-7.65 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.65 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H).

TRV-1361

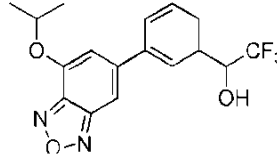
10 6-bromo-4-(pirolidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.4244 g, 1.58 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.3149 g, 2.1 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. 2 M Na₂CO₃ (2.4 mL, 4.7 mmol) ve DME (3.6 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Pd(PPh₃)₄ (0.0924 g, 0.08 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir ve tüp,
 15 bir gece boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde reaksiyon, su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Bu ham materyal akabinde THF (1.6 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye
 20 soğutulmuştur. CF₃TMS (0.2702 g, 1.9 mmol) akabinde TBAF (0.16 mL, 0.16 mmol) 0°C'de eklenmiştir. Eklemenin tamamlanması akabinde buzlu su uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon, birkaç saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır, bu noktada ilave bir 2 eşdeğer CF₃TMS (0.47 mL), 0°C'de 1 eşdeğer TBAF (0.16 mL) ile birlikte eklenmiştir. Bir kere daha oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 2 saat
 25 boyunca karıştırılmıştır. Bu karışıma akabinde 0°C'de TBAF (7.0 mL, 7.0 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon tuzlu su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, H₂O (4×),

tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Flaş kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırma, turuncu katı olarak 0.2749 g (%48 verim, 3 adım üzerinde) **TRV-1361** vermek üzere sağlamıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 7.74 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.13 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.83-3.80 (m, 4H), 2.67 (brs, 1H), 2.14-2.09 (m, 4H).

TRV-1362

10 6-bromo-4-(pirolidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.1239 g, 0.46 mmol) ve 3-asetilbenzenboronik asit (0.0984 g, 0.60 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 $\times$) ile temizlenmiştir. 2 M Na_2CO_3 (0.70 mL, 1.38 mmol) ve DME (1.0 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0266 g, 0.023 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir ve 15 tüp, bir gece boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na_2SO_4 ile kurutulması, filtrelendi ve konsantre edilmesinden önce H_2O (5 $\times$), doymuş NaHCO_3 (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Ham materyal, turuncu katı olarak 0.0391 g (%28 verim) **TRV-1362** vermek üzere flaş kromatografi (%25 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.13-2.11 (m, 4H).

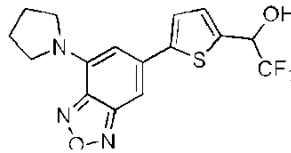
TRV-1363



- 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (1.00 g, 3.6 mmol) ve izopropanol (0.31 mL, 4.0 mmol), argon altında THF (20 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. NaHMDS (4.0 mL THF içinde bir 1.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon, -78°C'de 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Soğutma banyosu akabinde uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon, birkaç saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde 0°C'ye soğutulmuştur ve doymuş NH₄Cl (aköz) solüsyonu ile söndürülmüştür. Bu süspansiyon, DCM (3×) ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, H₂O, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve 0.9407 g ham siyah yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham materyal (0.6702 g, 2.6 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.5098 g, 3.4 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. 2 M Na₂CO₃ (3.9 mL, 7.8 mmol) ve DME (5.8 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Pd(PPh₃)₄ (0.1502 g, 0.13 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir ve tüp, bir gece boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde reaksiyon, su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ ile kurutulması, filtrelenmesi ve konsantre edilmesinden önce H₂O (5×), doymuş NaHCO₃ (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Bu ham materyal, 0.4836 g (%66 verim) aldehit vermek üzere flaş kromatografi (%20 EtOAc/ hekzan) aracılığıyla saflaştırılmıştır. Bu aldehit (0.6702 g, 2.6 mmol), THF (2.0 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.23 mL, 1.56 mmol) akabinde TBAF (0.1 mL, 0.1 mmol) 0°C'de eklenmiştir. Eklemenin tamamlanması akabinde buzlu su uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon, birkaç saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım akabinde 0°C'ye yeniden

soğutulmuştur ve TBAF (2.8 mL, 2.8 mmol), bir gece boyunca karıştırılan reaksiyona eklenmiştir. Reaksiyon tuzlu su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, H₂O (4×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Flaş kromatografi (5 %25 EtOAc / hekzan) ile saflaştırma, sarı yağ olarak 0.1468 g (%53 verim, 2 adım üzerinde) **TRV-1363** sağlamıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.74 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.99 (yedili, J = 6.0 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

10

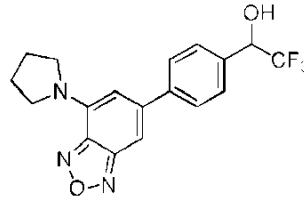
TRV-1364

6-bromo-4-(pirolidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3898 g, 1.45 mmol) ve 5-formil-2-thienylboronik asit (0.2948 g, 1.89 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon ile 3 kere temizlenmiştir. Akabinde 2M Na₂CO₃ (aköz) (2.2 mL) ve DME (3.3 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Pd(PPh₃)₄ (0.0844 g, 0.073 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir, tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde reaksiyonun tamamlanmadığı belirlenmiştir. Diğer bir eşdeğer 5-formil-2-tiyenilboronik asit, ilave %5 mol Pd(PPh₃)₄ ile birlikte eklenmiştir ve karışım, tekrar bir gece boyunca ısıtılmıştır. Bir kere daha, daha fazla boronik asit ve katalizörün eklenmesi gerekmiştir ve ilave 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve akabinde aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, su (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, THF (3 mL) içine alınmıştır ve CF₃TMS (0.43 mL, 2.9 mmol) eklenmiştir. Bu solüsyon, TBAF (0.15 mL, 0.145 mmol) eklenmesinden önce 0°C'ye soğutulmuştur. Karışım, bir gece

boyunca karıştırılmıştır ve akabinde 2 eşdeğeri CF_3TMS ve 0.1 eşdeğeri TBAF eklenmiştir. İlave 2 saat boyunca karıştırıldıktan sonra reaksiyon, 0°C 'ye soğutulmuştur ve TBAF (8 mL, 8 mmol) eklenmiştir. Karışım, su ile seyreltilmeden önce bir gece boyunca karıştırılmıştır. Aköz katman, EtOAc (3×) ile özütlenmiştir.

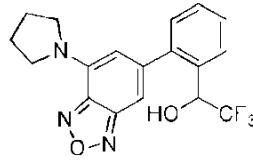
- 5 Kombine edilen ekstraktlar, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, turuncu katı olarak 0.1043 g (%19 verim, 3 adım) **TRV-1364** vermek üzere kolon (%15-20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ = 7.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.31 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 3.80 (br s, 4H),
10 2.90 (br s, 1H), 2.11 (s, 4H).

TRV-1365



- 6-bromo-4-(pirolidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3948 g, 1.47 mmol) ve 4-
15 formilbenzenboronik asit (0.2864 g, 1.91 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon ile 3 kere temizlenmiştir. Akabinde 2M Na_2CO_3 (aköz) (2.2 mL) ve DME (3.3 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0855 g, 0.074 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir, tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C 'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması
20 akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve akabinde aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, su (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, THF (3 mL) içine alınmıştır ve CF_3TMS (0.43 mL, 2.94 mmol) eklenmiştir. Bu solüsyon, TBAF (0.15 mL, 0.147 mmol)
25 eklenmesinden önce 0°C 'ye soğutulmuştur. 2 saat boyunca karıştırıldıktan sonra reaksiyon, 0°C 'ye soğutulmuştur ve TBAF (5.1 mL, 5.1 mmol) eklenmiştir. Karışım, su ile seyreltilmeden önce bir gece boyunca karıştırılmıştır. Aköz katman,

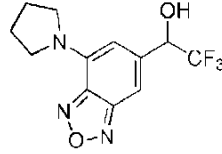
EtOAc (3×) ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, turuncu katı olarak 0.3795 g (%71 verim, 3 adım) **TRV-1365** vermek üzere kolon (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ = 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.11 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.81 (br s, 4H), 2.72 (br s, 1H), 2.13-2.09 (m, 4H).

TRV-1366

6-bromo-4-(pirolidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3856 g, 1.44 mmol) ve 2-formilbenzenboronik asit (0.2804 g, 1.87 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon ile 3 kere temizlenmiştir. Akabinde 2M Na₂CO₃ (aköz) (2.2 mL) ve DME (3.3 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Pd(PPh₃)₄ (0.0832 g, 0.072 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir, tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve akabinde aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, su (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, THF (3 mL) içine alınmıştır ve CF₃TMS (0.43 mL, 2.94 mmol) eklenmiştir. Bu solüsyon, TBAF (0.14 mL, 0.144 mmol) eklenmesinden önce 0°C'ye soğutulmuştur. 2 saat boyunca karıştırıldıktan sonra reaksiyon, 0°C'ye soğutulmuştur ve TBAF (5.0 mL, 5.0 mmol) eklenmiştir. Karışım, su ile seyreltilmeden önce bir gece boyunca karıştırılmıştır. Aköz katman, EtOAc (3×) ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, turuncu katı olarak 0.179 g (%34 verim, 3 adım) **TRV-1366** vermek üzere kolon (%10 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.78 (d,

$J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.26 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.76 (br s, 4H), 2.55 (br s, 1H), 2.11-2.08 (m, 4H).

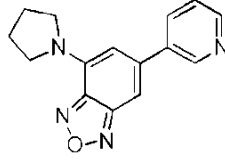
TRV-1368



5

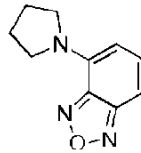
- 6-bromo-4-(pirolidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.7754 g, 2.89 mmol), THF içinde çözünmüştür ve -78°C 'ye soğutulmuştur. nBuLi (1.6 mL sikloheksan içinde 2.0 M solüsyon) damlatılarak eklenmiştir ve karışım, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Bu noktada -78°C 'de karıştırılan solüsyona -78°C 'de bir seferde
- 10 DMF (0.25 mL, 3.18 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde doymuş NH_4Cl (aköz) ile söndürülmüştür, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve 0.4779 g ham aldehit vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu aldehit (0.1352 g, 0.622
- 15 mmol), THF (2 mL) içinde çözünmüştür ve CF_3TMS (0.18 mL, 1.24 mmol) ile muamele edilmiştir. Solüsyon 0°C 'ye soğutulmuştur ve akabinde TBAF (0.1 mL, 0.1 mmol) eklenmiştir. 2 saat boyunca karıştırıldıktan sonra karışım, 0°C 'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (2.2 mL, 2.2 mmol) eklenmiştir, reaksiyon bir gece boyunca karıştırılmıştır. Karışım akabinde su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile
- 20 özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, kırmızı yağ olarak 0.0201 g (%11 verim) **TRV-1368** sağlamak üzere kolon (%25 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) $\delta = 7.06$ (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.01 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.78 (br s, 4H), 2.74 (br s, 1H), 2.12-2.08 (m,
- 25 4H).

TRV-1369



- 6-bromo-4-(pirolidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.5785 g, 2.16 mmol) ve
- 5 piridin-3-boronik asit (0.3442 g, 2.8 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon ile 3 kere temizlenmiştir. Akabinde 2M Na₂CO₃ (aköz) (3.2 mL) ve DME (4.8 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Pd(PPh₃)₄ (0.1248 g, 0.108 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir, tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde
- 10 karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve akabinde aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, su (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal, turuncu katı olarak %79 verimde **TRV-1369**'un kombine verimine yönelik 0.1902 g kontamine materyal ve 0.2624 g saf materyal
- 15 vermek üzere kolon (%50 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ = 8.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.82 (br s, 4 H), 2.14-2.10 (m, 4H).

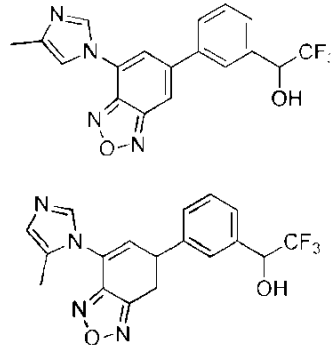
TRV-1370



20

6-bromo-4-(pirolidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol **1** (0.7754 g, 2.89 mmol), THF içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. nBuLi (1.6 mL sikloheksan içinde 2.0 M solüsyon) damlatılarak eklenmiştir ve karışım, 30 dakika boyunca

karıştırılmıştır. Bu noktada 2.9 mL alikuot alınmıştır ve buzla soğutulmuş doymuş NH_4Cl (aköz) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Oda sıcaklığına ısıtıldıktan sonra karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal, turuncu katı olarak 0.0654 g (%46 verim) **TRV-1370** sağlamak üzere kolon (%5 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 7.22 (dd, J = 8.5, 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76-3.73 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 4 H).

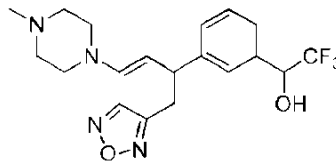
TRV-1375

10

4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (1.0173 g, 3.66 mmol), 4-metilimidazol (0.3005 g, 3.66 mmol), NMP (5 mL) ve DIPEA (0.64 mL, 3.66 mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve 3 gün boyunca 150°C 'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H_2O , 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO_3 (aköz), H_2O (3 $\times$), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.5295 g (%52 verim) anilin vermek üzere %35 EtOAc / Hekzan kolonu ile saflaştırılmıştır. Anilin (0.2988 g, 1.07 mmol) ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2084 g, 1.39 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na_2CO_3 (1.6 mL, aköz solüsyon), DME (2.4 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0618 g, 0.0535 mmol)

20

eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.24 mL, 1.61 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (3.2 mL, 3.2 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, regioizomerlerin 1:1 karışımı olarak 0.0616 g (%15 verim, 3 adım) **TRV-1375** vermek üzere kromatografi (%5 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.353 (s, 1H), 8.350 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.48 (s, 2H), 5.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.07 (br s, 2H), 2.332 (s, 3H), 2.331 (s, 3H).

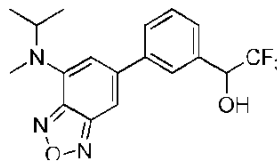
TRV-1376

20

4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3327 g, 1.2 mmol), 1-metilpiperazin (0.13 mL, 1.2 mmol), NMP (2 mL) ve DIPEA (0.21 mL, 1.2 mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O, 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz), H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır

25

ve akabinde kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2338 g, 1.56 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na_2CO_3 (1.8 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.7 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 5 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0693 g, 0.06 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C 'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H_2O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF_3TMS (0.35 mL, 2.4 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C 'ye 15 yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.2 mL, 4.2 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H_2O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1695 g (%36 20 verim, 4 adım) **TRV-1376** vermek üzere kromatografi (%5 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.91 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 3.64 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H).

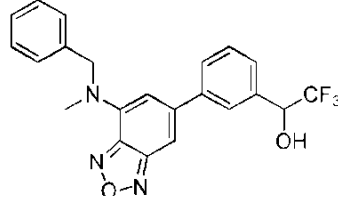
TRV-1377

25

4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3113 g, 1.12 mmol), N-izopropilmetilamin (0.12 mL, 1.12 mmol), NMP (2 mL) ve DIPEA (0.20 mL, 1.12

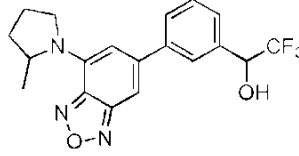
mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O, 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz), H₂O
5 (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2189 g, 1.46 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.7 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.5 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir
10 seferde Pd(PPh₃)₄ (0.0647 g, 0.056 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre
15 edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.33 mL, 2.24 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.0 mL, 4.0 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece
20 boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1283 g (%31 verim, 4 adım) **TRV-1377** vermek üzere kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile
25 saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.24 (yedili, J = 6.5 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71 (br s, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 6 H).

TRV-1378



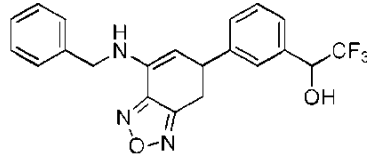
- N-benzil-6-bromo-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2293 g, 1.53 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.8 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.6 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (0.0682 g, 0.059 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır.
- 10 Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona
- 15 CF₃TMS (0.35 mL, 2.36 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.2 mL, 4.2 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz
- 20 katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.2683 g (%55 verim, 4 adım) **TRV-1378** vermek üzere kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (s, 1H).
- 25

TRV-1379



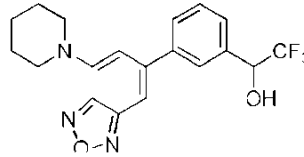
- 5 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3414 g, 1.23 mmol), 2-metilpirolidin (0.13 mL, 1.23 mmol), NMP (2 mL) ve DIPEA (0.21 mL, 1.23 mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz
- 10 katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O, 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz), H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2398 g, 1.6 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir.
- 15 2M Na₂CO₃ (1.9 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.8 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (0.0716 g, 0.062 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri
- 20 özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.36 mL, 2.46 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su
- 25 uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.3 mL, 4.3 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur

(Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, iki kiral merkez nedeniyle diastereomerlerin 1:1:1:1 karışımı olan 0.1319 g (%28 verim, 4 adım) **TRV-1379** vermek üzere kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.13 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.24-2.08 (m, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

TRV-1380

N-benzil-6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2488 g, 1.66 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃(1.9 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.9 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (0.074 g, 0.064 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (3 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.28 mL, 1.92 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (3.9 mL, 3.9 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur

(Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0655 g (%13 verim, 4 adım) **TRV-1380** vermek üzere kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.67 (s, 1H), 7.63 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.51 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.72 (br s, 1H).

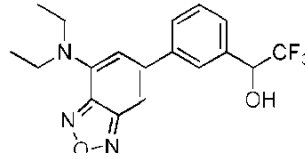
TRV-1381

- 10 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3095 g, 1.11 mmol), piperidin (0.11 mL, 1.11 mmol), NMP (2 mL) ve DIPEA (0.19 mL, 1.11 mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde
- 15 H₂O, 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz), H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2159 g, 1.44 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃(1.7 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.5 mL) ile birlikte eklenmiştir.
- 20 Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (0.0647 g, 0.056 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3x), tuzlu su ile
- 25 yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.33 mL, 2.22 mmol) ve akabinde

TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (3.9 mL, 3.9 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir.

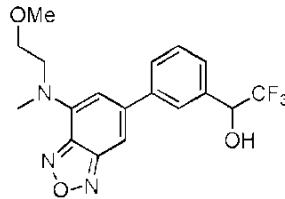
- 5 Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.3097 g (%74 verim, 4 adım) **TRV-1381** vermek üzere kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (s, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H),
10 7.57-7.51 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.14 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.70 (br s, 1H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H).

TRV-1382



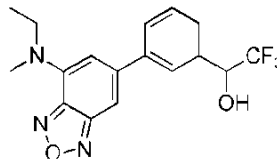
- 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3340 g, 1.2 mmol), dietilamin (0.13 mL, 1.2 mmol), NMP (2 mL) ve DIPEA (0.21 mL, 1.2 mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O, 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz), H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2338 g, 1.56 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.8 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.7 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde
25 Pd(PPh₃)₄ (0.0693 g, 0.06 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri

özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.35 mL, 2.4 mmol) ve akabinde
 5 TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.2 mL, 4.2 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen
 10 organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.2184 g (%50 verim, 4 adım) **TRV-1382** vermek üzere kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.11 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.13 (q, J = 6.5
 15 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 2.76 (br s, 1H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

TRV-1383

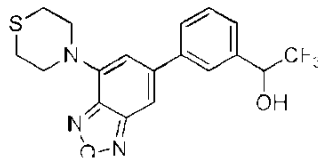
4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3322 g, 1.2 mmol), (2-metoksietil)metilamin (0.13 mL, 1.2 mmol), NMP (2 mL) ve DIPEA (0.21 mL, 1.2
 20 mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O, 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz), H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2338 g, 1.56
 25 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2MNa₂CO₃ (1.8 mL, aköz solüsyon), DME (2.7 mL) ile birlikte

eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0693 g, 0.06 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C 'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman 5 akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H_2O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF_3TMS (0.35 mL, 2.4 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su 10 uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C 'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.2 mL, 4.2 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H_2O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur 15 (Na_2SO_4), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.2514 g (%55 verim, 4 adım) **TRV-1383** vermek üzere kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.75 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 20 2.78 (br s, 1H).

TRV-1384

4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3327 g, 1.2 mmol), *N*-metiletanamin (0.10 mL, 1.2 mmol), NMP (2 mL) ve DIPEA (0.21 mL, 1.2 mmol), bir tüp içinde 25 kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C 'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde

- H₂O, 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz), H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2338 g, 1.56 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir.
- 5 2M Na₂CO₃ (1.8 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.7 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (0.0693 g, 0.06 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri
- 10 özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.35 mL, 2.4 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su
- 15 uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.2 mL, 4.2 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur
- 20 (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.2528 g (%60 verim, 4 adım) **TRV-1384** vermek üzere kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.78 (br s, 1H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz,
- 25 3H).

TRV-1385

4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3373 g, 1.2 mmol), tiyomorfolin (0.12 mL, 1.2 mmol), NMP (2 mL) ve DIPEA (0.21 mL, 1.2 mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması

5 akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O, 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz), H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2338 g, 1.56 mmol), bir tüpün içine

10 kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.8 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.7 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (0.0693 g, 0.06 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve

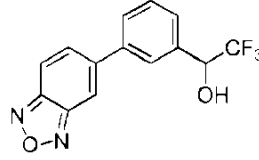
15 EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.35 mL, 2.4 mmol) ve akabinde

20 TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.2 mL, 4.2 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen

25 organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1863 g (%39 verim, 4 adım) **TRV-1385** vermek üzere kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.34 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.14 (q, J = 6.5

30 Hz, 1H), 4.06 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 2.76 (br s, 1H).

TRV-1386

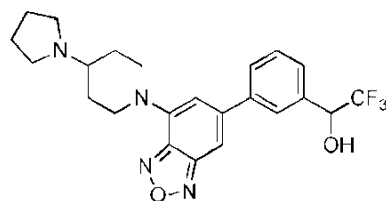


4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (8.9 g, 32.0 mmol) ve 3-
 5 formilbenzenboronik asit (5.037 g, 33.6 mmol), bir balona yüklenmiştir. Balon
 boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃(48 mL, *aköz
 solüsyon*), DME (72 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 15 dakika boyunca
 gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (1.85 g, 1.6 mmol)
 eklenmiştir. Balon, 4 saat boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına
 10 soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar
 ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik
 ekstraktlar akabinde H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur
 (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve istenen ürün, reakte edilmemiş başlangıç materyali,
 yanlış regioizomer ve *bis*-birleşik ürünün karışımı olan 13.3 g sarı bir katı vermek
 15 üzere konsantre edilmiştir. Ham materyalin kromatografi (%0,5,10,15, 20 EtOAc /
 hekzan gradyan elüsyonu) ile saflaştırılması, 1.9412 g (%20 verim) 3-(7-
 bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzaldehit sağlamıştır. Bu materyal (1.7903
 g, 5.91 mmol) akabinde THF (12 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde
 soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (1.75 mL, 11.8 mmol) ve akabinde TBAF
 20 (0.6 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su
 uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye
 yeniden soğutulmuştur ve TBAF (22 mL, 22 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece
 boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir.
 Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen
 25 organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur
 (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal, THF (15 mL)
 içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. NaH (0.2836 g, 7.09 mmol) parçalar

halinde eklenmiştir ve reaksiyon, oda sıcaklığına ısıtılmadan ve 30 dakika daha karıştırılmadan önce 0°C’de 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde yeniden soğutulmuştur ve TBSCl (1.336 g, 8.87 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece boyunca argon altında karıştırılmıştır. 0°C’ye soğutulmuştur ve doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi katı olarak 1.2744 g (%44 verim, 3 adım) karşılık gelen silil eter vermek üzere kromatografi (%5 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu materyal (0.2732 g, 0.56 mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C’ye soğutulmuştur. *n*BuLi (0.31 mL, siklohekzan içinde 2.0 M solüsyonu, 0.62 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve solüsyon, doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmeden önce 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal, THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C’ye soğutulmuştur. TBAF (1.2 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon, tuzlu su ile söndürülmüştür. Karışım akabinde su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, kromatografi ile saflaştırılmıştır

25

TRV-1387

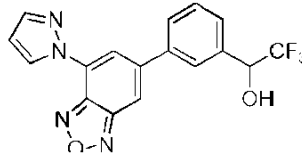


4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3832 g, 1.38 mmol), 4-(pirolidin-1-il)piperidin (0.2127 g, 1.38 mmol), NMP (2 mL) ve DIPEA (0.24 mL, 1.38 mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2698 g, 1.8 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (2.1 mL, *aköz solüsyon*), DME (3.1 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (0.0797 g, 0.069 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,8 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.41 mL, 2.76 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.8 mL, 4.8 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1349 g (%22 verim, 4 adım) **TRV-1387** vermek üzere kromatografi (%10 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.08 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.84 (br s, 4H), 1.77-1.66 (m, 3H); ¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 10 Hz,

1H), 7.59 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.20 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 10 Hz, 2H), 2.52 (s, 4H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.00 (d, J = 10 Hz, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.63-1.56 (m, 2H).

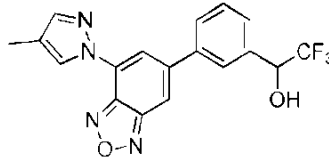
5

TRV-1388



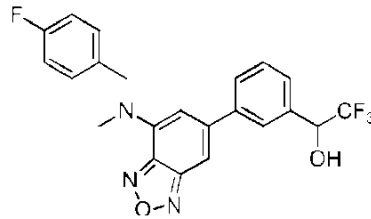
-78°C'de THF içinde bir 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3106 g, 1.12 mmol) ve pirazol (0.0837 g, 1.23 mmol) solüsyonuna damlatılarak NaHMDS (1.2 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. Solüsyon, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Solüsyon akabinde bir gece boyunca 50°C'ye ısıtılmadan önce 5 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde reaksiyon, doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmüştür ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2189 g, 1.46 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃(1.7 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.5 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (0.0647 g, 0.056 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.33 mL, 2.24 mmol) ve akabinde

- TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (3.9 mL, 3.9 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir.
- 5 Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0342 g (%8.5 verim, 4 adım) **TRV-1388** vermek üzere kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84-7.83 (m, 3H), 7.76 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 6.62-6.61 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 3.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H).
- 10

TRV-1389

- 15 -78°C'de THF içinde bir 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3457 g, 1.24 mmol) ve 4-metilpirazol (0.11 mL, 1.37 mmol) solüsyonuna damlatılarak NaHMDS (1.3 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. Solüsyon, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Solüsyon akabinde bir gece boyunca 50°C'ye ısıtılmadan önce 5 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde reaksiyon, doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmüştür ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2413 g, 1.61 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃(1.9 mL, *aköz solüsyon*), DME (2.8 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir
- 20
- 25

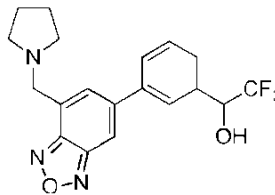
seferde Pd(PPh₃)₄ (0.0716 g, 0.062 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (2,5 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.37 mL, 2.48 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.3 mL, 4.3 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0365 g (%7.9 verim, 4 adım) **TRV-1389** vermek üzere kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 5.16-5.14 (m, 1H), 3.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

TRV-1390

20

4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3688 g, 1.33 mmol), 4-floro-*N*-metilbenzilamin (0.18 mL, 1.39 mmol), NMP (3 mL) ve DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen

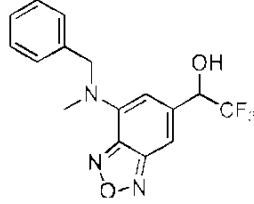
organik ekstraktlar akabinde H₂O, 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz), H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve 6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin vermek üzere konsantre edilmiştir. Ham anilin ve 3-formilbenzenboronik asit (0.2593 g, 1.73 mmol), bir tüpün içine kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (2.0 mL, *aköz solüsyon*), DME (3.0 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (0.0768 g, 0.066 mmol) eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde THF (4,0 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.39 mL, 2.66 mmol) ve akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (4.7 mL, 4.7 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendi ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.2675 g (%47 verim, 4 adım) **TRV-1390** vermek üzere kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC₃) δ = 7.70 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.12-5.10 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.71 (s, 1H).

TRV-1391

4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (8.9 g, 32.0 mmol) ve 3-formilbenzenboronik asit (5.037 g, 33.6 mmol), bir balona yüklenmiştir. Balon boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃(48 mL, *aköz* solüsyon), DME (72 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyon, 15 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde bir seferde Pd(PPh₃)₄ (1.85 g, 1.6 mmol) eklenmiştir. Balon, 4 saat boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve istenen ürün, reakte edilmemiş başlangıç materyali, yanlış regioizomer ve *bis*-birleşik ürünün karışımı olan 13.3 g sarı bir katı vermek üzere konsantre edilmiştir. Ham materyalin kromatografi (%0,5,10,15, 20 EtOAc / hekzan gradyan elüsyonu) ile saflaştırılması, 1.9412 g (%20 verim) 3-(7-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzaldehit sağlamıştır. Bu materyal (1.7903 g, 5.91 mmol) akabinde THF (12 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (1.75 mL, 11.8 mmol) ve akabinde TBAF (0.6 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (22 mL, 22 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu ham materyal, THF (15 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. NaH (0.2836 g, 7.09 mmol) parçalar halinde eklenmiştir ve reaksiyon, oda sıcaklığına ısıtılmadan ve 30 dakika daha karıştırılmadan önce 0°C'de 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde yeniden soğutulmuştur ve TBSCl (1.336 g, 8.87 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece boyunca argon altında karıştırılmıştır. 0°C'ye soğutulmuştur ve doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik

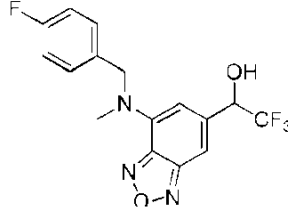
- ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 1.2744 g (%44 verim, 3 adım) kahverengi katı vermek üzere kromatografi (%5 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu katı (0.2647 g, 0.543 mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür
- 5 ve -78°C'ye soğutulmuştur. nBuLi (0.30 mL, siklohekzan içinde 2.0 M solüsyonu, 0.60 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve solüsyon, DMF (0.050 mL, 0.652 mmol) eklenmeden önce 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım yavaş bir şekilde oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmüştür. Bu karışım, EtOAc ile özütlenmiştir.
- 10 Kombine edilen ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham aldehit vermek üzere konsantre edilmiştir. Aldehit, 0.0913 g (%39 verim) vermek üzere flaş kromatografi (%10 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu aldehit akabinde DCM (1 mL) içinde çözünmüştür ve pirolidin (0.026 mL, 0.313 mmol) eklenmiştir. Bu karışıma akabinde iyice karıştırılarak
- 15 NaHB(OAc)₃ (0.0886 g, 0.418 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon, doymuş NaHCO₃ (aköz) ile söndürülmüştür ve DCM ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu materyal akabinde THF (2 mL) içinde yeniden çözünmüştür ve 0°C'ye
- 20 soğutulmuştur. TBAF (0.42 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir ve karışım, argon altında bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon tuzlu su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄) filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0181 g (%23 verim) **TRV-1391** vermek üzere flaş kromatografi
- 25 (%5 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.84 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 5.15 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.69 (s, 4H), 1.86-1.84 (m, 4H).

TRV-1392



- N-benzil-6-bromo-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (0.3720 g, 1.17 mmol), argon altında THF (6 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye eklenmiştir. nBuLi (0.65 mL, sikloheksan içinde 2.0 M solüsyonu), koyu kırmızı bir solüsyon oluşturacak şekilde damlatılarak eklenmiştir. Bu karışım, -78°C'de 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde DMF (0.11 mL, 1.4 mmol) hızlı bir şekilde eklenmiştir. Karışım, yavaşça oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmüştür. Bu karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham aldehit vermek üzere konsantre edilmiştir. Aldehit, 0.1737 g (%56 verim) aldehit **4** vermek üzere flaş kromatografi (%10 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu materyal (0.1737 g, 0.546 mmol) akabinde THF (2,0 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.16 mL, 1.09 mmol) ve akabinde TBAF (0.06 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (2.0 mL, 2.0 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1094 g (%60 verim) **TRV-1392** vermek üzere kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.38-7.35 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.05 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.79 (br s, 1 H).

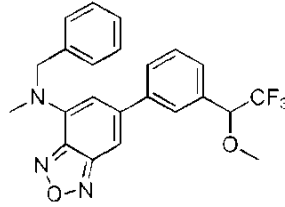
TRV-1397



5

6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (0.3753 g, 1.12 mmol), THF (6 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C 'ye soğutulmuştur. nBuLi (0.62 mL, sikloheksan içinde 2.0 M solüsyonu, 1.23 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve solüsyon, DMF (0.10 mL, 1.34 mmol) eklenmeden önce 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, -78°C 'de argon altında karıştırılmıştır. 3 saat sonra doymuş NH_4Cl (aköz) eklenmiştir ve akabinde karışım oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Bu karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve ham aldehit vermek üzere konsantre edilmiştir. Aldehit, 0.1846 g (%58 verim) vermek üzere flaş kromatografi (%10 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu materyal (0.1846 g, 0.647 mmol) akabinde THF (3 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF_3TMS (0.19 mL, 1.3 mmol) ve akabinde TBAF (0.06 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C 'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (2.3 mL, 2.26 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, H_2O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu materyal, kırmızı yağ olarak 0.0794 g (%34 verim) **TRV-1397** vermek üzere kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.26 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.02 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.67 (br s, 1H).

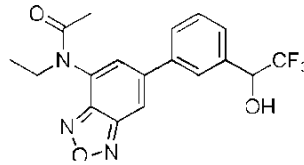
TRV-1398



5 **TRV-1378** (83 mg, 0.2 mmol), THF (2 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C’de THF (1 mL) içinde karıştırılarak bir NaH (50 mg) süspansiyonuna damlatılarak eklenmiştir. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve oda sıcaklığında su banyosu ile değiştirilmiştir. 5 dakika sonra reaksiyon, 0°C’ye geri soğutulmuştur ve MeI (100 µL, 0.8 mmol) eklenmiştir. Soğuk banyo yerine bırakılmıştır ve reaksiyon, bir gece boyunca oda sıcaklığına getirilmiştir. Standart

10 bir çalışma ve flaş kromatografi (9:1 Hekz/EtOAc) takip edilerek ürün, turuncu bir katı (54 mg, %63 verim) olarak izole edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.68 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.61 (q, J = 7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).

TRV-1399

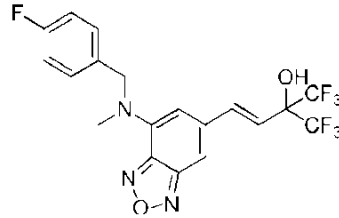


15

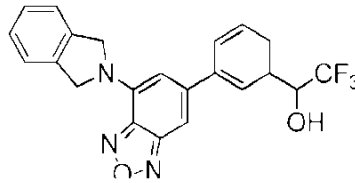
4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.9837 g, 3.53 mmol), etilamin (0.29 mL, 3.53 mmol), NMP (5 mL) ve DIPEA (0.61 mL, 3.53 mmol), bir tüp içinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 60°C’ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz

20 katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O, 1 N HCl (aköz), doymuş NaHCO₃ (aköz), H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.3952 g (%46 verim) vermek üzere kromatografi (%3 EtOAc / hekzan)

- ile saflaştırılmıştır. Bu materyal (0.1298 g, 0.54 mmol), Ac₂O (5 mL) içinde çözünmüştür ve 48 saat boyunca 140°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde materyal, %98 verimde **4** sağlamak üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal (0.1499 g, 0.52 mmol), 3-formilbenzenboronik asit (0.1013 g, 0.676 mmol) ile birlikte bir tüpe eklenmiştir ve tüp temizlenmiştir ve argon (3 kere) ile boşaltılmıştır. Na₂CO₃ (1.6 mL, 3.12 mmol, 2 M aköz solüsyon) ve DME (2.3 mL) eklenmiştir ve solüsyon, 10 dakika boyunca gazından arındırılmıştır. Son olarak Pd(PPh₃)₄ (0.030 g, 0.026 mmol) eklenmiştir, tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc (3x) ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, H₂O (4x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham aldehit **6** vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu aldehit akabinde THF (3 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (0.08 mL, 0.52 mmol) ve akabinde TBAF (0.05 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buzlu su uzaklaştırılmıştır ve karışım 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve TBAF (1.3 mL, 1.3 mmol) eklenmiştir, karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir.
- Kombine edilen organik ekstraktlar, H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Bu materyal, sarı katı olarak 0.0327 g (%17 verim, 3 adım üzerinde) **TRV-1399** vermek üzere kromatografi (%40 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 3.97 (q, J = 10 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.02 (br s, 3H), 1.21 (t, J = 10 Hz, 3H).

TRV-1400

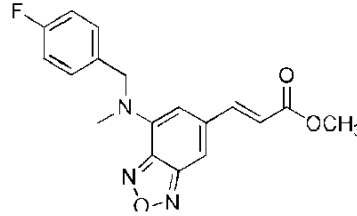
CsF (0.0052 g, 0.034 mmol), oda sıcaklığında THF (3 mL) içinde bir **TRV-**
 5 **1402**(0.1162 g, 0.34 mmol) ve CF₃TMS (0.10 mL, 0.68 mmol) karışımına eklenmiştir. Bu solüsyon, başlangıç materyalinin %100 dönüşümü elde edilene kadar karıştırılmıştır ve akabinde TBAF (1.2 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir, bu 16 saat daha karıştırılmıştır. Reaksiyon, tuzlu su ile söndürülmüştür ve EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc
 10 ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, turuncu katı olarak 0.020 g (%13 verim) **TRV-1400** vermek üzere %10 EtOAc / hekzan kolon ve akabinde tekrar %5 EtOAc / hekzan kolonu ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.24-7.21 (m, 2H), 7.17 (d, J =
 15 15 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.23 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.30 (br s, 1H), 3.17 (s, 3H).

TRV-1401

4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-
 20 klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (372 mg, 1.6 mmol) solüsyonuna izoindolin (238 mg, 2 mmol) ve trietilamin (400 µL, 2.9 mmol) eklenmiştir. Bir kapak sıkı bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C'de bir gece boyunca ısıtılmıştır.

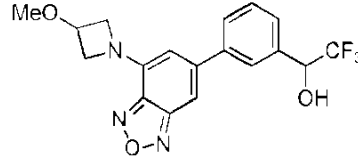
Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M HCl (3 × 20 mL) ve tuzlu su (1 × 20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 208 mg (%41 verim) 6-bromo-4-(isoindolin-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol vermek üzere flaş kolon kromatografi (9:1 Hekz / EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.14 (s, 4H). Yukarıda bahsedilen materyalin bir solüsyonuna DME (4 mL) / Na₂CO₃ (0.9 mL) içinde (200 mg, 0.6 mmol), 3-formil-fenilboronik asit (134 mg, 0.9 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (35 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3 × 20 mL) ile özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, SiO₂ (2 g) ile kaynaştırılmıştır ve 190 mg (%92 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (2:1 DCM / Hekz) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 10.18 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.99 (dm, J = 8 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.25 (s, 4 H). Yukarıda bahsedilen karıştırılan bir materyal, (190 mg, 0.55 mmol) ve Rupert reaktifi (150 mg, 1.1 mmol) solüsyonuna 0°C'de DCM (5 mL) içinde TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, bir SiO₂ (DCM) pedinden geçirilmiştir ve akabinde flaş kolon kromatografi (2:1 DCM / Hekz) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 7 Hz, 2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.31 (s, 4H), 5.2 (m, 1H), 2.68 (s, 1H).

TRV-1402



6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (1.5615 g, 4.65 mmol), THF (45 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. nBuLi (2.6 mL, sikloheksan içinde 2.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve solüsyon, -78°C'de 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. DMF (0.54 mL, 7.0 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 3 saat boyunca -78°C'de karıştırılmıştır. Bu reaksiyon akabinde doymuş NH₄Cl(aköz) ile söndürülmüştür ve yavaşça oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Bu karışım, EtOAc ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham aldehit vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.7248 g (%55 verim) aldehit vermek üzere %10 EtOAc / hekzan kolonu ile saflaştırılmıştır. THF (5 mL) içinde bu aldehit (0.5615 g, 1.97 mmol), 0°C'de THF (20 mL) içinde karıştırılan bir NaH (0.104 g, 2.6 mmol) ve trimetil fosponoasetat (0.31 mL, 2.17 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Eklemin tamamlanması akabinde karışım, oda sıcaklığına ısıtılırken bir gece boyunca karıştırılmıştır. 0°C'ye yeniden soğutulduktan sonra reaksiyon, doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmüştür. Bu karışım akabinde EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, transizomer olarak 0.5945 g (%88 verim) **TRV-1402** vermek üzere kolon %20 EtOAc / hekzan ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.64 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.46 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.15 (s, 3H).

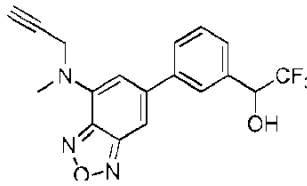
TRV-1403



4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-
5 klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (353 mg, 1.5 mmol) solüsyonuna 3-
hidroksiazetidin hidroklorür (180 mg, 1.65 mmol) ve trietilamin (635 µL, 4.5
mmol) eklenmiştir. Bir kapak sıkı bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C’de
bir gece boyunca ısıtılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M
HCl (3 × 20 mL) ve tuzlu su (1 × 20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz,
10 MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir.
Ham materyal, 264 mg (%65 verim) of 1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-
il)azetidin-3-ol vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM) ile
saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.23(s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.92
(m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.20 (d, J = 6 Hz, 1H). NMP (12 mL) içinde
15 karıştırılan bir 0°C 1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-ol (480
mg, 2 mmol) solüsyonuna MeI (1.4g, 10 mmol) akabinde NaH (200 mg, 8.5 mmol)
eklenmiştir. Yerinde soğuk banyo ile reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 16 saat
sonra reaksiyon dikkatli bir şekilde su ile söndürülmüştür, doymuş NH₄Cl ile
muamele edilmiştir ve EtOAc (3 × 20 mL) içinde özütlenmiştir. Kombine edilen
20 organikler, HCl (2M) akabinde tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur
ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Materyal, 46 mg (%71 verim) vermek üzere
kuru emmeli kromatografi (1:1 DCM / Hekz) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300
MHz, CDCl₃) δ = 7.22 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.92 (s, br, 1H), 4.44 (m, 3H), 4.16 (m,
2H), 3.37 (s, 3H). DME (7 mL) / Na₂CO₃(2.1 mL) içinde bir TKW-I-92 (406 mg,
25 1.43 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (322 mg, 2.1 mmol) ve
Pd(P(Ph)₃)₄ (80 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile
donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C’ye ısıtılmıştır.

Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3 × 20 mL) ile
 özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile
 kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 411 mg
 materyal vermek üzere kuru emmeli filtrasyon (DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR
 5 (500 MHz, CDCl₃) δ = 10.11 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.93 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.88
 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.56 (dd, J
 = 10 Hz / 5 Hz, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 10 Hz / 4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H).
 0°C’de DCM (13 mL) içinde karıştırılan bir TKW-I-93 (411mg, 1.33 mmol) ve
 Rupert reaktifi (378 mg, 2.7 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2
 10 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır
 ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF’ın fazlası eklenmiştir
 ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile
 yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre
 edilmiştir. Ham materyal, 477 mg (%94 verim) vermek üzere flaş kolon
 15 kromatografi (DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.72 (s,
 geniş, 1H), 7.65 (dt, J = 7 Hz / 2 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.17 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.06
 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.18 (dm, J = 10 Hz, 2H), 3.38
 (s, 3H).

TRV-1404



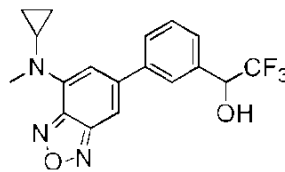
20

4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-
 klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (355 mg, 1.52 mmol) solüsyonuna N-metil
 propargilamin (92 mg, 1.67 mmol) ve trietilamin (635 µL, 4.5 mmol) eklenmiştir.
 25 Bir kapak sıkı bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C’de bir gece boyunca
 ısıtılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M HCl (3 × 20 mL) ve
 tuzlu su (1 × 20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz, MgSO₄ ile

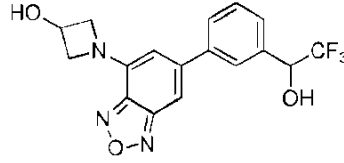
kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. SM'nin uçucu yapısı nedeniyle ham materyal sadece %50 dönüştürülmüştür. Karışım, tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.03 (s, 1H, SM), 7.55 (s, 1H, SM), 7.41 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.27 (s, 1H). DME (3 mL) / Na₂CO₃(1.0 mL) içinde bir TKW-I-81 (180 mg, 0.7 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (152 mg, 1.0 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (40 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3 × 20 mL) ile 5 10 15 20 25

özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 58 mg materyal vermek üzere flaş kolon kromatografi (9:1 Hekz / EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 10.12 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.99 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.96 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.28 (s, 1H). 0°C'de DCM (10 mL) içinde karıştırılan bir TKW-I-87 (277 mg, 0.94 mmol) ve Rupert reaktifi (400 mg, 2.8 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %50-80) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.68 (d, J = 2 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.69 (d, J = 4Hz, 1H), 2.29 (t, J = 2 Hz, 1H).

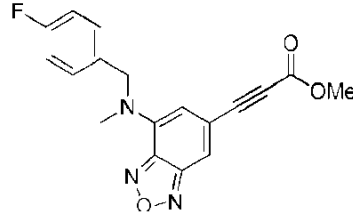
TRV-1405



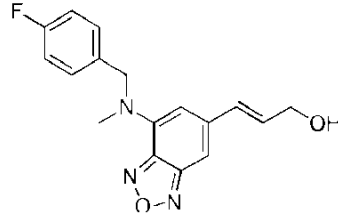
4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (388 mg, 1.66 mmol) solüsyonuna siklopropilamin (104 mg, 1.83 mmol) ve trietilamin (694 µL, 4.9 mmol) eklenmiştir. Bir kapak sıkı
5 bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C'de bir gece boyunca ısıtılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M HCl (3 × 20 mL) ve tuzlu su (1 × 20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 264 mg (%65 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR
10 (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.32 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.46 (s, geniş, 1H), 2.65 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). DME (3 mL) / Na₂CO₃(1.0 mL) içinde bir TKW-I-88 (214 mg, 0.8 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (240 mg, 1.6 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (40 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır.
15 Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3 × 20 mL) ile özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, SiO₂ (3 g) ile kaynaştırılmıştır ve 100 mg (%42 verim) materyal vermek üzere flaş kolon kromatografi (9:1 Hekz / EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
20 δ = 10.13 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). 0°C'de DCM (10 mL) içinde karıştırılan bir TKW-I-91 (277 mg, 0.94 mmol) ve Rupert reaktifi (400 mg, 2.8 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda
25 sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 100 mg (%80 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %10-15 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (s, 1H),
30 7.68 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.82 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).

TRV-1406

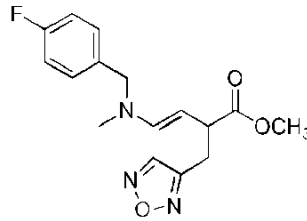
DME (6 mL) / Na₂CO₃(1.5 mL) içinde bir 1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-ol (260 mg, 0.9 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (225 mg, 0.9 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (45 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3 × 20 mL) ile özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve 277mg vermek üzere in vacuo olarak konsantre edilmiştir.. Ham materyal, TLC tarafından tek bir spottur ve tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (dm, J = 7 Hz, 1H), 7.93 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.19 (2H), 2.28 (m, 1H). 0°C'de DCM (10 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (277 mg, 0.94 mmol) ve Rupert reaktifi (400 mg, 2.8 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 147 mg (%42 verim) **TRV-1406** vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %40 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 (s, 1H), 7.69 (dt, J = 7 Hz, 2 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.16 (q, J = 6 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 10 Hz / 6 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 10 Hz / 6 Hz, 2H), 2.71 (s, geniş, 1H), 2.22 (s, geniş, 1H).

TRV-1408

- 6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (0.2959 g, 0.88 mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. nBuLi (0.51 mL, 1.01 mmol, sikloheksan içinde 2.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve solüsyon, -78°C'de 20 dakika boyunca karıştırılmıştır. I₂ (1.3 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir ve solüsyon bir gece boyunca 0°C'ye yavaşça ısıtılmıştır. Reaksiyon, doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmüştür, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1381 g (%41 verim, %89 c.p.) of aril iyodür **8** sağlamak üzere %3 EtOAc / hekzan kolonu ile saflaştırılmıştır. Aril iyodür (0.1332 g, 0.348 mmol) ve metil propiolat (0.12 mL, 1.39 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0122 g, 0.0174 mmol), CuI (0.0066 g, 0.0348 mmol) ve K₂CO₃ (0.0962 g, 0.696 mmol) eklenmiştir. Tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 65°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0154 g (%13 verim) **TRV-1408** vermek üzere kromatografi (%10 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.42 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (s, 3H).

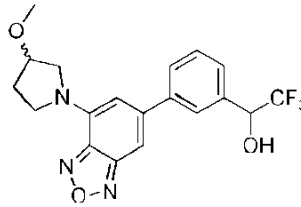
TRV-1409

- 78°C’de DCM (10 mL) içinde karıştırılmış bir **TRV-1402** (0.5283 g, 1.55 mmol)
- 5 solüsyonuna damlatılarak DIBAL (3.6 mL, hekzan içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon, -40°C’ye ısıtılmıştır ve başlangıç materyali tamamen tüketilene kadar argon altında karıştırılmıştır. Doymuş bir Rochelle tuzu solüsyonu ile söndürülmüştür ve 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Bu karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik
- 10 katmanlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham yağ, turuncu bir yağ olarak 0.3740 g (%77 verim) **TRV-1409** sağlamak üzere %50 EtOAc / hekzan kolon ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.64 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.44 (dt, J = 15, 5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H),
- 15 5.06 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 5 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H).

TRV-1410

- 6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (0.1444 g, 0.43 mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C’ye soğutulmuştur. nBuLi (0.23 mL, 0.45 mmol, 2.0 M siklohekzan solüsyonu damlatılarak eklenmiştir ve karışım, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Metil kloroformat (0.050 mL, 0.65
- 20

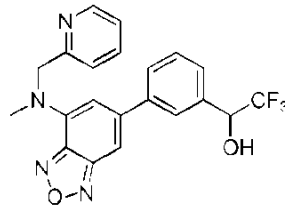
mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, oda sıcaklığına yavaşça ısıtılmıştır. 0°C'ye yeniden soğutulduktan sonra reaksiyon, doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmüştür. Bu karışım akabinde EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0234 g (%17 verim) **TRV-1410** vermek üzere kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.88 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.17 (s, 3H).

TRV-1411

10

4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (396 mg, 1.7 mmol) solüsyonuna 3-hidroksipirolidin hidroklorür (230 mg, 1.83 mmol) ve trietilamin (710 µL, 5.1 mmol) eklenmiştir. Bir kapak sıkı bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C'de bir gece boyunca ısıtılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M HCl (3 × 20 mL) ve tuzlu su (1 × 20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham anilin, tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır. NMP (10 mL) içinde 0°C anilin (480 mg, 1.7 mmol) solüsyonuna MeI (1.06 mL mg, 17 mmol) akabinde NaH (200 mg, 8.5 mmol) eklenmiştir. Yerinde soğuk banyo ile reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 16 saat sonra reaksiyon dikkatli bir şekilde su ile söndürülmüştür, doymuş NH₄Cl ile muamele edilmiştir ve EtOAc (3 × 20 mL) içinde özütlenmiştir. Kombine edilen organikler, HCl (2M) akabinde tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Elde edilen materyal tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır. DME (8 mL) / Na₂CO₃ (2.5 mL) içinde yukarıda eter (1.7 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (382 mg,

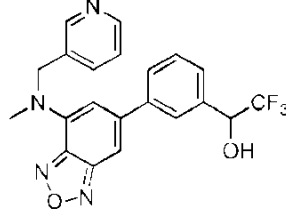
2.6 mmol) ve $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$ (80 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C 'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3×20 mL) ile özütlenecek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 415 mg materyal vermek üzere flaş kromatografi (4:1 Hekz / EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 10.11 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.17 (m, 2H). 0°C 'de DCM (10 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (415mg, 1.33 mmol) ve Rupert reaktifi (365 μL , 2.6 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH_4Cl , tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, iki kiral merkez nedeniyle diastereomerlerin 1:1:1:1 karışımı olan 240 mg (%48 verim) **TRV-1411** vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %10-30 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.90 (s, 1H), 7.82 (dm, J = 7 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 2.15 (m, 2H).

TRV-1412

4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (355 mg, 1.52 mmol) solüsyonuna N-metil-N-(2-piridinilmetil)amin (204 mg, 1.67 mmol) ve trietilamin (400 μL , 2.9 mmol) eklenmiştir. Bir kapak sıkı bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C 'de bir gece

boyunca ısıtılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M HCl (3 × 20 mL) ve tuzlu su (1 × 20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 293 mg (%60 verim) anilin vermek üzere flaş kolon kromatografi (4:1 Hekz / EtOAc) ile saflaştırılmıştır. DME (5 mL) / Na₂CO₃ (1.4 mL) içinde bu anilin (293 mg, 0.91 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (202 mg, 1.4 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (50 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3 × 20 mL) ile 5
10
15
20
25
özümlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, SiO₂ (3 g) ile kaynaştırılmıştır ve 280 mg aldehit vermek üzere flaş kolon kromatografi (4:1 Hekz / EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 10.01 (s, 1H), 8.60 (dm, J = 4 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7 Hz / 2 Hz, 1H), 7.87 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.37 (s, 3H). 0°C'de DCM (10 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (280mg, 0.81 mmol) ve Rupert reaktifi (230 mg, 1.63 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 120 mg (%35 verim) **TRV-1412** vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %10 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ = 8.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 8 Hz / 2 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.95 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.27 (m, 3H), 3.36 (s, 3H).

TRV-1413

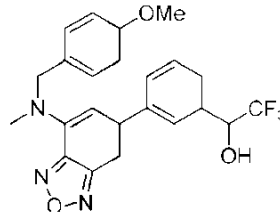


- 4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (360 mg, 1.54 mmol) solüsyonuna N-metil-N-(3-piridinilmetil)amin (207 mg, 1.69 mmol) ve trietilamin (400 µL, 2.9 mmol) eklenmiştir. Bir kapak sıkı bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C'de bir gece boyunca ısıtılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M HCl (3 × 20 mL) ve tuzlu su (1 × 20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 247 mg (%50 verim) anilin vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM içinde %5 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ = 8.50 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 5 Hz / 1 Hz, 1H), 7.64 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8 Hz / 5 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.21 (s, 3H). DME (4 mL) / Na₂CO₃ (1.1mL) içinde bir anilin (247 mg, 0.77 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (173 mg, 1.2 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (40 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3 × 20 mL) ile özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve 312 mg ham aldehit vermek üzere in vacuo olarak konsantre edilmiştir.. 0°C'de DCM (8 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (0.77 mmol) ve Rupert reaktifi (400 mg, 2.8 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, flaş kolon kromatografi (DCM içinde

%2 MeOH) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.51 (m, 2H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.14 (m, 3H), 4.24 (s, geniş, 1H), 3.19 (s, 3H).

5

TRV-1414

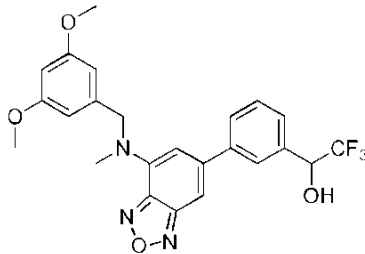


4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-
 10 klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (357 mg, 1.5 mmol) solüsyonuna 4-
 metoksibenzilamin (230 mg, 1.65 mmol) ve trietilamin (400 μL , 2.9 mmol)
 eklenmiştir. Bir kapak sıkı bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C 'de bir gece
 boyunca ısıtılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M HCl ($3 \times$
 20 mL) ve tuzlu su (1×20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz, MgSO_4
 15 ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham
 anilin, tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır. NMP (5 mL) içinde karıştırılan
 0°C anilin (220 mg, 0.6 mmol) solüsyonuna NaH (151 mg, 6.3 mmol) eklenmiştir.
 Gazın oluşumu sonlandıktan sonra MeI (446 mg, 3.1 mmol) damlatılarak
 eklenmiştir. Yerinde soğuk banyo ile reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 16 saat
 20 sonra reaksiyon dikkatli bir şekilde su ile söndürülmüştür, doymuş NH_4Cl ile
 muamele edilmiştir ve EtOAc (3×20 mL) içinde özütlenmiştir. Kombine edilen
 organikler, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak
 konsantre edilmiştir. Elde edilen anilin, tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır.
 DME (4 mL) / Na_2CO_3 (1.0 mL) içinde bir anilin (0.6 mmol) solüsyonuna 3-formil-
 25 fenilboronik asit (142 mg, 0.9 mmol) ve $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$ (45 mg) eklenmiştir. Balon
 akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece
 boyunca 115°C 'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve
 EtOAc (3×20 mL) ile özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile

yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve 220 mg ham materyal vermek üzere in vacuo olarak konsantre edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.1 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (d, J = 6 Hz, 2H), 6.4 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (s, 3H). 0°C’de DCM (6 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (220 mg, 0.59 mmol) ve Rupert reaktifi (168 mg, 1.2 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF’ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %20 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.7 (s, 1H), 7.6 (dt, J = 7 Hz, 1 Hz, 1H), 7.5 (m, 2 H), 7.19 (m, 3H), 6.8 (d, J= 8 Hz, 2 H), 6.3 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (s, 3H).

15

TRV-1415

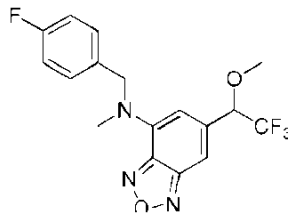


4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (345 mg, 1.5 mmol) solüsyonuna 3,5-dimetoksibenzilamin (272 mg, 1.6 mmol) ve trietilamin (600 µL, 4.3 mmol) eklenmiştir. Bir kapak sıkı bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C’de bir gece boyunca ısıtılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M HCl (3 × 20 mL) ve tuzlu su (1 × 20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır. NMP (5 mL) içinde karıştırılan 0°C anilin (1.5 mmol) solüsyonuna NaH (211 mg, 8.8 mmol) eklenmiştir. Gazın oluşumu sonlandıktan sonra MeI (570 mg, 4 mmol) damlatılarak eklenmiştir.

- Yerinde soğuk banyo ile reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 16 saat sonra reaksiyon dikkatli bir şekilde su ile söndürülmüştür, doymuş NH_4Cl ile muamele edilmiştir ve EtOAc (3×20 mL) içinde özütlenmiştir. Kombine edilen organikler, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, SiO_2 ile kaynaştırılmıştı ve 163 g materyal vermek üzere yıkanmıştır (Hekz içinde %10 EtOAc) DME (4 mL) / Na_2CO_3 (0.7 mL) içinde bir anilin (165 mg, 0.44 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (98 mg, 0.9 mmol) ve $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$ (40 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C 'ye ısıtılmıştır.
- Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3×20 mL) ile özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO_4 ile kurutulmuştur ve 277mg vermek üzere in vacuo olarak konsantre edilmiştir.. Ham materyal, tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır. 0°C 'de DCM (4 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (277 mg, 0.4 mmol) ve Rupert reaktifi (125 mg, 0.8 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'in fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH_4Cl , tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %10-20 EtOAc) ile saflaştırılan SiO_2 (3 g) ile kaynaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.7 (s, 1H), 7.6 (dt, 7 Hz, 1 Hz, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.3 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.7 (s, geniş, 1H)

TRV-1416

25

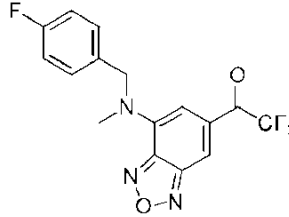


TRV-1397 (0.0768 g, 0.22 mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C 'ye

soğutulmuştur. NaH (0.0132 g, 0.33 mmol) eklenmiştir ve süspansiyon, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. İyodometan (0.03 mL, 0.44 mmol) akabinde eklenmiştir ve reaksiyon, oda sıcaklığına ısıtılırken bir gece boyunca karıştırılmıştır. Karışım akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile

5 söndürülmüştür. Karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal akabinde turuncu yağ olarak 0.0259 g (%32 verim) **TRV-1416** sağlamak üzere %10 EtOAc / hekzan kolon ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.30-7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 1H),

10 7.07-7.04 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.52 (q, J = 5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

TRV-1417

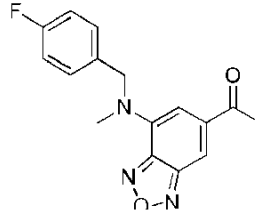
-78°C'de DCM (1 mL) içindeki bir oksalil klorür (0.032 mL, 0.37 mmol)

15 solüsyonuna DCM (1.1 mL) içinde bir DMSO (0.024 mL, 0.34 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Solüsyon 5 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde DCM (1.0 mL) içinde bir **TRV-1397** (0.1097 g, 0.31 mmol) solüsyonu eklenmiştir ve karışım 15 dakika daha karıştırılmıştır. TEA (0.22 mL, 1.55 mmol) bir parça halinde eklenmiştir, reaksiyon -78°C'de 10 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde oda

20 sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım akabinde su ve etil asetat ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham trifloroketon vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, akabinde turuncu yağ olarak 0.0356 g (%32 verim) **TRV-1417** vermek üzere flaş kromatografi (%30

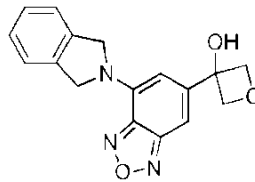
25 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.93 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

TRV-1418



- TRV-1421** (0.3511 g, 1.17 mmol), DCM (50 mL) içinde çözünmüştür ve Dess-
- 5 Martin reaktifi (1.4845 g, 3.5 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 40 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde doymuş NaHCO₃ (aköz) ve fazla Na₂S₂O₃ ile söndürülmüştür. Karışım, katılar çözünene kadar karıştırılmıştır ve akabinde DCM ile birkaç kere özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, doymuş NaHCO₃ ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir.
- 10 Ham materyal, turuncu katı olarak 0.2322 g (%66 verim) **TRV-1418** sağlamak üzere %10 EtOAc / hekzan kolon ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.74 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

TRV-1419

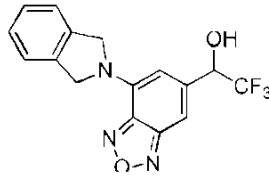


- 15
- 78°C'de THF (5 mL) içinde karıştırılan bir 6-bromo-4-(isoindolin-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (158 mg, 0.3 mmol) solüsyonuna n-BuLi (0.25 mL, 2 M) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra oksatenanon (72 mg, 1 mmol), THF (4 mL) içinde çözünmüştür. Soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon, oda sıcaklığına getirilmiştir ve TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon, seyreltik HCl ile çalıştırılmıştır ve EtOAc (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham
- 20

materyal, SiO₂ (3 g) ile kaynaştırılmıştır ve 40 mg materyal vermek üzere flaş kolon kromatografi (MeOH ile modifiye edilen DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ = 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 6.6 (s, 1H) 6.5 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.1 (s, 4H), 4.8 (m, 4H).

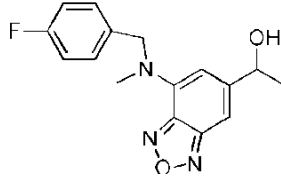
5

TRV-1470



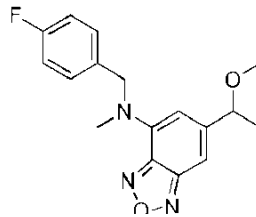
- 10 -78°C'de THF (5 mL) içinde karıştırılan bir 6-bromo-4-(isoindolin-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (98 mg, 0.3 mmol) solüsyonuna n-BuLi (0.15 mL, 2 M) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra kuru DMF (0.5 mL) eklenmiştir ve reaksiyon, MeOH akabinde HCl (4 M) ile söndürülmeden önce bir saat daha karıştırılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına
- 15 getirilmiştir, su ile seyreltilmiştir ve DCM (3 × 20 mL) içinde özütlenmiştir. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, SiO₂ (3 g) ile kaynaştırılmıştır ve 71 mg materyal vermek üzere flaş kolon kromatografi (1:1 DCM / Hekz) ile saflaştırılmıştır. 0°C'de DCM (3 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (71 mg, 0.26 mmol) ve Rupert reaktifi (74 mg, 0.52 mmol)
- 20 solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal,
- 25 flaş kolon kromatografi (DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ = 7.50 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.09 (s, 4H).

TRV-1421



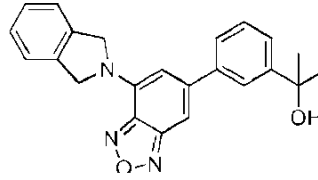
- 6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (0.8514 g, 2.53 mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. nBuLi (1.3 mL, sikloheksan içinde 2.0 M solüsyonu) damlatılarak -78°C'de eklenmiştir ve reaksiyon akabinde 15 -20 dakika boyunca karıştırılmıştır. Asetaldehit (0.21 mL, 3.8 mmol) akabinde eklenmiştir ve reaksiyon, oda sıcaklığına yavaşça ısıtılmıştır. Solüsyon 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal akabinde turuncu yağ olarak 0.5340 g (%70 verim) **TRV-1421** sağlamak üzere %40 EtOAc / hekzan kolon ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.24-7.21 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.87 (q, J = 5 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.51 (d, J = 5 Hz, 3H).

TRV-1422



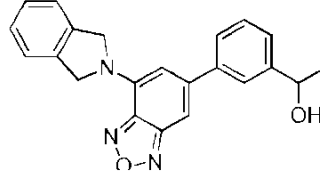
- TRV-1421** (0.1381 g, 0.458 mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. NaH (0.0275 g, 0.687 mmol) eklenmiştir ve süspansiyon, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. İyodometan (0.06 mL, 0.916 mmol) akabinde eklenmiştir ve reaksiyon, oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Solüsyon 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Karışım, EtOAc ile özütlenmiştir.

Kombine edilen organik ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal akabinde sarı yağ olarak 0.1243 g (%86 verim) **TRV-1422** sağlamak üzere %10 EtOAc / hekzan kolon ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.25-7.23 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.07 (d, J = 15 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.44 (d, J = 5 Hz, 3H).

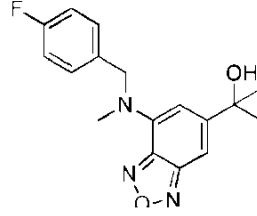
TRV-1423

DME (10 mL) / Na_2CO_3 (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-(isoindolin-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (647 mg, 2.0 mmol) solüsyonuna 3-asetil-fenilboronik asit (500 mg, 0.9 mmol) ve $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$ (90 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C 'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3 × 20 mL) ile özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, DCM içinde çözünmüştür ve diğer reaksiyonlara yönelik uygun olan 456 mg materyal vermek üzere kısa bir SiO_2 pedi ile ayrıştırılmıştır. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.3 (m, 1H), 8.0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.6 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.2 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.1 (s, 4H), 2.7 (s, 3H). 0°C 'de THF (4 mL) içinde karıştırılan keton (222 mg, 0.6 mmol) solüsyonuna MeMgBr (0.9 mL, 0.9 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve seyreltik HCl ile söndürülmüştür ve EtOAc (3 × 20 mL) içinde özütlenmiştir. Organik faz, MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, flaş kolon kromatografi (DCM) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.8 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 5H), 7.2 (s, 1H), 5.1 (s, 4H), 1.0 (s, 1H), 1.6 (s, 6H).

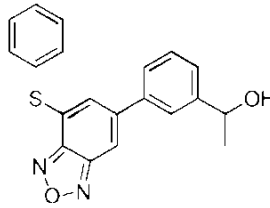
TRV-1424



- DME (10 mL) / Na₂CO₃ (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-(izoindolin-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (647 mg, 2.0 mmol) solüsyonuna 3-asetil-fenilboronik
- 5 asit (500 mg, 0.9 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (90 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3 × 20 mL) ile özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal,
- 10 DCM içinde çözünmüştür ve diğer reaksiyonlara yönelik uygun olan 456 mg materyal vermek üzere kısa bir SiO₂ pedi ile ayrıştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.3 (m, 1H), 8.0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.6 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.2 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.1 (s, 4H), 2.7 (s, 3H). 0°C'de MeOH/THF içinde içinde çözünmüş karıştırılan keton (230 mg, 0.65 mmol)
- 15 solüsyonuna NaBH₄ (80 mg, 2 mmol) eklenmiştir. Başlangıç ekzotermik reaksiyonu çökeltildiğinde soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon, oda sıcaklığına getirilmiştir. Reaksiyon 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır ve akabinde suyun üzerine dökülmüştür, 30 dakika sonra reaksiyon asitleştirilmiştir ve EtOAc (3 × 20 mL) içinde özütlenmiştir. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur
- 20 ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, flaş kolon kromatografi (DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.7 (s, 1H), 7.6 (dt, J = 10 Hz, 1 Hz), 7.5-7.3 (m, 6H), 7.1 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.2 (s, 4H), 5.0 (m, 1H), 1.9 (m, 1h), 1.5 (d, J = 6 Hz, 3H).

TRV-1425

TRV-1418 (0.1195 g, 0.399 mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. MeMgBr (0.52 mL, Bu₂O içinde 1.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon, TLC tarafından tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Solüsyon 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal akabinde yaklaşık %90 cp'de turuncu bir yağ olarak 0.0626 g (%50 verim) **TRV-1425** sağlamak üzere arka arkaya iki %30 EtOAc / hekzan kolonları ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.23-7.20 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

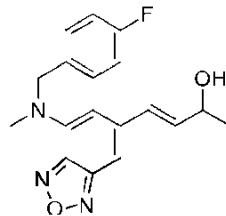
TRV-1426

15

4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4-klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (347 mg, 1.49 mmol) solüsyonuna benzentiyol (104 mg, 1.83 mmol) ve trietilamin (400 µL, 2.8 mmol) eklenmiştir. Bir kapak sıkı bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C'de bir gece boyunca ısıtılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M HCl (3 × 20 mL) ve tuzlu su (1 × 20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 264 mg (%65

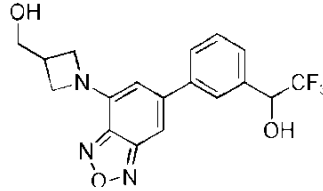
verim) vermek üzere flaş kolon kromatografisi (DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.8 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 6.7 (m, 1H). DME (6 mL) / Na₂CO₃ (1.5 mL) içinde bir tiyoeter (220 mg, 0.7 mmol) solüsyonuna 3-asetil-fenilboronik asit (185 mg, 1.1 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (75 mg) eklenmiştir. Balon 5 akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (40 mL) ile seyreltilerek ve EtOAc (3 × 20 mL) ile özütlenerek çalıştırılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, DCM ile bir SiO₂ pedinden geçirilerek saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 10 MHz, CDCl₃) δ = 8.0 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.1 (m, 1H), 2.6 (s, 3H). 0°C'de MeOH/THF içinde çözünmüş karıştırılan keton solüsyonuna NaBH₄ (80 mg, 2 mmol) eklenmiştir. Başlangıç ekzotermik reaksiyonu çöktildiğinde soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon, oda sıcaklığına getirilmiştir. Reaksiyon 1 saat boyunca oda sıcaklığında 15 karıştırılmıştır ve akabinde suyun üzerine dökülmüştür, 30 dakika sonra reaksiyon asitleştirilmiştir ve EtOAc (3 × 20 mL) içinde özütlenmiştir. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, flaş kolon kromatografisi (DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.7 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 7H), 7.1 (d, J = 1 Hz, 1H), 4.9 (m, 1H), 1.8 20 (d, J = 3 Hz, 1H), 1.5 (d, J = 6 Hz, 3H).

TRV-1427



TRV-1409 (0.2077 g, 0.663 mmol), DCM (37 mL) içinde çözünmüştür ve akabinde 25 DMP (0.8436 g, 1.99 mmol) bir parça halinde eklenmiştir. Reaksiyon 3 saat boyunca karıştırılmıştır ve akabinde doymuş NaHCO₃ (aköz) ve fazla Na₂S₂O₃ ile

söndürülmüştür. Bu karışım, bütün katılar çözüne kadar karıştırılmıştır ve akabinde DCM ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham aldehit vermek üzere konsantre edilmiştir. Flaş kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırma, 0.0556 g (%27 verim) aldehit 5 4 sağlamıştır. Bu aldehit (0.0532 g, 0.171 mmol), THF (5 mL) içinde çözülmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. MeMgBr (0.19 mL, Et₂O içinde 1.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon, TLC tarafından tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde NH₄Cl ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, 10 kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal akabinde turuncu yağ olarak 0.0262 g (%47 verim) **TRV-1427** sağlamak üzere flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.59 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 15, 5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.62 (d, J = 5 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 10 Hz, 3H).

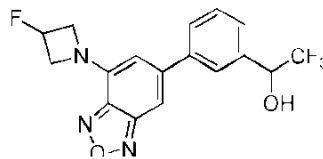
TRV-1428

15

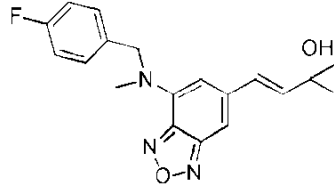
Kapatılmış bir viyal içinde 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (2.2 g, 8 mmol), (888 mg, 8.8 mmol), Et₃N (3.3 mL, 24 mmol) ve NMP (13 mL) ile kombine edilmiştir. Karışım, 2 gün boyunca 85°C'ye ısıtılmıştır. Bu sırada reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) ile seyreltilmiştir ve çözünmeyen materyal filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır. İstenen bileşik, HCl (konsantre) eklenmesiyle aköz katmana çökeltiştir ve tekrar saflaştırılmadan kullanılan 1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-karboksilik asit (1.7 g) vermek üzere vakumlu filtrasyon ile izole edilmiştir. Asit (1.5 g, 5 mmol), THF (50 mL) 20 içinde çözülmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. Buna BH₃-THF (10 mL, 10 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığına getirilmiştir. Sonraki gün reaksiyon, AcOH ile söndürülmüştür ve EtOAc içinde özütlenmiştir. Organik

katman, yıkamalar turnosol mavisi olarak kalana kadar EtOAc ile yıkanmıştır ve akabinde in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, SiO₂ ile kaynaştırılmıştır ve 800 mg (1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-il)metanol (%56 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (3:2 Hekz:EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.05 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.11 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.00 (m, 1H). Yukarıda bahsedilen DME (7 mL) / Na₂CO₃ (2.1 mL) içinde alkol (400 mg, 1.4 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (315 mg, 2.1 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (50 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar vakumlu filtrasyon ile izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 350 mg materyali vermek üzere SiO₂ (Hekz içinde %50 EtOAc) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. 0°C'de DCM (13 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (400 mg, 1.4 mmol) ve Rupert reaktifi (483 mg, 3.3 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. Bir gece boyunca karıştırma akabinde TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 150 mg (%34 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %30 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.72-7.66 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.41 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.15 (dd, 2H), 3.93 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.06 (1H), 2.82 (s, geniş), 1.63 (s, geniş).

25

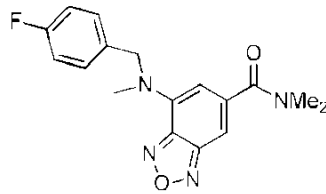
TRV-1429

- 1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-ol (574 mg, 2.1 mmol), DCM (25 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur ve DAST (421 uL, 3.2 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve soğuk banyo uzaklaştırılmıştır. Oda sıcaklığında
- 5 2 saat sonra reaksiyon 0°C'ye soğutulmuştur ve MeOH ile söndürülmüştür. Reaksiyon karışımı akabinde su ile seyreltilmiştir ve DCM ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, kurutulmuştur (MgSO₄) ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı (160 mg, %27 verim) olarak ürünü vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %50 DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500
- 10 MHz, CDCl₃) δ = 7.27 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.51 (dm, ²J_{HF} = 57 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.42 (dm, ³J_{HF} = 23Hz, 2H). DME (7 mL) / Na₂CO₃ (1.8 mL) içinde bir anilin (330 mg, 1.2 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (270 mg, 1.9 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (50 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır.
- 15 Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar vakum ile izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, SiO₂ (Hekz içinde %20 EtOAc) ile kapatılarak saflaştırılmıştır ve tekrar saflaştırılmadan kullanılmıştır. 0°C'de DCM (13 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (yaklaşık 1.0 mmol) ve Rupert reaktifi (348 mg, 2.0 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir.
- 20 Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. Bir gece boyunca karıştırma akabinde TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 300 mg (%80 verim) vermek üzere flaş kolon
- 25 kromatografi (Hekzan içinde %25 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.72 (s, 1H), 7.66 (dm, J = 10 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.53 (dm, ²J_{HF} = 56 Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.42 (ddm, J = 23 Hz / 10 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H).



TRV-1402 (0.1992 g, 0.58 mmol), THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve - 78°C'ye
 5 soğutulmuştur. MeLi (0.80 mL, Et₂O içinde 1.6 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon, bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Bu karışım, EtOAc ile üç kere özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄),
 10 filtrelenmiştir ve ham alkol vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal akabinde 0.0843 g (%43 verim) turuncu yağ vermek üzere flaş kromatografi (%30 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ = 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.61 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

15

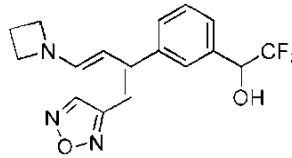
TRV-1431

6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (0.2771 g, 0.82 mmol), THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. nBuLi
 20 (0.43 mL, sikloheksan içinde 2.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve karışım, damlatılarak N,N-dimetilkarbamil klorür (0.10 mL, 1.1 mmol) eklenmeden önce 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım akabinde bir gece boyunca oda sıcaklığına getirilmiştir. Karışım akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Bu karışım, EtOAc ile üç kere özütlenmiştir.

Kombine edilen organik ekstraktlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham amid vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyalin nihai saflaştırması, 16.6 mg (%6.2 verim) turuncu yağ vermek üzere %50 EtOAc / hekzan kolonu ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ =

5 7.23-7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

TRV-1432



10

Kapatılmış bir viyal içinde 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (834 mg, 3 mmol), azetidin hidroklorür (309 mg, 3.3 mmol), Et₃N (1.25 mL, 9 mmol) ve NMP (6 mL) ile kombine edilmiştir. Karışım, 2 gün boyunca 85°C'ye ısıtılmıştır. Ham

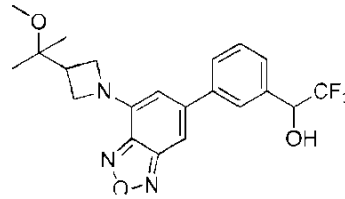
15 materyal, reaksiyon karışımı suyun (150 mL) içine dökülerek çöktürülmüştür. Ham materyal, NMR'nin başlangıç materyali ve 4-(azetidin-1-il)-6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol 2:1 karışımı olduğunu gösterdiği bir (540 mg) turuncu katı vermek üzere SiO₂ (Hekz içinde %10 EtOAc) ile kapatılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.05 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.33 (m, 4H), 2.53 (m, 2H).

20 DME (7 mL) / Na₂CO₃ (2.0 mL) içinde bir 4-(azetidin-1-il)-6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (322 mg, 1.27 mmol) solüsyonuna 3-formilfenilboronik asit (286 mg, 1.9 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (50 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 115°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve

25 ortaya çıkan katılar vakum ile izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 280 mg materyali vermek üzere SiO₂ (DCM) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. 0°C'de DCM (13 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (411mg, 1.33 mmol) ve Rupert reaktifi (378 mg, 2.7 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo

uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH_4Cl , tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 477 mg (%94 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.72 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.12 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.74 (s, br, 1H), 2.53 (p, J = 7 Hz, 2H).

TRV-1433

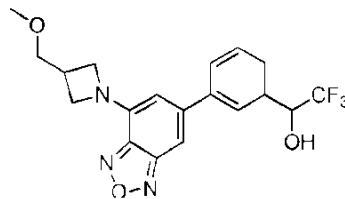


10

1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-karboksilik asit (≈ 600 mg, 2 mmol), MeOH (100 mL) içinde çözünmüştür ve H_2SO_4 (2 damla) eklenmiştir. Bir reflüks kondenser yerleştirilmiştir ve reaksiyon 24 saat boyunca hafif bir şekilde reflükse tabi tutulmuştur. Bu sırada reaksiyon, EtOAc (200 mL) ile seyreltilmiştir ve su (3×100 mL) ile özütlenmiştir. Ham materyal, SiO_2 ile kaynaştırılmıştır ve esas olarak nicel bir verim (2.08 mmol) vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM) ile saflaştırılmıştır. Ester (650 mg, 2.08 mmol), THF (20 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C 'ye soğutulmuştur. Buna MeMgBr (6 mL, 6 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir ve akabinde TLC uygulanmıştır. Reaksiyonun tamamlanmış olarak kabul edildiğinde karışım 0°C 'ye geri soğutulmuştur ve aköz NH_4Cl ile dikkatli bir şekilde söndürülmüştür. Karışım akabinde EtOAc (3×100 mL) içinde özütlenmiştir, MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, SiO_2 ile kaynaştırılmıştır ve 474 mg 2-(1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-il)propan-2-ol (%73 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %20 Aseton) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.20 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.26 (m, 4H), 2.87(m, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.26 (s, 6H). THF (10

- mL) içinde çözünen ve 0°C'ye soğutulan karıştırılan bir tersiyer alkol (223 mg, 0.71 mmol) solüsyonuna NaH (600 mg, 20 mmol) eklenmiştir. Başlangıç köpürtmesi çökeltildiğinde damlatılarak MeI (1.14 g, 8 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilmiştir. 18 saat sonra reaksiyon, 0°C'ye geri
- 5 soğutulmuştur ve NH₄Cl dikkatli bir şekilde eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde EtOAc (3 × 50 mL) içinde özütlenmiştir, tuzlu su, (1 × 50 mL) ile yıkanmıştır ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal akabinde flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %10 Aseton) ile saflaştırılmıştır. DME (4 mL) / Na₂CO₃ (2M, 0.9 mL) içinde bir eter (193 mg, 0.6 mmol) solüsyonuna 3-formil-
- 10 fenilboronik asit (133 mg, 0.9 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (40 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 110°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham aldehit, olduğu gibi kullanılan 184 mg materyali vermek üzere SiO₂ (Hekz içinde %20
- 15 EtOAc) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. 0°C'de DCM (13 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (400 mg, 1.4 mmol) ve Rupert reaktifi (483 mg, 3.3 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. Bir gece boyunca karıştırma akabinde TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile
- 20 seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 90 mg (%41 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %30 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.72 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.24 (s,
- 25 3H), 2.96 (m, 1H)

TRV-1434



NMP (10 mL) içinde çözünen ve 0°C'ye soğutulan karıştırılan bir (1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-il)metanol (427 mg, 1.58 mmol) solüsyonuna NaH (758 mg, 20 mmol) eklenmiştir. Başlangıç köpürtmesi

5 çökeltildiğinde damlatılarak MeI (2.24 g, 10 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilmiştir. 18 saat sonra reaksiyon, 0°C'ye geri soğutulmuştur ve NH₄Cl dikkatli bir şekilde eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde EtOAc (3 × 50 mL) içinde özütlenmiştir, tuzlu su, (1 × 50 mL) ile yıkanmıştır ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal akabinde flaş

10 kolon kromatografi (Hekz içinde %10 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.16 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.6 (d, J = 6 Hz 2H), 3.40 (s, 3H), 3.08 (m, 1H). DME (5 mL) / Na₂CO₃ (2M, 1.2.0 mL) içinde bir metil eter (245 mg, 0.8 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (184 mg, 1.9 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (40 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks

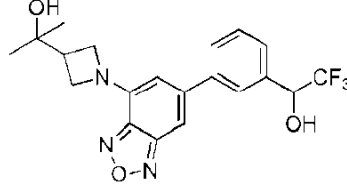
15 kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 110°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 214 mg aldehit vermek üzere SiO₂ (DCM) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 10.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (d,

20 J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.65 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.11 (m, 1H). 0°C'de DCM (13 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (214 mg, 1.33 mmol) ve Rupert reaktifi (298 mg, 2.1 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda

25 sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 150 mg (%94 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %30 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (m, 1H),

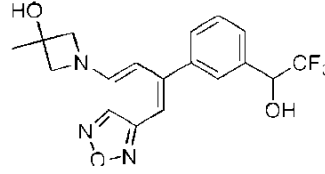
30 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.11 (m 1H), 4.38 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.64 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.09 (m, 1H).

TRV-1435



- 5 DME (5 mL) / Na₂CO₃ (2M, 1.2 mL) içinde bir 1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-karboksilik asit (250 mg, 0.8 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (181 mg, 1.2 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (50 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 110°C'ye ısıtılmıştır.
- 10 Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham aldehit, olduğu gibi kullanılan 211 mg materyali vermek üzere SiO₂ (Hekz içinde %30 EtOAc) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. 0°C'de DCM (10 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (211 mg, 0.63 mmol) ve Rupert reaktifi (266 mg, 1.88 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M
- 15 THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 70 mg (%27 verim) vermek üzere flaş
- 20 kolon kromatografi (Hekz içinde %20-40 EtOAc gradyanı) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.12 (s, br, 1H), 4.33 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.25 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.74 (d, J = 4 Hz, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.27 (s, 6H).

TRV-1436

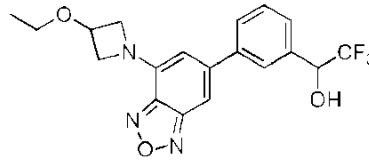


- DCM (10 mL) içinde çözünen karıştırılan bir 1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-ol (280 mg, 1.04 mmol)
- 5 solüsyonuna DCM (4 mL) içinde çözünen Dess-Martin reaktifi (571 mg, 1.3 mmol) eklenmiştir. 1 saat sonra reaksiyon bulanık hale gelmiştir ve bir çökelti oluşmuştur. Materyal, 1 M NaOH içine dökülmüştür ve TBME ile özütlenmiştir, ortaya çıkan keton olduğu gibi kullanılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.10 (s, 4H). THF (10 mL) içinde çözünen 0°C'ye soğutulmuş karıştırılan
- 10 bir keton (275 mg, 1.03 mmol) solüsyonuna MeMgBr (1M THF, 3 mL) eklenmiştir. Soğuk banyo yerine bırakılmıştır ve reaksiyon, 8 saat boyunca oda sıcaklığına getirilmiştir. Bu sırada karışım yeniden soğutulmuştur NH₄Cl_(aköz) ile söndürülmüştür ve EtOAc (3 × 20 mL) ile özütlenmiştir, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham tersiyer alkol, sarı bir katı vermek
- 15 üzere bir SiO₂ (DCM) pedinden geçirilmiştir. DME (6 mL) / Na₂CO₃ (2M, 1.5 mL) içinde bir tersiyer alkol (284 mg, 1 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (225 mg, 1.5 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (40 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 110°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar
- 20 in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 250 mg aldehit vermek üzere SiO₂ (Hekz içinde %10-30 gradyan EtOAc) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 10.11 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.30 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.19 (s, Br, 1H),
- 25 1.71 (s, 3H). 0°C'de DCM (10 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (250 mg, 0.81 mmol) ve Rupert reaktifi (344 mg, 2.4 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo

uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon, DCM ile seyreltilmiştir. Organik fazlar, doymuş NH_4Cl , tuzlu su ile yıkanmıştır, akabinde MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 185 mg (%60 verim) vermek üzere flaş

5 kolon kromatografi (Hekz içinde %20-40 EtOAc gradyanı) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.29 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 9 Hz, 2H), 2.71 (s, br, 1H), 2.10 (s, br, 1H), 1.70 (s, 3H).

TRV-1437



10

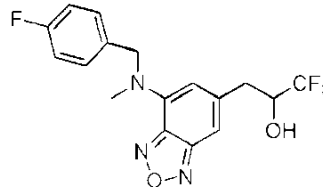
1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-ol (0.500 g, 1.85 mmol), NMP (2 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C 'ye soğutulmuştur. Akabinde parçalar halinde NaH (0.096 g, 2.4 mmol) eklenmiştir ve karıştırma işlemi, bütün köpürtme

15 durdurulana kadar devam etmiştir, bu noktada etil iyodür (0.16 mL, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde 0°C 'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş NH_4Cl (aköz) ile söndürülmüştür. Bu karışım akabinde EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (2x) tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4),

20 filtrelenmiştir ve ham etil eter vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu eter ve 3-formilfenilboronik asit (0.2908 g, 1.94 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (4.1 mL) ve 2M Na_2CO_3 (2.8 mL, 5.6 mmol) akabinde $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.1075 g, 0.093 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C 'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına

25 soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve bir yağ

vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (5.6 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.41 mL, 2.8 mmol) akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. TBAF (5.6 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, tuzlu su ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc ile özütlülmüştür. Kombine edilen organik katmanlar, su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.3755 g (%51 verim 3 adım üzerinde) **TRV-1437** vermek üzere flaş kolon kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDC13, 500 MHz) δ = 7.72 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 3H), 4.18 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 5 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 5 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 5 Hz, 3H).

TRV-1438

15

6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (2.085 g, 6.20 mmol), bir tüpe eklenmiştir, bu akabinde boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. Bu viyale akabinde Pd₂(dba)₃ (0.4542 g, 0.496 mmol) ve K₃PO₄ (4.6063 g, 21.7 mmol) eklenmeden önce dietilmalonat (1.9 mL, 12.4 mmol), P(*t*Bu)₃ (4 mL, 1.98 mmol) ve tolüen (18 mL) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir 16 saat sonra boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde soğutulmuştur ve bir Celite pedi ile filtrelenmiştir ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, 1.257 g (%58 verim) sübstitüe edilmiş malonat vermek üzere flaş kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu materyal (1.2572 g, 3.03 mmol), DMSO (30 mL) içinde çözünmüştür ve NaCl (0.3536 g, 6.05 mmol) ve H₂O (1.8 mL, 97 mmol) akabinde eklenmiştir. Bu karışım, 8 saat boyunca

25

150°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik katman akabinde H₂O (6x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham etil ester vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.7641 g (%73 verim) turuncu katı vermek üzere flaş

5 kromatografi (%10 EtOAc/ hekzan) aracılığıyla saflaştırılmıştır. Etil ester (0.5873 g, 1.71 mmol) akabinde DCM (20 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. DIBAL (4.0 mL, hekzan içinde 1.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon, 5 dakika boyunca -78°C'de karıştırılmıştır ve akabinde -30°C'ye ısıtılmıştır. 3 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra bu, metanol

10 ile söndürülmüştür ve oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Su (5 mL) ve Na₂SO₄ eklenmiştir, karışım, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde bir aldehit ve alkol karışımı vermek üzere filtrelenmiştir. Bu karışım, DCM (50 mL) içine alınmıştır ve akabinde iyice karıştırılarak DMP (0.7253 g, 1.71 mmol) eklenmiştir. 60 dakika sonra reaksiyon, doymuş aköz NaHCO₃ ve fazla Na₂S₂O₃ ile söndürülmüştür, karıştırma

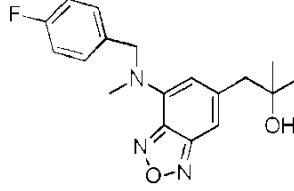
15 işlemi, bütün katılar çözünene kadar devam etmiştir. Karışım akabinde DCM ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, Na₂SO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Kalıntı akabinde 0.0726 g (%14 verim, 2 adım) aldehit 9 vermek üzere flaş kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu aldehit (0.0726 g, 0.243 mmol), THF (5 mL) içinde

20 çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.05 mL) akabinde TBAF (0.03 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Karışım, 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde TBAF (0.46 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde tuzlu su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik

25 katmanlar, su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.0349 g (%39 verim) **TRV-1438** vermek üzere flaş kolon kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDC13, 500 MHz) δ = 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 14, 2.5

30 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14, 10 Hz, 1H), 2.21 (s, 1H).

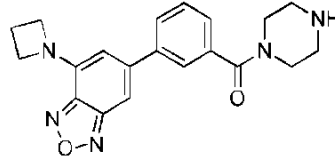
TRV-1439



6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (2.085 g, 6.20 mmol), bir tüpe eklenmiştir, bu akabinde boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile
 5 temizlenmiştir. Bu viyale akabinde $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.4542 g, 0.496 mmol) ve K_3PO_4 (4.6063 g, 21.7 mmol) eklenmeden önce dietilmalonat (1.9 mL, 12.4 mmol), $\text{P}(t\text{Bu})_3$ (4 mL, 1.98 mmol) ve tolüen (18 mL) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir 16 saat sonra boyunca 100°C 'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde soğutulmuştur ve bir Celite pedi ile filtrelenmiştir ve akabinde konsantre
 10 edilmiştir. Kalıntı, 1.257 g (%49 verim) bileşik 2 vermek üzere flaş kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu materyal (1.2572 g, 3.03 mmol), DMSO (30 mL) içinde çözünmüştür ve NaCl (0.3536 g, 6.05 mmol) ve H_2O (1.8 mL, 97 mmol) akabinde eklenmiştir. Bu karışım, 8 saat boyunca 150°C 'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, EtOAc ve su ile
 15 seyreltilmiştir. Organik katman akabinde H_2O (6x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve ham etil ester vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.7641 g (%73 verim) turuncu katı vermek üzere flaş kromatografi (%10 EtOAc/ hekzan) aracılığıyla saflaştırılmıştır. Bu materyal (0.1736 g, 0.506 mmol), THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C 'ye
 20 soğutulmuştur. MeLi (0.70 mL, Et_2O içinde 1.6 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon, yavaşça oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Akabinde 0°C 'ye yeniden soğutulmuştur ve amonyum klorür ile söndürülmüştür. Bu karışım, EtOAc ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik ekstraktlar, H_2O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve ham kalıntı vermek üzere
 25 konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0288 g (%17 verim) tersiyer alkol **TRV-1439** vermek üzere flaş kromatografi (%20 EtOAc/ hekzan) aracılığıyla saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDC13, 500 MHz) δ = 7.24-7.21 (m, 2H), 7.05-6.99 (m,

2H), 6.94 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.27 (s, 6H).

TRV-1440

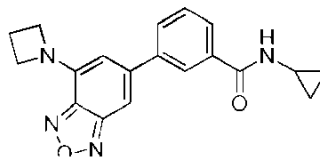


5

DME (11 mL) / Na₂CO₃ (2M, 2.8 mL) içinde bir 4-(azetidin-1-il)-6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (480 mg, 0.6 mmol) solüsyonuna 3-karboksi-fenilboronik asit (470 mg, 2.8 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (93 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece
10 boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M HCl (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham asit, olduğu gibi kullanılan 330 mg materyali vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM %1 AcOH) ile saflaştırılmıştır. NMP (2 mL) içinde çözünen bu karıştırılan asit (110 mg, 0.37 mmol) solüsyonuna DIPEA (130 µL, 0.74 mmol) ve piperazin (230 mg, 0.37 mmol) eklenmiştir. Karışımın homojen olmasından sonra HATU (140 mg, 0.37 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında 1 saat akabinde reaksiyon EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve su ile seyreltilmiştir. Ham materyal, (20 mg) %14 verim vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde % 50-100 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.34 (t, J = 7 Hz, 4H), 3.79 (s, geniş, 2H), 3.43 (s, geniş, 2H), 2.97 (s, geniş, 2H), 2.82 (s, geniş, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.53 (p, J = 7 Hz, 2H).

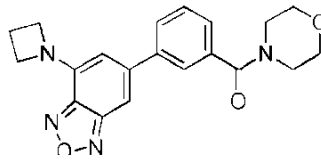
20

TRV-1441



DME (11 mL) / Na₂CO₃ (2M, 2.8 mL) içinde bir 4-(azetidin-1-il)-6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (480 mg, 0.6 mmol) solüsyonuna 3-karboksi-fenilboronik asit (470 mg, 2.8 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (93 mg) eklenmiştir. Balon
 5 akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M HCl (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 330 mg materyali vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM %1 AcOH) ile saflaştırılmıştır. NMP (2 mL) içinde çözünen bu karıştırılan
 10 asit (165 mg, 0.56 mmol) solüsyonuna DIPEA (300 µL, 1.7 mmol) ve siklopropilamin (55 mg, 0.59 mmol) eklenmiştir. Karışımın homojen olmasından sonra HATU (213 mg, 0.56 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında 1 saat akabinde reaksiyon EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve su ile seyreltilmiştir. Organik faz, asit (1 M HCl, 1 × 100 mL), baz (1M NaOH, 1 × 100
 15 mL) ile yıkanmıştır ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, (120 mg) %64 verim vermek üzere flaş kolon kromatografi (EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ = 7.91 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.33 (m, 6H), 4.07 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.45 (p, J = 7 Hz, 2 H), 2.27 (p, J = 7 Hz, 2H).

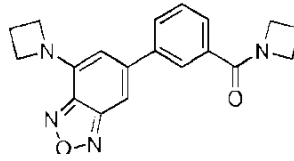
20

TRV-1442

DME (11 mL) / Na₂CO₃ (2M, 2.8 mL) içinde bir 4-(azetidin-1-il)-6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (480 mg, 0.6 mmol) solüsyonuna 3-karboksi-fenilboronik asit (470 mg, 2.8 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (93 mg) eklenmiştir. Balon
 25 akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M HCl (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal,

olduğu gibi kullanılan 330 mg materyali vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM %1 AcOH) ile saflaştırılmıştır. NMP (2 mL) içinde çözünen bu karıştırılan asit (110 mg, 0.37 mmol) solüsyonuna DIPEA (130 µL, 0.74 mmol) ve morfolin (32 µL, 0.37 mmol) eklenmiştir. Karışımın homojen olmasından sonra HATU (140 mg, 0.37 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında 1 saat akabinde reaksiyon EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve su ile seyreltilmiştir. Organik faz, asit (1 M HCl, 1 × 100 mL), baz (1M NaOH, 1 × 100 mL) ile yıkanmıştır ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, (40 mg) %29 verim vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde % 50-100 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.67 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.35 (t, J = 7 Hz, 4H), 3.81 (m, br, 4H), 3.65 (m, br, 2H), 3.49 (m, br, 2H), 2.54 (p, J = 7 Hz, 2H).

TRV-1443



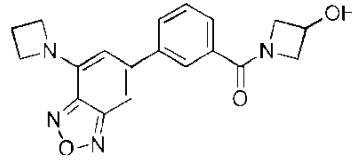
15

DME (11 mL) / Na₂CO₃ (2M, 2.8 mL) içinde bir 4-(azetidin-1-il)-6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (480 mg, 0.6 mmol) solüsyonuna 3-karboksi-fenilboronik asit (470 mg, 2.8 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (93 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M HCl (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 330 mg materyali vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM %1 AcOH) ile saflaştırılmıştır. NMP (2 mL) içinde çözünen bu karıştırılan asit (165 mg, 0.56 mmol) solüsyonuna DIPEA (300 µL, 1.7 mmol) ve azetidin hidroklorür (55 mg, 0.59 mmol) eklenmiştir. Karışımın homojen olmasından sonra HATU (213 mg, 0.56 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında 1 saat akabinde reaksiyon EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve su ile

25

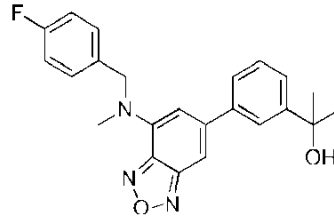
seyreltilmiştir. Organik faz, asit (1 M HCl, 1 × 100 mL), baz (1M NaOH, 1 × 100 mL) ile yıkanmıştır ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, (120 mg) %64 verim vermek üzere flaş kolon kromatografi (EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ = 7.91 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.33 (m, 6H), 4.07 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.45 (p, J = 7 Hz, 2 H), 2.27 (p, J = 7 Hz, 2H).

TRV-1444



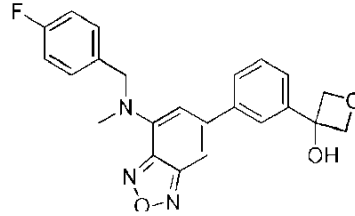
DME (11 mL) / Na₂CO₃ (2M, 2.8 mL) içinde bir 4-(azetidin-1-il)-6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (480 mg, 0.6 mmol) solüsyonuna 3-karboksi-fenilboronik asit (470 mg, 2.8 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (93 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M HCl (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 330 mg materyali vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM %1 AcOH) ile saflaştırılmıştır. NMP (2 mL) içinde çözünen bu karıştırılan asit (165 mg, 0.56 mmol) solüsyonuna DIPEA (300 µL, 1.7 mmol) ve 3-hidroksiazetidin hidroklorür (64 mg, 0.59 mmol) eklenmiştir. Karışımın homojen olmasından sonra HATU (212 mg, 0.56 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında 1 saat akabinde reaksiyon EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve su ile seyreltilmiştir. Organik faz, asit (1 M HCl, 1 × 100 mL), baz (1M NaOH, 1 × 100 mL) ile yıkanmıştır ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, (60 mg) %30 verim vermek üzere flaş kolon kromatografi (EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, , DMSO-D₆) δ = 7.89 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.50 (m 2H), 4.29 (m, 5H), 4.08 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 10 Hz, 2 Hz, 1H), 2.45 (p, J = 7 Hz, 2H).

TRV-1445



- 6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (0.3010 g, 0.895 mmol) ve 3-asetilfenilboronik asit (0.1542 g, 0.940 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. DME (2.1 mL) ve 2M Na₂CO₃ (1.4 mL, 2.69 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0518 g, 0.0448 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir.
- 10 Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Ham yağ akabinde THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. MeMgBr (1.2 mL, Bu₂O içinde 1.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon, bir gece
- 15 boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon 0°C'ye soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Bu karışım akabinde EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Yağ, 0.0841 g (%24 verim, 2 adım) **TRV-1445** vermek üzere flaş kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile
- 20 saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDC13, 500 MHz) δ = 7.75 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 3H), 7.02 (t, J = 7 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.64 (s, 6H).

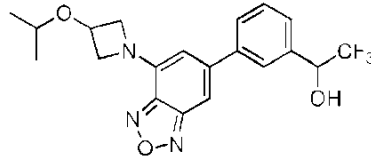
TRV-1446



- 6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (0.3207 g, 0.954 mmol) ve 3-bromofenilboronik asit (0.164 g, 1.00 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. DME (2.1 mL) ve 2M Na₂CO₃ (1.4 mL, 2.86 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0551 g, 0.0477 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir.
- 10 Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Ham yağ, 0.3037 g (%77 verim) karşılık gelen aril bromür vermek üzere flaş kromatografi (%5 EtOAc/ hekzan) aracılığıyla saflaştırılmıştır. Bu aril bromür (0.3037 g, 0.74 mmol), THF
- 15 (7.5 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. nBuLi (0.39 mL, siklohekzan içinde 2.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir. Solüsyon, bu sıcaklıkta 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde THF (1 mL) içinde oksetan-3-on (0.0692 g, 0.962 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Solüsyon akabinde karıştırılmıştır ve bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon 0°C'ye
- 20 soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Bu karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağa konsantre edilmiştir. Yağ akabinde 0.0587 g (%19 verim) TRV-1446 vermek üzere flaş kromatografi (%45 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDC13, 500
- 25 MHz) δ = 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.53 (t, J =

10 Hz, 1H), 7.25-7.24 (m, 3H), 7.02 (t, J = 10 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (s, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.62 (s, 1H).

TRV-1447

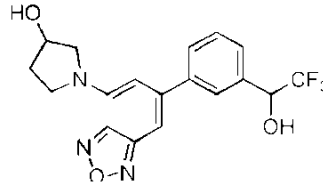


5

1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-ol (0.500 g, 1.85 mmol), NMP (2 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. Akabinde parçalar halinde NaH (0.096 g, 2.4 mmol) eklenmiştir ve karıştırma işlemi, bütün köpürtme durdurulana kadar devam etmiştir, bu noktada 2-bromopropan (0.19 mL, 2.0 mmol)

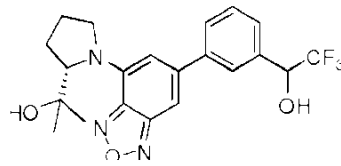
- 10 eklenmiştir. Reaksiyon, bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım akabinde yeniden 0°C'ye soğutulmuştur NaH (0.192 g, 4.8 mmol), 2-bromopropan (1.8 mL, 19 mmol) ve NaI (1 eşdeğeri) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece boyunca 50°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş NH₄Cl (aköz) ile söndürülmüştür. Bu karışım akabinde EtOAc ile özütlenmiştir.
- 15 Kombine edilen organik katmanlar, su (2x) tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham izopropil eter vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu eter (0.1942 g, 0.622 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.0979 g, 1.94 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (1.4 mL) ve 2M Na₂CO₃ (0.93 mL, 1.87 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0359 g,
- 20 0.0311 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ (0.1047 g, 0.31 mmol) akabinde THF (1.0 mL) içinde
- 25 çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.092 mL, 0.62 mmol) akabinde TBAF (0.03 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0

°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. TBAF (1.0 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, tuzlu su ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc ile özütlendirilmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, 5 kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelendirilmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.073 g (%58 verim 3 adım üzerinde) **TRV-1447** vermek üzere flaş kolon kromatografi (%20 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.13-5.12 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 3H), 4.16-4.14 (m, 2H), 10 3.70 (yedili, J = 5 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 1.21 (d, J = 5 Hz, 6H).

TRV-1448

4 dramlık viyal içinde NMP (3 mL) içinde bir 6-bromo-4- 15 klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (396 mg, 1.7 mmol) solüsyonuna 3-hidroksipirrolidin hidroklorür (230 mg, 1.83 mmol) ve trietilamin (710 µL, 5.1 mmol) eklenmiştir. Bir kapak sıkı bir şekilde oturtulmuştur ve reaksiyon 85°C'de bir gece boyunca ısıtılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (60 mL) ile seyreltilerek ve 1M HCl (3 × 20 mL) ve tuzlu su (1 × 20 mL) ile yıkanarak çalıştırılmıştır. Organik faz, 20 MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelendirilmiştir ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham anilin, tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır. DME (12 mL) / Na₂CO₃ (2M, 4.4 mL) içinde bir anilin (820 mg, 2.9 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (645 mg, 4.3 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (110 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece 25 boyunca 110°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 680 mg materyali vermek üzere SiO₂ (EtOAc) ile kapatılarak

saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 10.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.65 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.11 (m, 1H). 0°C'de DCM (20 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (680 mg, 2.2 mmol) ve
 5 Rupert reaktifi (937 mg, 6.6 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra reaksiyon in vacuo olarak konsantre edilmiştir ve balon, THF (20 mL) ile yüklenmiştir. Buna TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Korumasız bırakmanın tamamlanması
 10 akabinde EtOAc (100 mL) eklenmiştir ve reaksiyon, doymuş NH_4Cl , tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, iki kiral merkez nedeniyle diastereomerlerin 1:1:1:1 karışımı olan 380 mg (%38 verim) **TRV-1448** vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %50 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz,
 15 CDCl_3) δ = 7.73 (s, 1H), 7.66 (dt J = 7Hz, 2 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.7 (s br, 1H), 3.96 (m, 4H), 2.81 (d, J = 3 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.75 (d, J = 3 Hz, 1H).

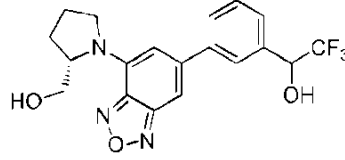
TRV-1449

20

4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3765 g, 1.35 mmol), etil pirolidin-2-karboksilat hidro klorür (0.2677 g, 1.49 mmol) ve DIPEA (0.59 mL, 3.38 mmol), argon altında NMP (1.8 mL) içinde çözünmüştür ve bir gece boyunca 100°C'de kapalı bir tüp içinde karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde,
 25 reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na_2SO_4 ile kurutulması, filtrelenmesi ve 0.1756 g (%38 verim) ham materyali vermek üzere konsantre edilmesinden önce H_2O (5×), 1 NHCl (aköz),

doymuş NaHCO_3 (aköz) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Anilin (0.4346 g, 1.28 mmol) akabinde THF (12 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C 'ye soğutulmuştur. MeMgBr (3.2 mL, Bu_2O içinde 1.0 M solüsyonu) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon, bir gece boyunca yavaşça oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon, NH_4Cl (aköz) ile
5 söndürülmüştür, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Yağ akabinde 0.1293 g (%31 verim) tersiyer alkol vermek üzere flaş kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu tersiyer alkol (0.1293 g, 0.316 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.0624 g, 0.416
10 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. DME (1.0 mL) ve 2M Na_2CO_3 (0.6 mL, 1.19 mmol) akabinde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0229 g, 0.0198 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C 'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile
15 geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (3 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C 'ye soğutulmuştur. CF_3TMS (0.12 mL, 0.792 mmol) akabinde TBAF (0.05 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0°C 'ye yeniden
20 soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. TBAF (1.4 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım, tuzlu su ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre
25 edilmiştir. Bu materyal, 0.0748 g (%45 verim 2 adım üzerinde) **TRV-1449** vermek üzere flaş kolon kromatografi (%30 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 7.73 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.92 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.77-2.21 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 3H), 1.82 (s, 1H),
30 1.31 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

TRV-1450



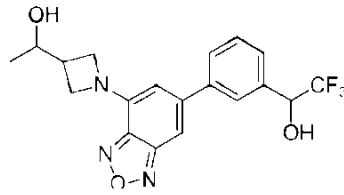
- 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (2.013 g, 7.24 mmol) ve (S)-etil pirolidin-2-
- 5 karboksilat hidroklorür tuzu (1.43 g, 7.96 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve üç döngü boyunca argon ile temizlenmiştir. NMP (10 mL) ve DIPEA (3.5 mL, 19.9 mmol) akabinde eklenmiştir ve tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 50°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri
- 10 özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Ham yağ akabinde 0.6105 g (%25 verim) anilin vermek üzere flaş kolon kromatografisi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Anilin (1.696 g, 4.9 mmol), DCM (20 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. DIBAL (12.5 mL,
- 15 hekzan içinde 1.0 M solüsyon) damlatılarak eklenmiştir ve akabinde reaksiyon, bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon, MeOH ile söndürülmüştür ve akabinde Na₂SO₄ eklenmiştir ve karışım, Celite ile filtrelenmeden önce 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Organik faz, EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik katman, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur
- 20 (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 1.294 g (%87 verim) primer alkol vermek üzere flaş kromatografisi (%30 EtOAc/ hekzan) aracılığıyla saflaştırılmıştır. Bu alkol (0.2926 g, 0.98 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.1544 g, 1.03 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. DME (2.2 mL) ve 2M Na₂CO₃ (1.5
- 25 mL, 2.94 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0566 g, 0.049 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır

ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.29 mL, 1.96 mmol) akabinde

5 TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik

10 katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.2158 g (%56 verim 2 adım,) **TRV-1450** vermek üzere flaş kolon kromatografi (%35 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 5 Hz, 1H),

15 5.29-5.25 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.58-3.57 (m, 3H), 2.12-2.11 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H).

TRV-1451

1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-karboksilik asit (1.5 g, 5

20 mmol), THF (50 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. Buna BH₃-THF (10 mL, 10 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığına getirilmiştir. Sonraki gün reaksiyon, AcOH ile söndürülmüştür ve EtOAc içinde özütlenmiştir. Organik katman, yıkamalar turnosol mavisi olarak kalana kadar EtOAc ile yıkanmıştır ve akabinde in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham

25 materyal, SiO₂ (3 g) ile kaynaştırılmıştır ve 800 mg primer alkol (%56 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (3:2 Hekz / EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.05 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.11 (t, J = 8

Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.00 (m, 1H). DCM (20 mL) içinde bu karıştırılan alkol (500 mg, 1.76 mmol) solüsyonuna Dess-Martin periodan (1.1 g, 2.64 mmol) eklenmiştir ve solüsyon, 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu sırada reaksiyon, EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve sodyum karbonat (doymuş) ile yıkanmıştır. Organik katman,

5 MgSO₄ ile kurutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, 420 mg (1.49 mmol, %84 verim) aldehit vermek üzere SiO₂ (DCM) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 9.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.47 (m, 4H), 3.7 (m, 1H). THF (10 mL) içinde 0°C’de karıştırılan bu aldehit (420 mg, 1.5 mmol) solüsyonuna metilmagnezyum bromür (1M, 1.8 mL)

10 eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 10 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 1 saat sonra reaksiyon, 0°C’ye geri soğutulmuştur ve doymuş NH₄Cl dikkatli bir şekilde eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve fazlar ayrılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre

15 edilmiştir. Ham materyal, SiO₂ (4 g) ile kaynaştırılmıştır ve 380 mg (1.27 mmol, %85 verim) sekonder alkol vermek üzere gradyan ile temizlenmiştir (DCM içinde %0-2 MeOH). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.18 (s, 1H), 5.898 (s, 1H), 4.36-4.08 (m, 5H), 2.85 (m, 1H), 1.25 (d, 3H). DME (8 mL) / Na₂CO₃ (2M, 1.9 mL) içinde bu sekonder (380 mg, 1.28 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit

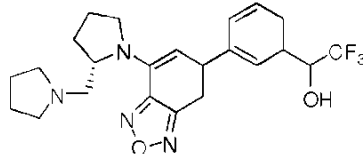
20 (286 mg, 1.9 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (70 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 85°C’ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 356 mg materyali vermek üzere SiO₂ (Hekz içinde %50 EtOAc) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 10.1 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63 (d

25 J = 7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3H). 0°C’de THF (3 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (356 mg, 1.1 mmol) ve Rupert reaktifi (488 μ L, 3.3 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2

30 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra reaksiyon in vacuo olarak

konsantre edilmiştir ve balon, THF (20 mL) ile yüklenmiştir. Buna TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Korumasız bırakmanın tamamlanması akabinde EtOAc (100 mL) eklenmiştir ve reaksiyon, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, iki kiral merkez nedeniyle diastereomerlerin 1:1:1:1 karışımı olan 100 mg (%23 verim) **TRV-1451** vermek üzere flaş kolon kromatografisi (Hekz içinde %20 - 40 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.24(m, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3H).

TRV-1452



4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (2.013 g, 7.24 mmol) ve (S)-etil pirolidin-2-karboksilat hidroklorür tuzu (1.43 g, 7.96 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve üç döngü boyunca argon ile temizlenmiştir. NMP (10 mL) ve DIPEA (3.5 mL, 19.9 mmol) akabinde eklenmiştir ve tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 50°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlülmüştür. Kombine edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Ham yağ akabinde 0.6105 g (%25 verim) anilin vermek üzere flaş kolon kromatografisi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Anilin (1.696 g, 4.9 mmol), DCM (20 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. DIBAL (12.5 mL, 25 hekzan içinde 1.0 M solüsyon) damlatılarak eklenmiştir ve akabinde reaksiyon, bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon, MeOH ile söndürülmüştür ve akabinde Na₂SO₄ eklenmiştir ve karışım, Celite ile filtrelenmeden önce 30 dakika

boyunca karıştırılmıştır. Organik faz, EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik katman, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 1.294 g (%87 verim) primer alkol vermek üzere flaş kromatografi (%30 EtOAc/ hekzan)

5 aracılığıyla saflaştırılmıştır. Primer alkol (0.9956 g, 3.34 mmol), DCM (100 mL) içinde çözünmüştür ve DMP (2.1249 g, 5.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 2 saat boyunca karıştırılmıştır ve akabinde doymuş NaHCO₃ (aköz) ile söndürülmüştür ve fazla Na₂SO₄ (8.0 g) eklenmiştir ve karışım, bütün katılar çözünene kadar karıştırılmıştır. Bu karışım akabinde DCM ile özütlenmiştir ve kombine edilen

10 organik katman kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Saflaştırma (%20 EtOAc / hekzan kolon), 0.6471 g (%65 verim) aldehit vermiştir. Bu aldehit (0.200 g, 0.675 mmol) ve pirolidin (0.06 mL, 0.743 mmol), DCM (3.1 mL) içinde çözünmüştür ve akabinde NaBH(OAc)₃ (0.2003 g, 0.945 mmol) ile muamele edilmiştir ve karışım 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Solüsyon, 0°C'ye

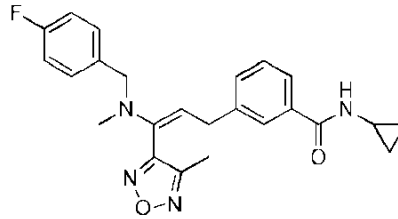
15 soğutulmuştur ve 1N NaOH ile söndürülmüştür. Bu karışım akabinde EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham amin vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu amin ve 3-formilfenilboronik asit (0.1063 g, 0.709 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. DME

20 (1.5 mL) ve 2M Na₂CO₃ (1.0 mL, 2.0 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0389 g, 0.033 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur

25 (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (3 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.20 mL, 1.35 mmol) akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır.

30 Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir.

Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.1537 g (%51 verim) **TRV-1452** vermek üzere flaş kolon kromatografisi (%5 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.76-7.74 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.11-5.05 (m, 2H), 64.65 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 12 H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 6H), 1.81 (br s, 8H).

TRV-1453

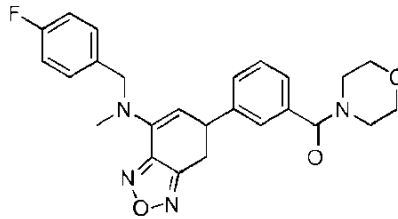
10

6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (1.00 g, 2.97 mmol) ve 3-karboksifenilboronik asit (0.5176 g, 3.12 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (8.9 mL) ve 2M Na₂CO₃ (6.0 mL, 11.9 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.1733 g, 0.15 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham materyali vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu, 1.0873 g (%97 verim, %90 kimyasal saflık) asit vermek üzere 5 % MeOH / DCM ile saflaştırılmıştır. Bir asit (0.200 g, 0.529 mmol), siklopropilamin (0.04 mL, 0.529 mmol) ve TEA (0.18 mL, 1.32 mmol) karışımı, EtOAc (6 mL) içinde karıştırılmıştır ve bir buzlu su içinde soğutulmuştur. T3P solüsyonu (0.4040 g, EtOAc içinde %50 w/w) damlatılarak eklenmiştir. Ekleme tamamlandığında reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir.

20

25

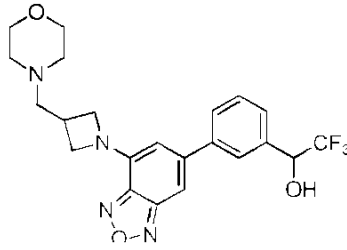
Kombine edilen organik katmanlar, su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1109 g (%50 verim) **TRV-1453** vermek üzere kromatografi (%40 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 8.01 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8, 1.6 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.94-2.92 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H).

TRV-1454

10

6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (1.00 g, 2.97 mmol) ve 3-karboksifenilboronik asit (0.5176 g, 3.12 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (8.9 mL) ve 2M Na₂CO₃ (6.0 mL, 11.9 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.1733 g, 0.15 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham materyali vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu, 1.0873 g (%97 verim, %90 kimyasal saflık) asit vermek üzere 5 % MeOH / DCM ile saflaştırılmıştır. Bir asit (0.200 g, 0.529 mmol), morfolin (0.05 mL, 0.529 mmol) ve TEA (0.18 mL, 1.32 mmol) karışımı, EtOAc (6 mL) içinde karıştırılmıştır ve bir buzlu su içinde soğutulmuştur. T3P solüsyonu (0.4040 g, EtOAc içinde %50 w/w) damlatılarak eklenmiştir. Ekleme tamamlandığında reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur

(Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1331 g (%56 verim) **TRV-1454** vermek üzere kromatografi (%65 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.67 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.02 (t, J = 10 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.81 (br s, 4H), 3.63 (br s, 2H), 3.48 (br s, 2H), 3.17 (s, 3H).

TRV-1455

10

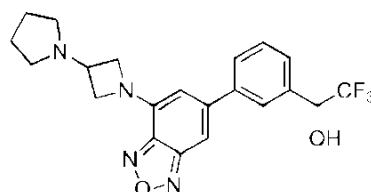
DCM (20 mL) içinde bu karıştırılan (1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-il)metanol (500 mg, 1.76 mmol) solüsyonuna Dess-Martin periodan (1.1 g, 2.64 mmol) eklenmiştir ve solüsyon, 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu sırada reaksiyon, EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve sodyum karbonat (doymuş) ile yıkanmıştır. Organik katman, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, 420 mg (1.49 mmol, %84 verim) aldehit vermek üzere SiO₂ (DCM) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 9.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.47 (m, 4H), 3.7 (m, 1H). DCM (5 mL) içinde karıştırılan bu aldehit (316 mg, 1.1 mmol) solüsyonuna morfolin (105 µL, 1.21 mmol) akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (326 mg, 1.54 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon tamamlanmış olarak (TLC ile izlenmiştir) kabul edildiğinde bu, DCM (100 mL) ile seyreltilmiştir ve su (50 mL), sodyum hidroksit (1M, 50 mL) ile yıkanmıştır akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve 406 mg amin vermek üzere in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Materyal tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.16 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H).

25

DME (7 mL) / Na_2CO_3 (2M, 1.7 mL) içinde bu amin (406 mg, 1.15 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (259 mg, 1.9 mmol) ve $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$ (60 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 85°C 'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 380 mg (1 mmol, %85 verim) aldehit vermek üzere SiO_2 (EtOAc içinde %50 Aseton) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 10.1 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.72 (t, J = 4 Hz, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.72 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.47 (m, 4H). 0°C 'de THF (3 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (380 mg, 1.0 mmol) ve Rupert reaktifi (220 μL , 1.5 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra reaksiyon in vacuo olarak konsantre edilmiştir ve balon, THF (20 mL) ile yüklenmiştir. Buna TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Korumasız bırakmanın tamamlanması akabinde EtOAc (100 mL) eklenmiştir ve reaksiyon, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 100 mg (%22 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (%80 EtOAc, %2 TEA, denge Hekz) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.72 (s, 1H), 7.65 (dm, J = 8Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.13 (q, J = 5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.01(m, 2H), 3.72 (t, J = 6 Hz, 4H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (s, br, 1H), 2.71 (d, j = 8 Hz, 2H), 2.47 (m, 4H).

25

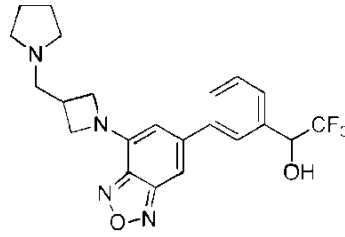
TRV-1456



DCM (10 mL) içinde çözünen karıştırılan bir 1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-ol (280 mg, 1.04 mmol) solüsyonuna DCM (4 mL) içinde çözünen Dess-Martin reaktifi (Oakwood) (571 mg, 1.3 mmol) eklenmiştir. 1 saat sonra reaksiyon bulanık hale gelmiştir ve bir çökelti oluşmuştur. Materyal, 1 M NaOH içine dökülmüştür ve karşılık gelen ketonu vermek üzere TBME ile özütlenmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.10 (s, 4H). DCM (4 mL) içinde karıştırılan bir keton (226 mg, 0.8 mmol) solüsyonuna pirolidin (75 µL, 0.9 mmol), buzlu asetik asit (45 µL, 0.9 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (250 mg, 1.26 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon tamamlanmış olarak (TLC) kabul edildiğinde bu, EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve sodyum hidroksit (1M aköz) ile yıkanmıştır. Organik faz akabinde tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham amin, 216 mg (0.7 mmol, %79 verim) materyal vermek üzere flaş kromatografi (EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.18 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.57 (m, 4H), 1.58 (m, 4H). DME (4 mL) / Na₂CO₃ (2M, 1.05 mL) içinde bu amin (216 mg, 0.7 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (158 mg, 1.05 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (60 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 85°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 212 mg aldehit vermek üzere SiO₂ (EtOAc %1 MeOH) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 10.1 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (m 1H), 7.17 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 1.85 (m, 4H). 0°C'de THF (3 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (212 mg, 0.6 mmol) ve Rupert reaktifi (266 µL, 1.8 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra reaksiyon in vacuo olarak konsantre edilmiştir ve balon, THF (20 mL) ile yüklenmiştir. Buna TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Korumasız bırakmanın

tamamlanması akabinde EtOAc (100 mL) eklenmiştir ve reaksiyon, doymuş NH_4Cl , tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 16 mg (%6.2 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM içinde %2 MeOH) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.89 (s, 1H), 7.81 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.96 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.28 (m 1H), 4.38 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 1.73 (m, 4H).

TRV-1457



10

DCM (20 mL) içinde bu karıştırılan (1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-il)metanol (500 mg, 1.76 mmol) solüsyonuna Dess-Martin periodan (1.1 g, 2.64 mmol) eklenmiştir ve solüsyon, 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu sırada reaksiyon, EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve sodyum karbonat (doymuş) ile yıkanmıştır. Organik katman, MgSO_4 ile kurutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, 420 mg (1.49 mmol, %84 verim) aldehit vermek üzere SiO_2 (DCM) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 9.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.47 (m, 4H), 3.7 (m, 1H). DCM (5 mL) içinde karıştırılan bu aldehit (316 mg, 1.1 mmol) solüsyonuna pirolidin (118 μL , 1.45 mmol) akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (385 mg, 1.82 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon tamamlanmış olarak (TLC ile izlenmiştir) kabul edildiğinde bu, DCM (100 mL) ile seyreltilmiştir ve su (50 mL), sodyum hidroksit (1M, 50 mL) ile yıkanmıştır akabinde MgSO_4 ile kurutulmuştur ve 425 mg amin vermek üzere in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Materyal, tekrar saflaştırma olmadan kullanılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.14 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.76 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.79 (m, 4H).

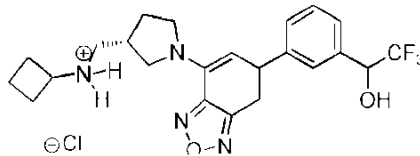
20

25

DME (8 mL) / Na₂CO₃ (2M, 1.9 mL) içinde amin (425 mg, 1.26 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (283 mg, 1.9 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (66 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 85°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 274 mg (0.75 mmol, %75 verim) aldehit vermek üzere SiO₂ (EtoAc içinde %50 Aseton) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 10.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.81 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.54 (m, 4H), 1.80 (m, 4H). 0°C'de THF (3 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (274 mg, 0.75 mmol) ve Rupert reaktifi (166 µL, 1.1 mmol) solüsyonuna TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra reaksiyon in vacuo olarak konsantre edilmiştir ve balon, THF (20 mL) ile yüklenmiştir. Buna TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Korumasız bırakmanın tamamlanması akabinde EtOAc (100 mL) eklenmiştir ve reaksiyon, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 70 mg (%22 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografisi (%50 EtOAc, %49 Hex, %1 TEA) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ = 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.59 (dm, J = 7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.74 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.68 (m, 4H).

25

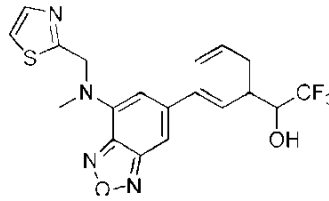
TRV-1458



4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (2.013 g, 7.24 mmol) ve (S)-etil pirolidin-2-karboksilat hidroklorür tuzu (1.43 g, 7.96 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve üç döngü boyunca argon ile temizlenmiştir. NMP (10 mL) ve
5 DIPEA (3.5 mL, 19.9 mmol) akabinde eklenmiştir ve tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 50°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre
10 edilmiştir. Ham yağ akabinde 0.6105 g (%25 verim) anilin vermek üzere flaş kolon kromatografi (%15 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Anilin (1.696 g, 4.9 mmol), DCM (20 mL) içinde çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. DIBAL (12.5 mL, hekzan içinde 1.0 M solüsyon) damlatılarak eklenmiştir ve akabinde reaksiyon, bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon, MeOH ile söndürülmüştür ve
15 akabinde Na₂SO₄ eklenmiştir ve karışım, Celite ile filtrelenmeden önce 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Organik faz, EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik katman, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 1.294 g (%87 verim) primer alkol vermek üzere flaş kromatografi (%30 EtOAc/ hekzan)
20 aracılığıyla saflaştırılmıştır. Primer alkol (0.9956 g, 3.34 mmol), DCM (100 mL) içinde çözünmüştür ve DMP (2.1249 g, 5.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 2 saat boyunca karıştırılmıştır ve akabinde doymuş NaHCO₃ (aköz) ile söndürülmüştür ve fazla Na₂SO₄ (8.0 g) eklenmiştir ve karışım, bütün katılar çözünene kadar karıştırılmıştır. Bu karışım akabinde DCM ile özütlenmiştir ve kombine edilen
25 organik katman kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Saflaştırma (%20 EtOAc / hekzan kolon), 0.6471 g (%65 verim) aldehit vermiştir. Bu aldehit (0.206 g, 0.696 mmol) ve siklobütülin hidroklorür (0.0794 g, 0.738 mmol), metanol (3 mL) içinde çözünmüştür ve TEA (0.19 mL, 1.39 mmol) eklenmiştir. Bu materyal, 24 saat boyunca karıştırılmıştır ve akabinde 0°C'ye
30 soğutulmuştur. Bu karışıma akabinde parçalar halinde NaBH₄ (0.0685 g, 1.81 mmol) eklenmiştir. Karışım, 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde

1N NaOH (aköz) ile söndürülmüştür. Karışım, EtOAc (3×) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organikler, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham amin vermek üzere konsantre edilmiştir. 0°C'de THF (5 mL) içinde bu amin solüsyonuna TEA (0.19 mL, 1.39 mmol), DMAP (bir kristal) ve akabinde BOC₂O (0.1822 g, .835 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonu TLC ile izlenirken 0°C'de karıştırılmıştır. Bu akabinde H₂O ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organikler, H₂O (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham karbamat vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu karbamat ve 3-formilfenilboronik asit (0.1094 g, 0.73 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. DME (1.6 mL) ve 2M Na₂CO₃ (1.1 mL, 2.09 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0402 g, 0.0348 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (4 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.21 mL, 1.39 mmol) akabinde TBAF (0.07 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve diastereoizomerlerin bir karışımı olarak triflorokarbinol vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham materyal akabinde DCM (15 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. TFA (0.53 mL) eklenmiştir ve karışım, doymuş NaHCO₃(aköz) ile söndürülmeden önce 36 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu karışım, DCM (5×) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organikler, Na₂SO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve akabinde konsantre edilmiştir. Bu ham materyal, 0.130 g serbest amin vermek üzere %5 MeOH / DCM kolon ile saflaştırılmıştır. Bu materyal

akabinde 0°C'de MeOH içinde çözünmüştür ve metanolik HCl'nin çok fazlası ile muamele edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 0.081 g (%24 verim, 8 adım) **TRV-1458** üretmek üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (MeOD, 700 MHz) δ = 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.16 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.25 (dd, J = 12.5, 2.1 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.36-2.20 (m, 9H), 1.99-1.90 (m, 2H).

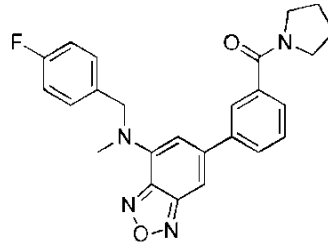
TRV-1459

10

4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (1.1509 g, 4.14 mmol) ve N-metil-1-(tiyazol-2-il)metanamin (4.97 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve üç döngü boyunca argon ile temizlenmiştir. NMP (6 mL) ve DIPEA (0.94 mL, 5.38 mmol) akabinde eklenmiştir ve tüp kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Ham yağ akabinde 0.1872 g (%14 verim) anilin vermek üzere flaş kolon kromatografi (%30 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu anilin (0.1872 g, 0.58 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.0899 g, 0.60 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. DME (1.5 mL) ve 2M Na₂CO₃ (0.9 mL, 1.74 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0335 g, 0.029 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 85°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar,

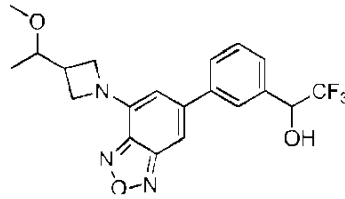
25

su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (4 mL) içinde çözülmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.17 mL, 1.16 mmol) akabinde TBAF (0.06 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 5 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve 10 ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.0339 g (%14 verim, 3 adım) **TRV-1459** sağlamak üzere adım-gradyan (%100 DCM ila %0.5 MeOH / DCM) ile flaş kolon kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDC13, 700 MHz) δ = 7.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.13 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).

TRV-1460

6-bromo-N-(4-florobenzil)-N-metilbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-amin (1.00 g, 2.97 mmol) ve 3-karboksifenilboronik asit (0.5176 g, 3.12 mmol), bir tüp içinde 20 toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3×) ile temizlenmiştir. DME (8.9 mL) ve 2M Na₂CO₃ (6.0 mL, 11.9 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.1733 g, 0.15 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine 25 edilen organik katmanlar, su (5×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham materyali vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu, 1.0873 g

(%97 verim, %90 kimyasal saflık) asit vermek üzere 5 % MeOH / DCM ile saflaştırılmıştır. Bir asit (0.3774 g, 1.0 mmol), pirolidin (0.083 mL, 1.0 mmol) ve TEA (0.35 mL, 2.5 mmol) karışımı, EtOAc (10 mL) içinde karıştırılmıştır ve bir buzlu su içinde soğutulmuştur. T3P solüsyonu (0.7636 g, EtOAc içinde %50 w/w) damlatılarak eklenmiştir. Ekleme tamamlandığında reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (3×), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal akabinde 0.1436 g (%33 verim, %96 c.p.) **TRV-1460** vermek üzere arka arkaya iki kolon (%75 EtOAc / hekzan ve akabinde %70 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.01 (t, J = 10 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.68 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5 Hz, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H).

TRV-1461

15

1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-karboksilik asit (1.5 g, 5 mmol), THF (50 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. Buna BH₃-THF (10 mL, 10 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığına getirilmiştir. Sonraki gün reaksiyon, AcOH ile söndürülmüştür ve EtOAc içinde özütlenmiştir. Organik katman, yıkamalar turnosol mavisi olarak kalana kadar EtOAc ile yıkanmıştır ve akabinde in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, SiO₂ (3 g) ile kaynaştırılmıştır ve 800 mg primer alkol (%56 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (3:2 Hekz / EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.05 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.11 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.00 (m, 1H). DCM (20 mL) içinde karıştırılan alkol (500 mg, 1.76 mmol) solüsyonuna Dess-Martin periodan (1.1 g, 2.64 mmol) eklenmiştir ve solüsyon, 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu sırada reaksiyon, EtOAc (100 mL)

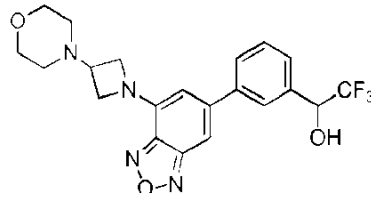
25

ile seyreltilmiştir ve sodyum karbonat (doymuş) ile yıkanmıştır. Organik katman, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, 420 mg (1.49 mmol, %84 verim) aldehit vermek üzere SiO₂ (DCM) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 9.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.47 (m, 4H), 3.7 (m, 1H). THF (10 mL) içinde 0°C’de karıştırılan bu aldehit (420 mg, 1.5 mmol) solüsyonuna metilmagnezyum bromür (1M, 1.8 mL) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 10 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 1 saat sonra reaksiyon, 0°C’ye geri soğutulmuştur ve doymuş NH₄Cl dikkatli bir şekilde eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve fazlar ayrılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, SiO₂ (4 g) ile kaynaştırılmıştır ve 380 mg (1.27 mmol, %85 verim) sekonder alkol vermek üzere gradyan ile temizlenmiştir (DCM içinde %0-2 MeOH). THF (5 mL) içinde çözünen ve 0°C’ye soğutulan bir sekonder alkol (yaklaşık 190 mg, 0.65 mmol) solüsyonuna yağ içinde %60 NaH (100 mg, 3 mmol) eklenmiştir. Başlangıç köpürtmesi çökteldiğinde damlatılarak MeI (200 μ L, 3 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilmiştir. 18 saat sonra reaksiyon, 0°C’ye geri soğutulmuştur ve NH₄Cl dikkatli bir şekilde eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde EtOAc (3 $\times$ 50 mL) içinde özütlenmiştir, tuzlu su (1 50 mL) ile yıkanmıştır ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 160 mg (%78 verim) metil eter vermek üzere SiO₂ (Hekz içinde %80 DCM) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. DME (4 mL) / Na₂CO₃ (2 M, 0.75 mL) içinde bir metil eter (160 mg, 0.5 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (113 mg, 1.5 mmol) ve Pd(P(Ph)₃)₄ (40 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 85°C’ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 150 mg aldehit vermek üzere SiO₂ (DCM/%5 EtOAc) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. 0°C’de THF (2 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (150 mg, 0.4 mmol) ve Rupert reaktifi (98 μ L, 0.7 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo uzaklaştırılmıştır ve

reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra reaksiyon in vacuo olarak konsantre edilmiştir ve balon, THF (20 mL) ile yüklenmiştir. Buna TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Korumasız bırakmanın tamamlanması akabinde EtOAc (100 mL) eklenmiştir ve reaksiyon, doymuş NH₄Cl, tuzlu su ile

5 yıkanmıştır ve akabinde MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, iki kiral merkez nedeniyle diastereomerlerin 1:1:1:1 karışımı olan 37 mg (%23 verim) **TRV-1461** vermek üzere flaş kolon kromatografi (Hekz içinde %30 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.13

10 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.55 (p, J = 6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.71 (s, br, 1H), 1.78 (d, J = 6 Hz, 3H).

TRV-1462

DCM (10 mL) içinde çözünen karıştırılan bir 1-(6-

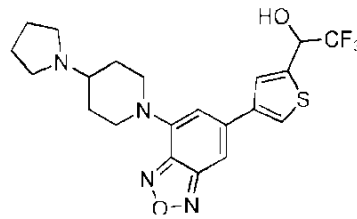
15 bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-ol (730 mg, 2.7 mmol) solüsyonuna DCM (10 mL) içinde çözünen Dess-Martin reaktifi (Oakwood) (1,26 g, 2.97 mmol) eklenmiştir. 1 saat sonra reaksiyon bulanık hale gelmiştir ve bir çökelti oluşmuştur. Materyal, 1 M NaOH içine dökülmüştür ve karşılık gelen ketonu vermek üzere TBME ile özütlenmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.40

20 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.10 (s, 4H). DCM (4 mL) içinde karıştırılan bir keton (300 mg, 1.1 mmol) solüsyonuna morfolin (160 μ L, 1.23 mmol), buzlu asetik asit (65 μ L, 1.1 mmol) ve sodyum triasetoksiborohidrit (360 mg, 1.68 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon tamamlanmış olarak (TLC) kabul edildiğinde bu, EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve sodyum hidroksit (1M aköz) ile yıkanmıştır. Organik faz akabinde

25 tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO₄ ile kurutulmuştur ve in vacuo olarak konsantre edilmiştir. Ham amin, 470 mg (1.4 mmol, %52 verim) materyal vermek üzere flaş kromatografi (EtOAc) ile saflaştırılmıştır. DME (5 mL) / Na₂CO₃ (2M, 2 mL)

içinde bu amin (470 mg, 1.4 mmol) solüsyonuna 3-formil-fenilboronik asit (180 mg, 1.05 mmol) ve $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$ (80 mg) eklenmiştir. Balon akabinde bir reflüks kondenser ile donatılmıştır, argon ile temizlenmiştir ve bir gece boyunca 85°C 'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon, 1 M NaOH (150 mL) içine dökülerek ve ortaya çıkan katılar
 5 in vacuo olarak izole edilerek çalıştırılmıştır. Ham materyal, olduğu gibi kullanılan 300 mg aldehit vermek üzere SiO_2 (EtOAc %1 MeOH) ile kapatılarak saflaştırılmıştır. 0°C 'de THF (3 mL) içinde karıştırılan bir aldehit (300 mg, 0.8 mmol) ve Rupert reaktifi (240 μL , 1.6 mmol) solüsyonuna TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) eklenmiştir. Düşük sıcaklıkta 30 dakika sonra soğuk banyo
 10 uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon oda sıcaklığına getirilmiştir. 3 saat sonra reaksiyon in vacuo olarak konsantre edilmiştir ve balon, THF (20 mL) ile yüklenmiştir. Buna TBAF'ın fazlası eklenmiştir ve reaksiyon karıştırılmıştır. Korumasız bırakmanın tamamlanması akabinde EtOAc (100 mL) eklenmiştir ve reaksiyon, doymuş NH_4Cl , tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde MgSO_4 ile kurutulmuştur ve in vacuo
 15 olarak konsantre edilmiştir. Ham materyal, 40 mg (%9 verim) vermek üzere flaş kolon kromatografi (DCM içinde %2 MeOH) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.41 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.42 (p, J = 6 Hz, 1H), 2.87 (s, geniş, 1H), 2.48 (m, 4H).

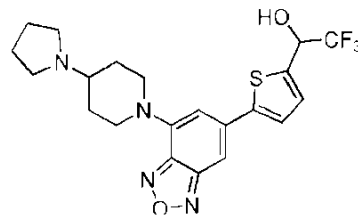
20

TRV 1463

6-bromo-4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3366 g, 0.958 mmol) ve 2-formiltiyofen-4-boronik asit (0.1794 g, 1.15 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (2.1 mL) ve
 25 2M Na_2CO_3 (1.4 mL, 2.87 mmol) akabinde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0554 g, 0.048 mmol)

- eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄),
- 5 filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.21 mL, 1.44 mmol) akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4*N* HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır.
- 10 Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, sarı bir katı olarak 0.067 g (%15 verim, 3 adım) **TRV-1463** vermek üzere
- 15 flaş kolon kromatografi (%5 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 700 MHz) δ = 8.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.13 (t, J = 12 Hz, 2 H), 2.59 (br s, 4 H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.62-1.61 (m, 2H).

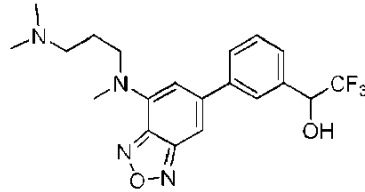
20

TRV 1464

- 6-bromo-4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.3368 g, 0.958 mmol) ve 5-formil-2-thienyl-boronik asit (0.1793 g, 1.15 mmol), bir tüpe
- 25 eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (2.1 mL) ve 2M Na₂CO₃(1.4 mL, 2.87 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0554 g, 0.048 mmol)

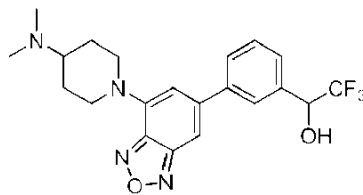
- eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄),
- 5 filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.28 mL, 1.92 mmol) akabinde TBAF (0.1 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4*N* HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır.
- 10 Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, flaş kolon kromatografisi (%10 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. Birinci
- 15 kolondan sonra saflık uygun olmamıştır böylece ayırma işlemi, 0.060 g (%14 verim, 3 adım) **TRV-1464** sağlamak üzere %5 MeOH / DCM kolon ile tekrar edilmiştir. ¹H NMR (DMSO, 700 MHz) δ = 7.77 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.59-5.55 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 2.60 (br s, 4H), 2.37 (br s, 1H), 2.05-
- 20 2.02 (m, 2H), 1.72 (br s, 4H), 1.64-1.62 (m, 2H).

TRV 1465



- NMP (2 mL) içinde bir dibromobenzofurazan (0.500 g, 1.8 mmol), N1,N1,N3-
- 25 trimetilpropan-1,3-diamin (0.28 mL, 1.9 mmol) ve DIPEA (0.31 mL, 1.8 mmol) karışımı, bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır, aköz

katman baz haline getirilmiştir ve EtOAc (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve ham anilin vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.3988 g anilin vermek üzere %10 MeOH / DCM kolon ile saflaştırılmıştır. Bu anilin (0.3988 g, 1.27 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.2488 g, 1.66 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (2.8 mL) ve 2M Na_2CO_3 (1.9 mL, 3.8 mmol) akabinde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.074 g, 0.064 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C 'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C 'ye soğutulmuştur. CF_3TMS (0.38 mL, 2.54 mmol) akabinde TBAF (0.13 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0°C 'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.061 g (%12 verim, 2 adım) **TRV-1465** vermek üzere flaş kolon kromatografisi (%10 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.31-5.25 (m, 1H), 3.92 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.24 (t, J = 10 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.77-1.71 (m, 2H).

TRV 1466

NMP (3 mL) içinde bir dibromobenzofurazan (0.4669 g, 1.68 mmol), N,N-dimetilpiperidin-4-amin (0.2263 g, 1.76 mmol) ve DIPEA (0.29 mL, 1.68 mmol) karışımı, bir gece boyunca 95°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması

5 akabinde karışım, EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır, aköz katman baz haline getirilmiştir ve EtOAc (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ham anilin vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.2221 g anilin vermek üzere %5 MeOH / DCM kolon ile saflaştırılmıştır. Bu anilin

10 (0.2221 g, 0.68 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.1334 g, 0.89 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (3.0 mL) ve 2M Na₂CO₃ (2.0 mL, 4 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.039 g, 0.034 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir.

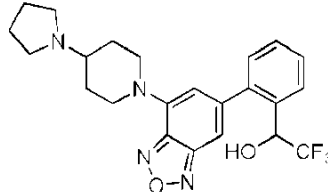
15 Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.20 mL, 1.36 mmol) akabinde TBAF (0.07 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir.

20 Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur

25 (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.061 g (%24 verim, 2 adım) **TRV-1466** vermek üzere flaş kolon kromatografisi (%10 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 700 MHz) δ = 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.30-5.27 (m,

30 1H), 4.33 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 14 Hz, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.93 (d, J = 14 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).

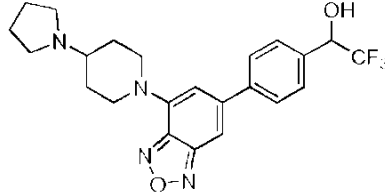
TRV 1467



- 6-bromo-4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (1 g, 2.8 mmol) ve (2-formilfenil)boronik asit (0.554 g, 3.6 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (6 mL) ve 2M Na₂CO₃ (4.2 mL, 8.4 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.160 g, 0.14 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar akabinde su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir, konsantre edilmiştir ve 0.95 g 2-(7-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzaldehit vermek üzere flaş kolon kromatografiye (%5 MeOH / DCM) tabi tutulmuştur. Bu aldehit akabinde THF (15 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.738 mL, 5.06 mmol) akabinde TBAF (0.25 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. Soğutma partisi uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde yeniden soğutulmuştur ve TBAF (0.30 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir ve soğutma banyosu uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, sarı bir katı olarak 0.550 g (44 verim, 2 adım) **TRV-1467** vermek üzere flaş kolon kromatografi (%5 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 7.72 (d, J = 8.0 Hz,

1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H) 6.91 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.16 (br s, 2H), 3.15- 3.09 (m, 2 H), 2.53-2.49 (m, 4 H), 2.26 (br s, 1H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.59-1.57 (m, 2H).

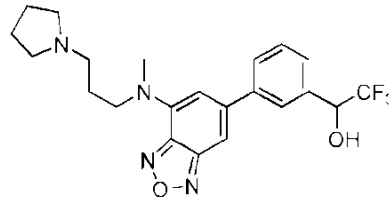
TRV 1468



5

6-bromo-4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0,5 g, 1.4 mmol) ve (2-formilfenil)boronik asit (0.277 g, 1.8 mmol), bir tüpe eklenmiştir. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (6 mL) ve 2M Na₂CO₃ (4.2 mL, 8.4 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.080 g, 0.07 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar akabinde su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir, konsantre edilmiştir ve 0.53 g 4-(7-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzaldehit vermek üzere flaş kolon kromatografiye (%5 MeOH / DCM) tabi tutulmuştur. Bu aldehit akabinde THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.392 mL, 2.8 mmol) akabinde TBAF (0.140 mL, THF içinde 1.0 M solüsyonu) eklenmiştir. Soğutma banyosu uzaklaştırılmış ve reaksiyon, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, sarı bir katı olarak 0.270 g (43 verim, 2 adım) **TRV-1468** vermek üzere flaş kolon kromatografi (%5 MeOH / DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 500 MHz)

δ = 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.23 (br s, 2H), 2.49 (brs, 3 H), 2.25 (br s, 1H), 2.01 -1.99 (m, 2H) 1.69 (br s, 4H), 1.61-1.59 (m, 2H).

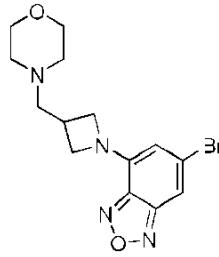
TRV 1469

5

NMP (6 mL) içinde bir 4,6-dibromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (1.6246 g, 5.8 mmol), N-metil-3-(pirolidin-1-il)propan-1-amin (yaklaşık 7.6 mmol) ve DIPEA (1.1 mL, 5.8 mmol) karışımı, bir gece boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır, aköz katman baz haline getirilmiştir ve EtOAc (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ham anilin vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.5651 g anilin vermek üzere %10 MeOH / DCM kolon ile saflaştırılmıştır. Bu anilin (0.5651 g, 1.67 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.3253 g, 2.17 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (3.7 mL) ve 2M Na₂CO₃ (2.5 mL, 5 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0965 g, 0.084 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.49 mL, 3.34 mmol) akabinde TBAF (0.17 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir.

Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, turuncu bir katı olarak 0.465 g (%64 verim, 2 adım) **TRV-1469** vermek üzere flaş kolon kromatografi (%5 MeOH / 6 mL NH₄OH ile DCM) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 700 MHz) δ = 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.05 (q, J = 7 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.59 (br s, 6 H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.81 (br s, 4H).

10

TRV-1470

NMP (15 mL) içinde bir 6-bromo-4-klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (3.1436 g, 13.4 mmol), 3-azetidinkarboksilik asit (1.76 g, 17.4 mmol) ve DIPEA (7.0 mL, 40.2 mmol) karışımı, bir gece boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım, EtOAc ve 2N HCl ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc (3x) ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ham materyali vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal akabinde EtOAc içinde çözünmüştür ve 2 N NaOH (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen aköz ekstraktlar, konsantre edilmiş HCl ile pH 1-2'ye asitleştirilmiştir. Bu karışım akabinde EtOAc (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar akabinde su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve 3.0657 g turuncu katı vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham karışım (3.066 g, 10.3 mmol), THF içinde çözünmüştür ve MeOH / buzlu su ile -10°C'ye soğutulmuştur. THF (21 mL, 21 mmol) içinde bir BH₃-THF 1M solüsyonu damlatılarak eklenmiştir, açık bir

25

solüsyon üretilmiştir. Solüsyon, 10 dakika boyunca iyice karıştırılmıştır ve akabinde bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon, damlatılarak 10 mL AcOH/H₂O (1:1 v/v) eklenerek söndürülmüştür. Köpürme çökeltildiğinde karışım, THF'yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir. Aköz karışım akabinde

5 2N NaOH ile bazikleştirilmiştir ve EtOAc (2x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Materyal, 1.942 g primer alkol sağlamak üzere kromatografi (%40-50 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu alkol (0.9217 g, 3.2 mmol), DCM (40 mL) içinde süspanse edilmiştir ve akabinde Dess-Martin

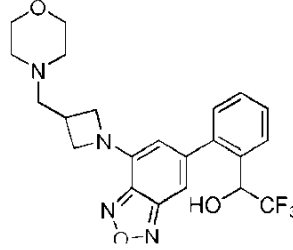
10 reaktifi (1.789 g, 4.2 mmol) parçalar halinde eklenmiştir ve karışım, 2.5 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde doymuş NaHCO₃ (aköz) ve fazla Na₂S₂O₃ ile söndürülmüştür, karıştırma işlemi, katılar çözünene kadar devam etmiştir. Bu karışım akabinde DCM (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, doymuş NaHCO₃ (aköz) ile yıkanmıştır ve akabinde solüsyon

15 filtrelenmeden ve konsantre edilmeden önce MgSO₄ ile kurutulmuştur. Ham aldehit, 0.7704 g aldehit sağlamak üzere kromatografi (%40 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Aldehit (0.7411 g, 2.63 mmol), DCE (10 mL) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Morfolin (0.30 mL, 3.42 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon, parçalar halinde NaBH(OAc)₃ eklenmeden önce 5 dakika

20 boyunca karıştırılmıştır ve reaksiyon bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon, doymuş NaHCO₃ ile söndürülmüştür ve akabinde DCM ile özütlenmiştir. Kombine edilen organikler, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.7662 g **TRV-1470** vermek üzere kromatografi (%80 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ = 7.19 (s, 1H), 5.88 (s,

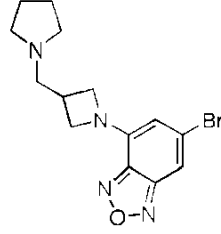
25 1H), 4.41 (br s, 2H), 4.00 (br s, 2H), 3.73 (br s, 4H), 3.09 (s, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.48 (br s, 4H).

TRV 1471



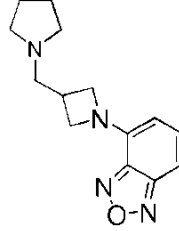
- TRV-1470** (0.4092 g, 1.16 mmol) ve 3-formilfenilboronik asit (0.1829 g, 1.22 mmol), bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (2.6 mL) ve 2M Na₂CO₃(1.8 mL, 3.48 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.067 g, 0.058 mmol) eklenmiştir. Tüp akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (5x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve bir yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham yağ akabinde THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.34 mL, 2.32 mmol) akabinde TBAF (0.12 mL, THF içinde 1.M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve ham yağ vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, 0.125 g **TRV 1471** (%24 verim, 2 adım) vermek üzere flaş kolon kromatografi (MeOH / DCM içinde %3 7 N NH₃ solüsyonu) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ = 7.78 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1H), 6.90 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.42-4.38 (m, 2H), 3.98 (br s, 2H), 3.71 (br s, 4H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.72 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.48 (br s, 4H).

TRV-1472



- (1-(6-bromobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)azetidin-3-il)metanol(1.9573 g, 6.89 mmol), DCM (85 mL) içinde süspanse edilmiştir ve Dess- Martin reaktifi (3.799 g, 8.9 mmol) bir seferde eklenmiştir ve başlangıç materyali tam olarak tükenene kadar, yaklaşık olarak 90 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım akabinde bir buzlu su içinde soğutulmuştur ve NaHCO₃ (aköz) ve Na₂S₂O₃ (4.2 g) eklenmiştir ve bütün katılar çözünene kadar karıştırılmıştır. Solüsyon akabinde DCM (3x) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organikler, doymuş NaHCO₃ (aköz) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 2.0355 g aldehit vermek üzere kolon (%20-100 EtOAc / hekzan) ile saflaştırılmıştır. Aldehit akabinde DCE (0.28 M solüsyonu) içinde çözünmüştür ve buzlu su içinde soğutulmuştur. Prolidin (0.20 mL, 2.4 mmol) eklenmiştir ve 5 dakika boyunca karıştırılmıştır akabinde bir seferde NaHB(OAc)₃(0.7630 g, 3.6 mmol) eklenmiştir. Karışım bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Bir buzlu su içinde tekrar soğutulduktan sonra reaksiyon, doymuş NaHCO₃ ile söndürülmüştür ve köpürme bitene kadar karıştırılmıştır. Bu karışım akabinde DCM (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Son olarak bu ham materyal, **TRV-1472** sağlamak üzere kromatografi (%63-69 MeCN / %1 TEA katkı maddesi ile DCM gradyanı) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDC13, 700 MHz) δ = 7.18 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.87 (br s, 2H), 2.61 (br s, 4H), 1.86 (s, 4H).

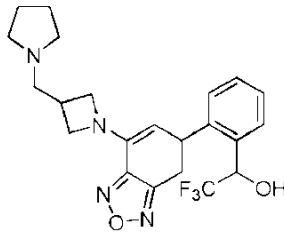
TRV 1473



- TRV-1472** (0.1350 g, 0.40 mmol), THF (10 mL) içinde argon altında çözünmüştür ve -78°C'ye soğutulmuştur. nBuLi (0.23 mL, sikloheksan içinde 2.0 M solüsyon) damlatılarak eklenmiştir ve karışım 20 dakika boyunca karıştırılmıştır. Metanol (0.16 mL, 4 mmol) -78°C'de eklenmiştir ve karışım, doymuş NH₄Cl(aköz) ile söndürüldüğü 0°C'ye ısıtılmıştır. Bu karışım EtOAc (3x) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar H₂O, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, turuncu yağ olarak
- 0.0585 g (%57 verim) **TRV-1473** sağlamak üzere kromatografi (%5 TEA katkısı ile %10-100 EtOAc / Hekzan gradyan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ = 7.21 (dd, J = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.13 (br s, 1H), 2.90 (br s, 2H), 2.62 (br s, 4H), 1.88 (s, 4H).

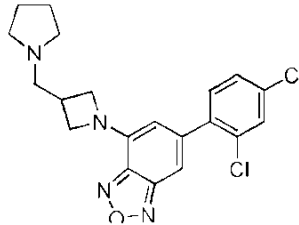
15

TRV-1474



- TRV-1472** (0.2281 g, 0.68 mmol) ve 2-formilbenzenboronik asit (0.1070 g, 0.71 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.0 mL, 2.0 M aköz solüsyon), DME (1.6 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde

Pd(PPh₃)₄ (0.0393 g, 0.0034 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, 5 filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham aldehit, 0.0753 g saf materyal sağlamak üzere kromatografi (%10-100 EtOAc / hekzan gradyan, %5 TEA katkısı) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. Aldehit akabinde THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve bir buz banyosunda soğutulmuştur. Bu solüsyona CF₃TMS (61 µL, 0.415 mmol) ve 10 akabinde TBAF (~20 µL, THF içinde 1.0 M solüsyon) eklenmiştir. 5 dakika sonra, buz banyosu uzaklaştırılmıştır ve başlangıç materyali tamamen dönüşene kadar karışım karıştırılmıştır, karışım bir buz banyosunda soğutulmuştur ve 2N HCl (aköz) ile söndürülmüştür. 30 dakika sonra, karışım akabinde 2N NaOH ile bazik hale getirilmiştir ve EtOAc (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organikler 15 akabinde su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0357 g (%40 verim) **TRV-1474** sağlamak üzere kromatografi (%5 TEA katkısı ile %63 EtOAc / hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ = 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 20 5.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.98 (br s, 2H), 2.74 (br s, 4H), 1.91 (br s, 4H).

TRV-1475

25

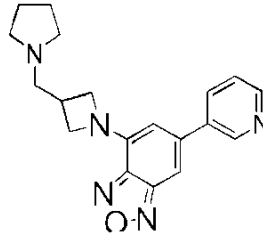
TRV-1472 (0.2750 g, 0.82 mmol) ve (2,4-diklorofenil)boronik asit (0.1643 g, 0.86 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile

temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.2 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (1.8 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0474 g, 0.041 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması

5 akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham aldehit, turuncu yağ olarak 0.1821 g (%55 verim) **TRV-1475** sağlamak üzere kromatografi (%10-100 EtOAc / hekzan

10 gradyan, %5 TEA) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ = 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.19 (br s, 1H), 2.95 (br s, 2H), 2.64 (br s, 4H), 1.91 (br s, 4H).

TRV-1476



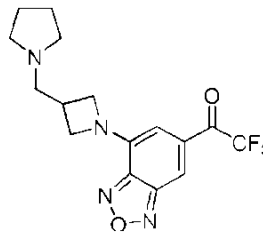
15

TRV-1472 (0.2707 g, 0.80 mmol) ve piridin-3-ilboronik asit (0.1033 g, 0.84 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.2 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (1.8 mL) ile birlikte eklenmiştir.

20 Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0462 g, 0.04 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve

25 akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham aldehit, turuncu yağ olarak 0.106 g (%40 verim) **TRV-1476** sağlamak üzere

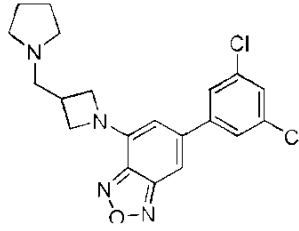
kromatografi (%1-10 MeOH / DCM gradyan, %1 TEA katkısı) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ = 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 4.9, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.19 (br s, 1H), 2.93 (br s, 2H),
 5 2.63 (br s, 4H), 1.89 (br s, 4H).

TRV-1477

TRV-1472 (0.3402, 1.0 mmol), THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve argon altında
 10 -78°C'ye soğutulmuştur. nBuLi (0.60 mL, 1.16 mmol, sikloheksan içinde 2.0 M solüsyon) damlatılarak eklenmiştir ve ortaya çıkan koyu solüsyon, trifloro Weinreb amid (0.16 mL, 1.26 mmol) eklenmeden önce 20 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım, oda sıcaklığına ısıtılırken bir gece boyunca karıştırılmıştır, akabinde 0°C'ye soğutulmuştur ve 60 dakika boyunca karıştırılarak 2 N HCl (aköz) ile
 15 söndürülmüştür. Bu karışım akabinde damlatılarak eklenen 2 N NaOH (aköz) ile bazik hale getirilmiştir ve akabinde EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Materyal, bir keton ve hidratlı keton karışımı olarak 0.108 g (%30 verim) **TRV-1477** sağlamak üzere (%10-100
 20 EtOAc/heksan gradyan ve akabinde tüm süre boyunca %5 TEA katkısı ile bir %1-10 MeOH / EtOAc gradyan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) **keton**: δ = 7.77 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.47 (br s, 2H), 4.05 (br s, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.81 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.54 (br s, 4H), 1.81-1.78 (m, 4H); **hidratlı keton**: δ = 7.40 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.43-4.38 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 2H), (geri kalan pikler keton ile örtüşür); ¹H NMR (DMSO, 700 MHz) **hidratlı keton**: δ =
 25 7.85 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.32 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 7.0 Hz,

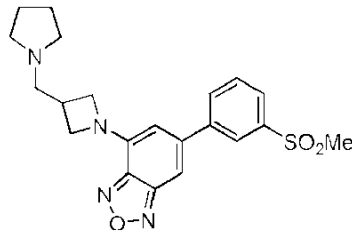
2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.69 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44-2.43 (m, 4H), 1.68-1.66 (m, 4H); **keton**: δ = 7.83 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.42 (br s, 2H), 3.99 (br s, 2H), (geri kalan pikler hidratlı keton ile örtüşür).

5

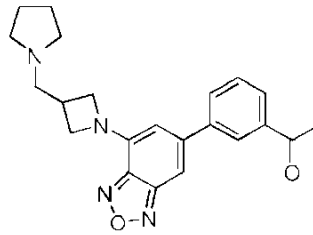
TRV-1478

TRV-1472 (0.1584 g, 0.47 mmol) ve (3,5-diklorofenil)boronik asit (0.0941 g, 0.49 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (0.71 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (1.1 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0272 g, 0.024 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0348 g (%18 verim) **TRV-1478** sağlamak üzere kromatografi (%5 MeOH / DCM) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.38 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.71 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 1.68 (br s, 4H).

20

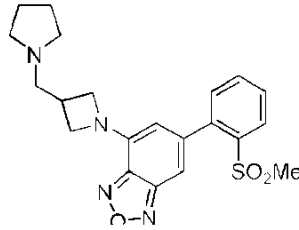
TRV-1479

TRV-1472 (0.1987 g, 0.59 mmol) ve 3-metilsülfonilfenilboronik asit (0.1240 g, 0.62 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (0.9 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (1.3 mL) ile
5 birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.034 g, 0.03 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O
10 (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1103 g (%45 verim) **TRV-1479** sağlamak üzere kromatografi (%1-10 MeOH / DCM gradyan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.5 Hz, 2H),
15 4.11-4.09 (m, 2H), 3.22 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.98 (br s, 2H), 2.75 (br s, 4H), 1.91 (br s, 4H).

TRV-1480

20 **TRV-1472** (0.2075 g, 0.615 mmol) ve 3-asetilbenzenboronik asit (0.1059 g, 0.65 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (0.92 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (1.4 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.036 g, 0.031 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır
25 ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman

akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1307 g (%56 verim) **TRV-1480** sağlamak üzere kromatografi (%0-10 MeOH / DCM gradyan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 8.19 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.15 (br s, 1H), 2.90 (br s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.64 (br s, 4H), 1.85 (br s, 4H).

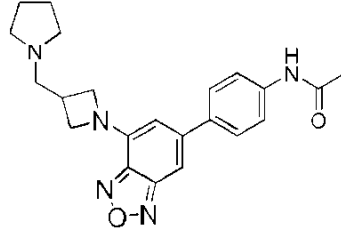
TRV-1481

10

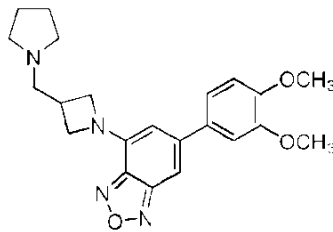
TRV-1472 (0.2009 g, 0.60 mmol) ve 2-metilsülfonilfenilboronik asit (0.1260 g, 0.63 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (0.9 mL, 2.0 M aköz solüsyon), DME (1.3 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.034 g, 0.03 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0257 g (%10 verim) **TRV-1481** sağlamak üzere kromatografi (%5 TEA ile %0-100 EtOAc / Hekzan gradyan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07 (br s, 2H), 3.23 (br s, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.77 (br s, 4H), 1.93 (br s, 4H).

20

25

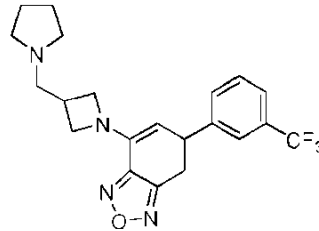
TRV-1482

- TRV-1472** (0.2039 g, 0.60 mmol) ve (4-asetilaminofenil)boronik asit (0.1128 g, 0.63 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (0.9 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (1.3 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.036 g, 0.03 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1350 g (%57 verim) **TV-1482** sağlamak üzere kromatografi (%1 TEA ile %0-10 MeOH / DCM gradyan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.19 (br s, 1H), 3.00 (br s, 2H), 2.77 (br s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.93 (br s, 4H).

TRV-1483

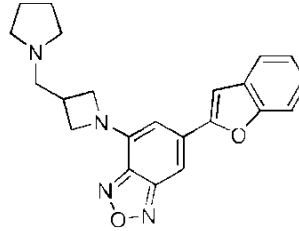
TRV-1472 (0.1910 g, 0.57 mmol) ve 3,4-dimetoksibenzenboronik asit (0.1092 g,

0.60 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (0.90 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (1.3 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄(0.034 g, 0.029 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0471 g (%21 verim) **TRV-1483** sağlamak üzere kromatografi (%0-8 MeOH / DCM) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.18 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.20 (br s, 1H), 2.98 (br s, 2H), 2.74 (br s, 4H), 1.92 (br s, 4H).

TRV-1484

TRV-1472 (0.2297 g, 0.68 mmol) ve 3-triflorobenzenboronik asit (0.1367 g, 0.72 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.0 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (1.5 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.039 g, 0.034 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir

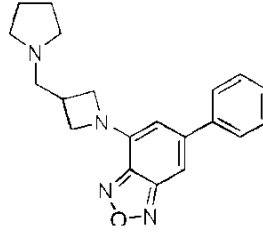
ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0377 g (%14 verim) **TRV-1484** sağlamak üzere kromatografi (%0-8 MeOH / DCM) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (br s, 1H), 3.00 (br s, 2H), 2.75 (br s, 4H), 1.92 (br s, 4H).

TRV-1485

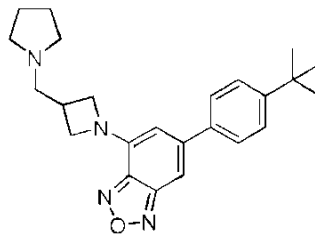
10 **TRV-1472** (0.2067 g, 0.61 mmol) ve benzofuran-2-ilboronik asit (0.1042 g, 0.64 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (0.92 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (1.4 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.035 g, 0.031 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır

15 ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.1032 g (%45 verim) **TRV-1485** sağlamak

20 üzere kromatografi (%0-8 MeOH / DCM) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16 (br s, 1H), 2.93 (br s, 2H), 2.67 (br s, 4H), 1.88 (br s, 4H).

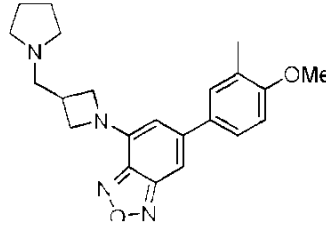
TRV-1486

- TRV-1472** (0.2044 g, 0.61 mmol) ve fenilboronik asit (0.0776 g, 0.63 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (0.92 mL, 2.0 M aköz solüsyon), DME (1.4 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.036 g, 0.031 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0702 g (%34 verim) **TRV-1486** sağlamak üzere kromatografi (%0-8 MeOH / DCM) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.16 (br s, 1H), 2.94 (br s, 2H), 2.69 (br s, 4H), 1.88 (br s, 4H).

TRV 1487

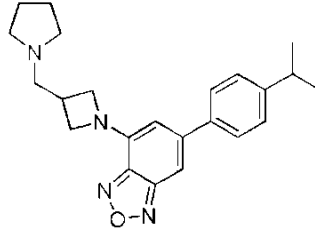
- Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (4-(*tert*-bütil)fenil) boronik asit (139 mg, 0.78 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) ile

yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat
5 üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 200 mg (%85 verim) **TRV-1487** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (1:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.42 (s, 4H), 1.95 (br, s, 4H), 2.76 (br, s, 4H), 3.01 (br, s, 2H), 3.23 (br, s, 1H), 4.08-4.11 (m, 2H), 4.52 (t, J=8.2, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.21 (s, 1H),
10 7.55 (d, J=8.4, 2H), 7.62 (d, J=8.4, 2H).

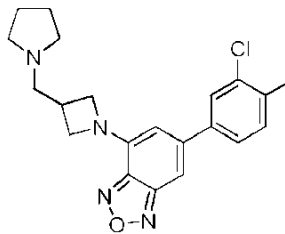
TRV-1488

15

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (4-metoksi-3-metilfenil) boronik asit (130 mg, 0.78 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 190 mg (%84 verim) **TRV-1488** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (2:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.88 (t, J=3.1, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (br, s, 4H), 2.90 (d, J=7.4, 2H), 3.13-3.16 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.05-4.08 (m, 2H), 4.50 (t, J=8.2, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.4, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (d-d, J=8.4, J=2.2, 1H).
25

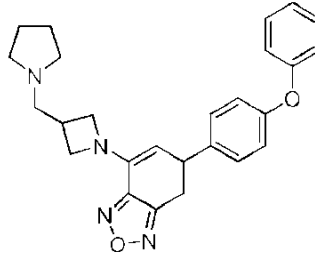
TRV-1489

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (4-izopropilfenil) boronik asit (128 mg, 0.78 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 165 mg (%73 verim) **TRV-1489** sağlamak üzere flaş kolon kromatografisi (1:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.35 (d, $J=7.0$, 6H), 1.88 (t, $J=3.1$, 4H), 2.63 (br, s, 4H), 2.89 (d, $J=7.5$, 2H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 2H), 4.50 (t, $J=8.2$, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.2$, 2H), 7.60 (d, $J=8.2$, 2H).

TRV-1490

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (3-kloro-4-metilfenil) boronik asit (133 mg, 0.78 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır.

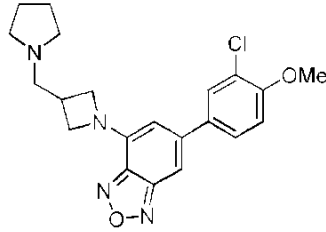
Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 165 mg (%73 verim) **TRV-1490** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (1:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.88 (t, J=3.1, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.64 (br, s, 4H), 2.90 (d, J=7.4, 2H), 3.15-3.18 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 2H), 4.51 (t, J=8.2, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.36 (d, J=7.9, 1H), 7.45 (d-d, J=7.9, J=1.7, 1H), 7.64 (d, J=1.7, 1H).

TRV-1491

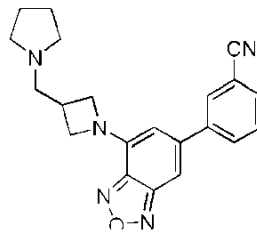
10

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (4-fenoksifenil) boronik asit (167 mg, 0.78 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 215 mg (%84 verim) **TRV-1491** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (1:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.97 (br, s, 4H), 2.80 (br, s, 4H), 3.04 (br, s, 2H), 3.5 (br, s, 1H), 4.11-4.13 (m, 2H), 4.54 (t, J=8.2, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 7.21 (t, J=7.5, 1H), 7.44 (t, J=7.8, 2H), 7.63 (d, J=8.6, 2H).

20

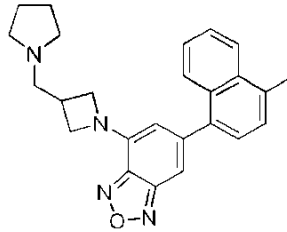
TRV-1492

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (4-fenoksifenil) boronik asit (145 mg, 0.78 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 178 mg (%74 verim) **TRV-1492** sağlamak üzere flaş kolon kromatografisi (2:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.98 (br, s, 4H), 2.83 (br, s, 4H), 3.06 (s, 2H), 3.27 (br, s, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.4 (t, J=8.2, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.6, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.55 (d-d, J=8.6, J=2.3, 1H), 7.69 (d, J=2.3, 1H).

TRV-1493

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (3-siyanofenil) boronik asit (115 mg, 0.78 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 6 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır.

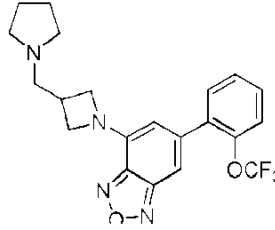
Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 159 mg (%73 verim) **TRV-1493** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (2:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.87-1.89 (br, s, 4H), 2.63 (br, s, 4H), 2.90 (d, J=7.5, 2H), 3.15-3.18 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 2H), 4.53 (t, J=8.3, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.63 (t, J=7.8, 1H), 7.74 (d, J=7.7, 1H), 7.88 (d, J=7.9, 1H), 7.93 (s, 1H).

TRV-1494

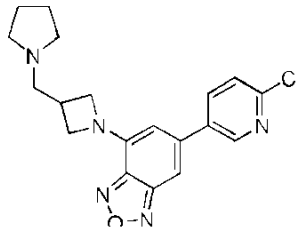
10

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (4-metilnaftalen-1-il) boronik asit (145 mg, 0.78 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 204 mg (%85 verim) **TRV-1494** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (1:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.85-1.86 (m, 4H), 2.61 (br, s, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.89 (d, J=7.4, 2H), 3.11-3.14 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 2H), 4.45-4.48 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.52 (t, J=7.3, J=7.9, 1H), 7.62 (t, J=7.7, J=7.4, 1H), 8.01 (d, J=7.4, 1H), 8.13 (d, J=7.5, 1H).

20

TRV-1495

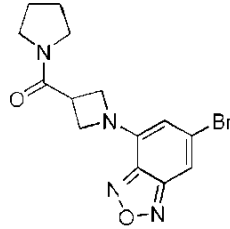
Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (2-(triflorometoksi) fenil) boronik asit (161 mg, 0.78 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 211 mg (%84 verim) **TRV-1495** sağlamak üzere flaş kolon kromatografisi (1:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.06 (br, s, 4H), 2.97 (br, s, 4H), 3.19 (br, s, 2H), 3.37(br, s, 1H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.53-4.56 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 2H).

TRV-1496

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (6-kloropiridin-3-il) boronik asit (161 mg, 0.78 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır.

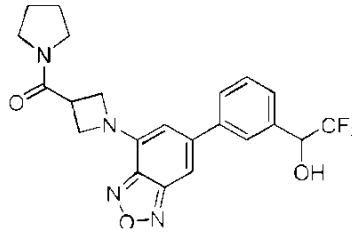
Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 167 mg (%75 verim) **TRV-1496** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (6:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.92 (br, s, 4H), 2.17 (br, s, 4H), 2.97 (d, J=5.8, 2H), 3.21-3.22 (m, 1H), 4.13 (br, s, 2H), 4.53-4.54 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.1, 1H), 7.92 (d, J=7.8, 1H), 8.69 (s, 1H).

10

TRV-1497

Su (60 mL) içinde bir 3-azeditinkarboksilik asit (3.4889 g, 34.5 mmol) solüsyonu bir buz banyosunda soğutulmuştur ve DIPEA (18 mL, 103.5 mmol) eklenmiştir. Karışım 5 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde THF (60 mL) içinde bir 6-bromo-4-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol 3 (7.4877 g, 34.5 mmol) solüsyonu damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır, akabinde buz banyosundan uzaklaştırılmıştır ve bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve 2N NaOH (aköz) ile baz haline getirilmiştir. Aköz katman akabinde DCM (3x) ile yıkanmıştır ve akabinde 2N HCl(aköz) ile asit haline getirilmiştir. Ortaya çıkan çökelti 4.8909 gram (%48 verim) açık kahverengi bir katı sağlamak üzere filtrasyon ile toplanmıştır. THF (140 mL) içinde bu materyal, pirolidin (1.36 mL, 16.4 mmol) ve TEA'nın (5.7 mL, 41 mmol) bir karışımı bir buz banyosunda soğutulmuştur. T3P (12.54 g, 19.7 mmol, EtOAc içinde %50 w/w solüsyon) solüsyonu damlatılarak eklenmiştir ve akabinde reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde su ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar akabinde su (3x),

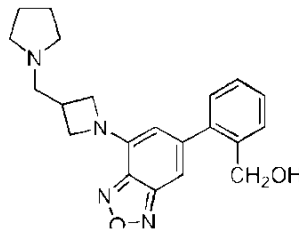
tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve 3.4558 g (%60 verim, < %95 c.p.) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. Bu materyalin 85 mg'si %3 MeOH / DCM kolon vasıtasıyla saflaştırılmıştır. Bu, yaklaşık olarak 60 mg (%71 geri kazanım) **TRV-1497**'nin açık turuncu bir katısını sağlamıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.40 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.45 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 4H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H).

TRV-1498

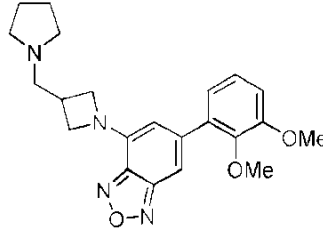
10

TRV-1497 (0.4031 g, 1.15 mmol) ve 3-formilbezenboronik asit (0.1810 g, 1.21 mmol) bir tüpe eklenmiştir ve tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (2.8 mL) ve Na₂CO₃ (1.7 mL, 3.4 mmol, 2 N aköz solüsyon), akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.069 g, 0.06 mmol) eklenmiştir. Tüp kapatılmıştır ve akabinde bir gece boyunca 85°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur ve akabinde EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik katman su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ham aldehidi vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu aldehit THF (10 mL) içinde çözülmüştür ve bir buz banyosunda soğutulmuştur. CF₃TMS (0.19 mL) eklenmiştir ve akabinde katalizör TBAF (0.1 mL, 1.0 M solüsyon) eklenmiştir. 30 dakika sonra reaksiyon buz banyosundan uzaklaştırılmıştır ve oda sıcaklığına ısıtılmıştır. TLC ile tamamlanması akabinde, 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve 2 N HCl (aköz) eklenmiştir, 40 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde 2N NaOH ile baz haline getirilmiştir. Bu karışım EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, 25 filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, turuncu bir katı olarak 0.261 g (%51verim) **TRV-1498** sağlamak üzere kromatografi (%5 MeOH / DCM)

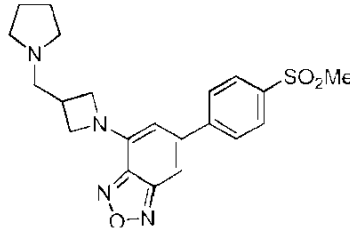
vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 2H), 4.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.39 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H),
 5 1.94-1.88 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H).

TRV-1499

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (2-(hidroksimetil) fenil)
 10 boronik asit (119 mg, 0.78 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol) ile
 yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat
 (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 90°C 'ye ısıtılmıştır.
 Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve
 reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat
 15 üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ
 olarak 142 mg (%64 verim) **TRV-1499** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi
 (6:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ^1H NMR
 (400 MHz, CDCl_3) 1.78-1.81 (m, 4H), 1.83-1.87 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 4H), 2.81
 (d, J=7.5, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 2H), 4.42 (t, J=8.3, 2H), 4.67 (s,
 20 2H), 5.84 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.32 (d-d, J=7.6, J=1.5, 1H), 7.38 (t-d, J=7.5, J=1.5,
 1H), 7.45 (t-d, J=7.4, J=1.7, 1H), 7.59 (d, J=8.0, 1H).

TRV-1500

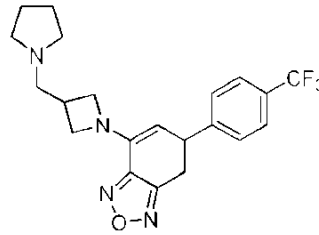
- Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (2,3-dimetoksifenil)
 5 boronik asit (142 mg, 0.78 mmol) ve $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol) ile
 yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat
 (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır.
 Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve
 reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat
 10 üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ
 olarak 141 mg (%72 verim) **TRV-1500** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi
 (2:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ^1H NMR
 (400 MHz, CDCl_3) 1.79-1.82 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.81 (d, $J=7.5$, 2H), 3.02-
 3.09 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96-4.00 (m, 2H), 4.42 (t, $J=8.3$, 2H), 6.08
 15 (s, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H).

TRV-1501

- Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (4-(metilsülfonil)fenil)
 20 boronik asit (156 mg, 0.78 mmol) ve $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol) ile
 yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat

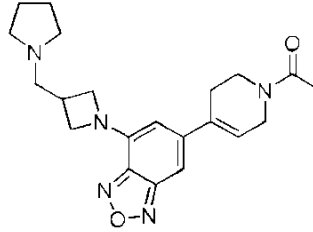
(2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 163 mg (%66 verim) **TRV-1501** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (4:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.79-1.83 (m, 4H), 2.53-2.57 (m, 4H), 2.83 (d, J=7.6, 2H), 3.09-3.13 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 2H), 4.49 (t, J=8.4, 2H), 5.98 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.0, 2H), 8.05 (d, J=8.3, 1H).

10

TRV-1502

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (4-(triflorometil)fenil) boronik asit (148 mg, 0.78 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 205 mg (%85 verim) **TRV-1502** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (1:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.80-1.83 (m, 4H), 2.53-2.57 (m, 4H), 2.83 (d, J=7.5, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 2H), 4.48 (t, J=8.3, 2H), 6.00 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.73 (s, 4H).

TRV-1503



LDA (6ml, 12 mmol, THF içinde 2 M solüsyon), -78°C'de nitrojen atmosferi
 5 altında THF (30 mL) içinde karıştırılan bir 1-Boc-4-piperidon (1.99 g, 10 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. 20 dakika sonra, bir *N*-fenil-bis(triflometansülfonimid) THF solüsyonu (10 ml) -78°C'de karışıma eklenmiştir ve viskoz açık sarı solüsyon bir gece boyunca karıştırılmıştır ve sıcaklık oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışıma 30 ml hekzan eklenmiştir ve tuzlu su ile
 10 yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. *tert*-Bütil 4-(((triflorometil)sülfonil)oksi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (2.02 g, %61) kromatografi (5:95 EtOAc /Hekzan) vasıtasıyla elde edilmiştir.

Yuvarlak tabanlı bir balon *tert*-bütil 4-(((triflorometil)sülfonil)oksi)-3,6-
 15 dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (2.02 g, 6.1 mmol), bis(pinakolato)diboron (2.32 g, 9.15 mmol), Potasyum asetat (1.79 g, 18.3 mmol) ve PdCl₂(dppf) (223 mg, 0.31 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (15 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyonun tamamlanması akabinde, karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur. 40 mL EtOAc
 20 eklenmiştir ve reaksiyon karışımı su ile 3 kere yıkanmıştır. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı flaş kromatografi (1:10 EtOAc/ Hekzan) ile saflaştırılmıştır. 1.55 g (%82) *tert*-bütil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat bir katı olarak elde edilmiştir.

25

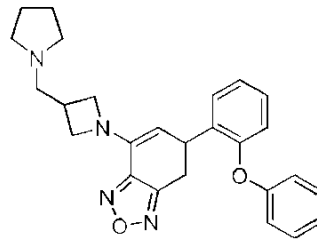
Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (1.422 g, 4.22 mmol), *tert*-bütil 4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (1.500 g, 4.85 mmol) ve Pd(PPh₃)₄(195 mg, 0.169 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (12 mL) ve aköz sodyum karbonat (6 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 2.5 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 50 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, 1.80 g (%97 verim) *tert*-bütil 4-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (1:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

tert-bütil 4-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (1.80 g, 4.09 mmol) 1 saat boyunca 0°C'de DCM/CF₃COOH (2:1, 21 ml) solüsyonu içinde karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 0°C'de daha fazla gaz vermeyene kadar karışım dikkatli bir şekilde doymuş K₂CO₃ solüsyonu ile nötralize edilmiştir. 50 ml DCM solüsyona eklenmiştir ve karışım su ile yıkanmıştır. Organik katman anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Ham (4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol) ayrıca saflaştırma olmadan sonraki adıma yönelik kullanılmıştır.

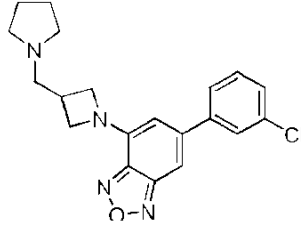
TEA (3.06 ml, 22 mmol) ve asetik anhidrit (1.04 ml, 11 mmol) sırasıyla oda sıcaklığında THF (10 ml) içinde bir ham (4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol) (250 mg, 0.735 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışım 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, reaksiyon Hekzan/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak **TRV-1503** (210 mg %75) sağlamak üzere kromatografi (6:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

1.77-1.84 (m, 4H), 2.16 (s, 1.28H), 2.19 (s, 1.72H), 2.51-2.56 (m, 4H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.80 (d, $J=7.5$, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.69 (t, $J=5.6$, 0.85H), 3.83 (t, $J=5.8$, 1.15H), 3.96-4.00 (m, 2H), 4.17 (d, $J=3.0$, 0.85H), 4.28 (d, $J=2.4$, 1.15H), 4.42 (t, $J=7.7$, 2H), 5.87 (s, 0.43H), 5.90 (s, 0.57H), 6.15 (s, 0.43H), 6.24 (s, 0.57H), 6.90 (s, 0.57H), 6.94 (s, 0.43H).

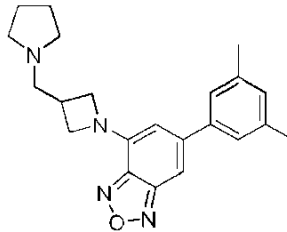
TRV 1504

Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.19 g, 0.56 mmol), (2-fenoksifenil)boronik asit (0.14 g, 0.67 mmol) ve $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.032 g, 0.028 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 4.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C 'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.20 g (%84 verim) **TRV 1504** sağlamak üzere flaş kromatografi (hekzan ve etil asetatın 5:1'lik bir karışım solventi içinde %2 trietilamin ve %2 metanol) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.52 (dt, $J_1 = 1.51$ Hz, $J_2 = 7.53$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J_1 = 1.75$ Hz, $J_2 = 7.80$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.54$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.53$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (t, $J = 7.40$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.32 (t, $J = 8.16$ Hz, 2H), 3.87 (dd, $J_1 = 6.12$ Hz, $J_2 = 8.03$ Hz, 2H), 3.01 (yedili, $J = 7.28$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 7.28$ Hz, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 4H), 1.85 - 1.75 (m, 4H).

TRV 1505

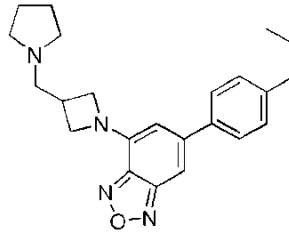


- Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.16 g, 0.48 mmol), (3-klorofenil)boronik asit
 5 (0.10 g, 0.64 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.028 g, 0.024 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (3 mL, 2.0 M, 6.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C 'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N
 10 NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 0.15 g (%85 verim) **TRV 1505** sağlamak üzere flaş kromatografi (hekzan ve etil asetatın 5:1'lik bir karışım solventi içinde %2 trietilamin ve %2 metanol) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.60 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H),
 15 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.29 Hz, 2H), 4.04 (dd, J_1 = 5.90 Hz, J_2 = 8.66 Hz, 2H), 3.10 (yedili, J = 6.97 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 4H).

TRV 1506

- 20 Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), (3,5-dimetilfenil)boronik asit (0.15 g, 1.00 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.086 g, 0.074 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 4.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden

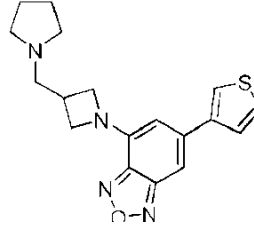
- gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak
- 5 0.20 g (%75 verim) **TRV 1506** sağlamak üzere flaş kromatografi (hekzan ve etil asetatın 5:1'lik bir karışım solventi içinde %5 trietilamin ve %1.5 metanol) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.24 (s, 2H), 7.14 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.02 (dd, J_1 = 5.65 Hz, J_2 = 8.41 Hz, 2H), 3.09 (yedili, J = 7.66 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.59 - 2.51
- 10 (m, 4H), 2.41 (s, 6H), 1.86 - 1.77 (m, 4H).

TRV 1507

- Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), (4-propilfenil)boronik asit
- 15 (0.16 g, 1.00 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (0.086 g, 0.074 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N
- 20 NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 0.25 g (%90 verim) **TRV 1507** sağlamak üzere flaş kromatografi (hekzan ve etil asetatın 5:1'lik bir karışım solventi içinde %5 trietilamin ve %1.5 metanol) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.55 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.29
- 25 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.88 Hz, 2H), 4.02 (dd, J_1 = 5.65 Hz, J_2 = 8.41 Hz, 2H), 3.08 (yedili, J = 6.78 Hz, 1H), 2.82

(d, $J = 7.28$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.66$ Hz, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 4H), 1.70 (altılı, $J = 7.28$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H).

TRV 1509



5

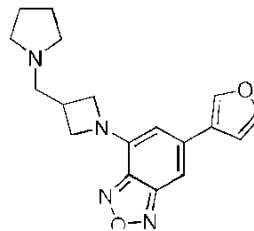
Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), tiyofen-3-ilboronik asit (0.13 g, 1.00 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı

10 giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C 'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.20 g (%79 verim) **TRV 1509** sağlamak üzere flaş kromatografi (hekzan ve

15 etil asetatın 5:1'lik bir karışım solventi içinde %5 trietilamin ve %1 metanol) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7.58$ (t, $J = 2.13$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.01$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.46 (t, $J = 8.41$ Hz, 2H), 4.03 (dd, $J_1 = 5.90$ Hz, $J_2 = 8.46$ Hz, 2H), 3.09 (yedili, $J = 6.59$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 2.62 - 2.48 (m, 4H), 1.89 - 1.76 (m, 4H).

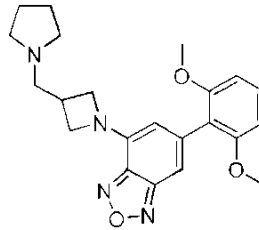
20

TRV 1510



Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), furan-3-ilboronik asit (0.15 g, 1.30 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.18 g (%75 verim) **TRV 1510** sağlamak üzere flaş kromatografi (hekzan ve etil asetatın 5:1'lik bir karışım solventi içinde %5 trietilamin ve %1 metanol) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.81 (s, 1H), 7.52 (t, J = 1.63 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.75 (t, J = 0.87 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.45 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.01 (dd, J_1 = 5.77 Hz, J_2 = 8.54 Hz, 2H), 3.08 (yedili, J = 6.72 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

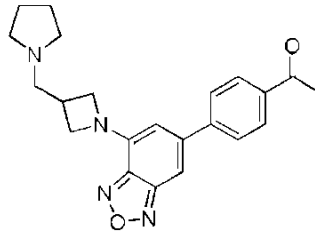
TRV 1511



20

Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), (2,6-dimetoksifenil)boronik asit (0.18 g, 1.00 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz

sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 0.21 g (%72 verim) **TRV 1511** sağlamak üzere flaş kromatografi (hekzan ve etil asetatın 5:1'lik bir karışım solventi içinde %5 trietilamin ve %1 metanol) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.33 (t, J = 8.26 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.39 (t, J = 8.16 Hz, 2H), 3.96 (dd, J_1 = 5.65 Hz, J_2 = 8.41 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.04 (yedili, J = 6.65 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 1.85 - 1.75 (m, 4H).

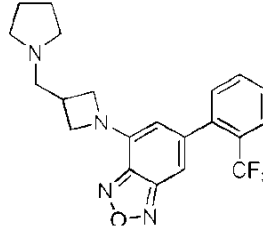
TRV-1512

10

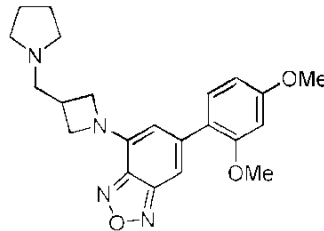
Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (4-asetilfenil) boronik asit (128 mg, 0.78 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır.

15 Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 199 mg (%88 verim) **TRV-1512** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (3:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR

20 (400 MHz, CDCl₃) 1.80-1.83 (m, 4H), 2.53-2.56 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.82 (d, J =7.5, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 2H), 4.48 (t, J =8.3, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.19(d, J =1.0, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 2H).

TRV-1514

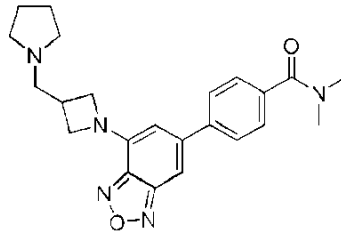
- Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (2-(triflorometil)fenil) boronik asit (148 mg, 0.78 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu yağ olarak 190 mg (%79 verim) **TRV-1514** sağlamak üzere flaş kolon kromatografisi (1:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.78-1.82 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.81 (d, $J=7.3$, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 2H), 4.42 (t, $J=8.3$, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.8$, 1H), 7.52 (t, $J=7.4$, 1H), 7.60 (t, $J=7.5$, 1H), 7.77 (d, $J=7.5$, 1H).

TRV-1515

- Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (202 mg, 0.6 mmol), (2,4-dimetoksifenil) boronik asit (142 mg, 0.78 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat

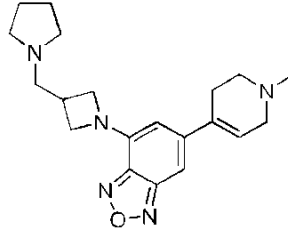
(2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 190 mg (%61 verim) **TRV-1515** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (2:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.78-1.82 (m, 4H), 2.55 (s, br, 4H), 2.81 (d, J=7.3, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.41 (t, J=8.2, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.58-6.60 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H).

10

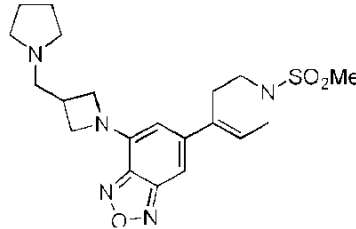
TRV-1516

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (250 mg, 0.742 mmol), (4-(dimetilkarbamoil)fenil) boronik asit (172 mg, 0.89 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (2.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 2.5 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 207 mg (%85 verim) **TRV-1516** sağlamak üzere flaş kolon kromatografi (5:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.80-1.84 (m, 4H), 2.54-2.56 (m, 4H), 2.82 (d, J=7.3, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.02-4.06 (m, 2H), 4.47 (t, J=8.2, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.3, 1H), 7.66 (d, J=8.3, 2H).

20

TRV-1517

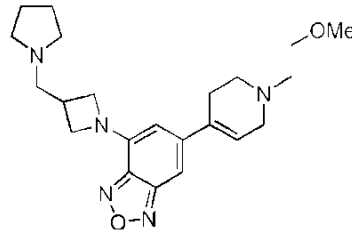
- TEA (2.05 ml, 14.7 mmol) ve metil iyodür (0.46 ml, 7.35 mmol) sırasıyla oda sıcaklığında DCM (10 ml) içinde bir ham 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (250 mg, 0.735 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışım 5 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile özütlenmiştir. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı,
- 10 kırmızı yağ olarak Bileşik **TRV-1517**'yi (120 mg, %46) sağlamak üzere kromatografi (7:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.79-1.83 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.79 (d, J=7.5, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 4.40 (t, J=8.2, 2H), 5.95 (s, 1H),
- 15 6.22 (t, J=3.6, 1H), 6.95 (s, 1H).

TRV-1518

- TEA (0.41 ml, 2.94 mmol) ve Metansülfonil klorür (0.11 ml, 1.47 mmol) sırasıyla oda sıcaklığında DCM (10 ml) içinde bir ham 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (250 mg, 0.735
- 20

mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışım 5 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile özütlenmiştir. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı katı olarak Bileşik **TRV-1518**'i (250 mg, %81) sağlamak üzere kromatografi (5:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.80-1.82 (m, 4H), 2.52-2.57 (m, 4H), 2.66-2.71 (m, 2H), 2.80 (d, J=7.3, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.54 (t, J=5.6, 2H), 3.97-4.01 (m, 4H), 4.42 (t, J=8.2, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.21 (s, br, 1H), 6.93 (s, 1H).

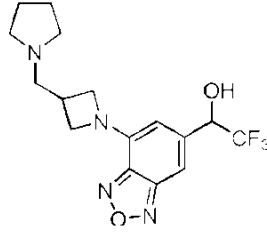
10

TRV-1519

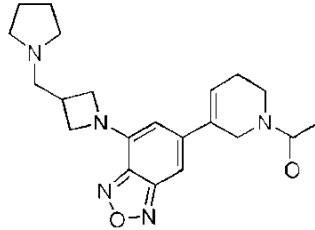
Potasyum karbonat (203 mg, 1.47 mmol) ve 2-bromo-etil metil eter (0.316 ml, 3.3 mmol) sırasıyla oda sıcaklığında asetonitril (10 ml) içinde bir ham (4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol) (250 mg, 0.735 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışım bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile özütlenmiştir. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak Bileşik **TRV-1519**'u (180 mg, %61) sağlamak üzere kromatografi (5:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.78-1.82 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.60 (s, br, 2H), 2.73 (d, J=5.6, 2H), 2.77-2.80 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.60 (t, J=5.6, 2H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.40 (t, J=8.2, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.21 (t, J=4.0, 1H), 6.93 (s, 1H).

20

TRV-1520



- Alevle kurutulan, 2 boyunlu bir balona **TRV-1472** (0.2336 g, 0.69 mmol) eklenmiştir. Balon boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. THF (9.2 mL) eklenmiştir ve solüsyon -78°C 'ye soğutulmuştur. nBuLi (0.52 mL, hekzan içinde 1.6 M solüsyon) 5 dakika boyunca eklenmiştir ve reaksiyon ilave bir 15 dakika boyunca karıştırılmıştır. Saf DMF (0.08 mL) akabinde eklenmiştir, 60 dakika boyunca -78°C 'de karıştırılmıştır. Bu noktada, -78°C 'de MeOH (1 mL) eklenmiştir ve reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir ve katmanlar ayrılmıştır. Aköz katman EtOAc (3x) ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar su, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO_4 ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham aldehit akabinde THF (10 mL) içinde çözülmüştür ve bir buz banyosunda soğutulmuştur. CF_3TMS (0.20 mL, 1.38 mmol), akabinde TBAF (70 μL) eklenmiştir. Reaksiyon 5 dakika boyunca 0°C 'de karıştırılmıştır ve oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon 90 dakika akabinde tamamlanmıştır. 10 mL 2 N HCl ile söndürülmüştür, akabinde EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman EtOAc (3x) ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar su, tuzlu su ile yıkanmıştır, MgSO_4 ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.0525 g (%21 verim) **TRV-1520** sağlamak üzere %10 MeOH / DCM kolon ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.23-5.18 (m, 1H), 4.33 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.76 (br s, 2H), 2.49-2.48 (m, 4H, DMSO sinyali ile örtüşür), 1.69 (s, 4H).

TRV-1521

LDA (18ml, 23 mmol, THF içinde 2 M solüsyon) -78°C'de nitrojen atmosferi altında THF içinde karıştırılan bir 1-Boc-3-piperidon (5.97 g, 30 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. 20 dakika sonra, -78°C'de bir N-fenil-bis(triflometansülfonimid) THF solüsyonu (30 ml) karışıma eklenmiştir ve viskoz açık sarı solüsyon bir gece boyunca karıştırılmıştır ve sıcaklık oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Doymuş NH₄Cl (80 ml) eklenmesi akabinde, karışım su (100 ml) ile seyreltilmiştir. Karışıma 150 ml EtOAc eklenmiştir ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir, *tert*-Bütil 5-(((triflorometil)sülfonil)oksi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (4.02 g, %40.5) ve *tert*-bütil 5-(((triflorometil)sülfonil)oksi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (2.5 g, %25.2) kromatografi (5:95 EtOAc /Hekzan) vasıtasıyla elde edilmiştir.

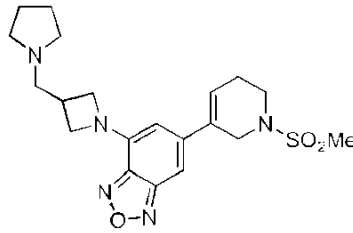
Yuvarlak tabanlı bir balon *tert*-bütil 5-(((triflorometil)sülfonil)oksi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (2.5 g, 7.55 mmol), bis(pinakolato)diboron (2.88 g, 11.33 mmol), Potasyum asetat (2.22 g, 22.7 mmol) ve PdCl₂(dppf) (276 mg, 0.38 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (40 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyonun tamamlanması akabinde, karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur. 40 mL EtOAc eklenmiştir ve reaksiyon karışımı su ile 3 kere yıkanmıştır. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı flaş kromatografi (1:8:12 EtOAc/DCM/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. 1.5 g (%64.3) *tert*-bütil 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat bir katı olarak elde edilmiştir.

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (1.36 g, 4.05 mmol), *tert*-bütıl 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (1.5 g, 4.85 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (280 mg, 0.24 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi
 5 akabinde, dioksan (16 mL) ve aköz sodyum karbonat (8 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 20 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı *tert*-bütıl 5-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-
 10 karboksilat (1.7 g, %94.4) sağlamak üzere flaş kromatografi (1:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır.

tert-Bütıl 5-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (1.7 g, 3.86 mmol) 0°C'de 1 saat boyunca DCM/CF₃COOH (2:1, 21 ml) solüsyonu içinde karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 0°C'de daha fazla gaz vermeyene kadar karışım dikkatli bir şekilde doymuş K₂CO₃ solüsyonu ile nötrale edilmiştir. 15 ml NaOH (2N) solüsyona eklenmiştir ve DCM (3 x 30 ml) ile özütlenmiştir. Organik katman
 20 anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Ham 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol ayrıca saflaştırma olmadan sonraki adıma yönelik kullanılmıştır.

TEA (1.02 ml, 7.35 mmol) ve asetik anhidrit (0.341 ml, 3.62 mmol), sırasıyla oda sıcaklığında THF (10 ml) içinde bir ham 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (250 mg, 0.735 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışım 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, reaksiyon Hekzan/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik
 30 katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak **TRV-**

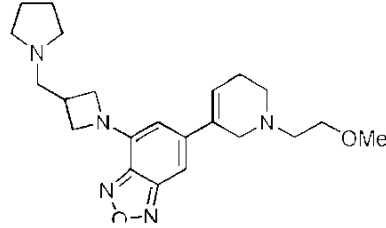
1521 (230 mg %82) sağlamak üzere kromatografi (6:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.81 (s, br, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.54 (s, br, 4H), 2.79-2.81 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.61 (t, J=5.8, 1.2H), 3.77 (t, J=5.8, 0.8H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.31-4.47 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 6.32-6.34 (m, 0.6H), 6.42-6.44 (m, 0.4H), 6.87 (s, 0.4H), 6.97 (s, 0.6H).

TRV-1522

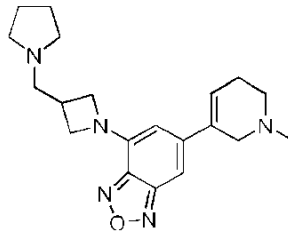
10

TEA (0.41 ml, 2.94 mmol) ve Metansülfonil klorür (0.11 ml, 1.47 mmol) sırasıyla oda sıcaklığında DCM (10 ml) içinde bir ham 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (250 mg, 0.735 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışım 5 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile özütlenmiştir. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı katı olarak Bileşik **TRV-1522**'yi (240 mg, %78) sağlamak üzere kromatografi (6:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.79-1.83 (m, 4H), 2.48-2.55 (m, 6H), 2.80 (d, J=7.3, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.47 (t, J=5.8, 2H), 3.97-4.01 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.43 (t, J=8.2, 2H), 5.83 (s, 1H), 6.35-6.37 (m, 1H), 6.89 (s, 1H).

20

TRV-1523

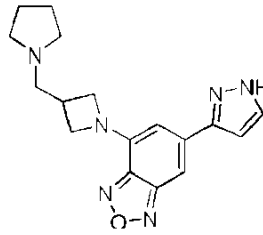
- Potasyum karbonat (507 mg, 3.68 mmol) ve 2-bromo-etil metil eter (0.316 ml, 3.3 mmol) sırasıyla oda sıcaklığında asetonitril (10 ml) içinde bir ham 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (250 mg, 0.735 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışım bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile özütlenmiştir. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak Bileşik **TRV-1523**'ü (210 mg, %72) sağlamak üzere kromatografi (4:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.80-1.82 (m, 4H), 2.41-2.42 (m, 2H), 2.54 (s, br, 2H), 2.71 (d, J=5.6, 2H), 2.77-2.81 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.40-3.41 (m, 5H), 3.62 (t, J=5.6, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 4.40 (t, J=8.0, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.28 (s, br, 1H), 6.87 (s, 1H).

TRV-1524

- TEA (1.23 ml, 8.82 mmol) ve metil iyodür (0.11 ml, 1.76 mmol) sırasıyla oda sıcaklığında DCM (10 ml) içinde bir ham 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (300 mg, 0.882 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışımın 2 saat boyunca karıştırılması

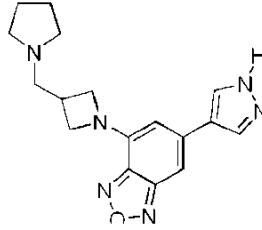
akabinde, metil iyodür (0.11 ml, 1.76 mmol) bir solüsyona eklenmiştir ve karışım diğer bir 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak Bileşik **TRV-1524**'ü (150 mg, %48) sağlamak üzere kromatografi (4:5:100:500, MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.81-1.86 (m, 4H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.58-2.62 (m, 6H), 2.82 (d, J=7.3, 2H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.41 (t, J=8.2, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.28-6.30 (m, 1H), 6.88 (s, 1H).

10

TRV 1525

Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), (1H-pirazol-3-il)boronik asit (0.10 g, 0.90 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.050 g (%21 verim) **TRV 1525** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 3: 75: 15 ila TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 8: 75: 15) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 13.11 (geniş, 1H), 8.43 (geniş, 1H), 8.13 (geniş, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.34 (t, J = 8.29 Hz, 2H), 3.92 (dd, J₁ = 5.53 Hz, J₂ = 8.54 Hz, 2H), 2.98 (yedili, J = 6.86 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.53 - 2.37 (m, 4H), 1.76 - 1.62 (m, 4H).

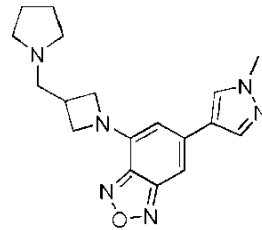
TRV 1526



- Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.18 g, 0.90 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır.
- 10 Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.080 g (%33 verim) **TRV 1526** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 3: 75: 15 ila TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 10: 75: 15) kullanılarak flaş kromatografi ile
- 15 saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.66 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.02 (dd, J_1 = 5.77 Hz, J_2 = 8.53 Hz, 2H), 3.08 (yedili, J = 6.99 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

20

TRV 1527



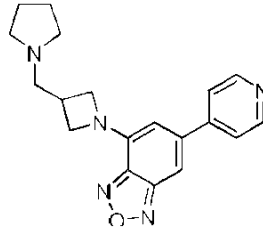
Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioksaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.18 g, 0.90 mmol) ve $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Vialin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden

5 doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.25 g (%100 verim) **TRV 1527** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 3: 75: 15 ila

10 TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 8: 75: 15) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.81 (d, $J = 0.75$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 1.00$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.44 (t, $J = 8.29$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J_1 = 5.65$ Hz, $J_2 = 8.66$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.08 (yedili, $J = 7.03$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 2.62 - 2.49 (m, 4H), 1.88 - 1.76 (m, 4H).

TRV 1528



15

Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.32 g, 0.95 mmol), piridin-4-ilboronik asit (0.15 g, 1.20 mmol) ve $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.055 g, 0.048 mmol) ile yüklenmiştir. Vialin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz

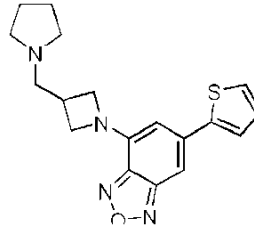
20 sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı

25 olarak 0.26 g (%82 verim) **TRV 1528** sağlamak üzere flaş kromatografi (TEA:MeOH: hekzan: EtOAc 1: 1: 15: 3) ile saflaştırılmıştır. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400

MHz) δ = 8.71 (dd, J_1 = 1.64 Hz, J_2 = 6.27 Hz, 1H), 7.52 (dd, J_1 = 1.26 Hz, J_2 = 6.27 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.49 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.06 (dd, J_1 = 5.66 Hz, J_2 = 8.66 Hz, 2H), 3.10 (yedili, J = 6.99 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

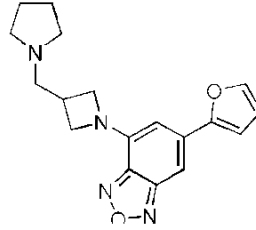
5

TRV 1529



Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), tiyofen-2-ilboronik asit (0.13 g, 1.00 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kahverengi bir katı olarak 0.21 g (%83 verim) **TRV 1529** sağlamak üzere flaş kromatografi (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 1.2: 75: 15) ile saflaştırılmıştır. δ = 7.54 (dd, J_1 = 1.13 Hz, J_2 = 3.64 Hz, 1H), 7.38 (dd, J_1 = 1.13 Hz, J_2 = 5.15 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 7.13 (dd, J_1 = 3.64 Hz, J_2 = 5.15 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.03 (dd, J_1 = 5.65 Hz, J_2 = 8.66 Hz, 2H), 3.09 (yedili, J = 6.90 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

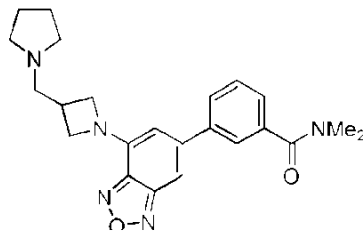
TRV 1530



- Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), furan-2-ilboronik asit (0.11 g, 1.00 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.18 g (%75 verim) **TRV 1530** sağlamak üzere flaş kromatografi (TEA:

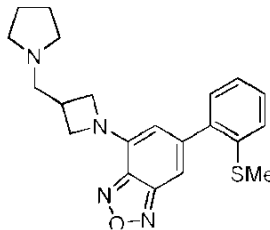
- MeOH: hekzan: EtOAc 5: 1.2: 75:15) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.54 (dd, J_1 = 0.75 Hz, J_2 = 1.76 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (dd, J_1 = 0.75 Hz, J_2 = 3.76 Hz, 1H), 6.53 (J_1 = 1.76 Hz, J_2 = 3.51 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.45 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.02 (dd, J_1 = 5.77 Hz, J_2 = 8.53 Hz, 2H), 3.08 (yedili, J = 6.99 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 4H), 1.88 - 1.76 (m, 4H).

TRV 1531



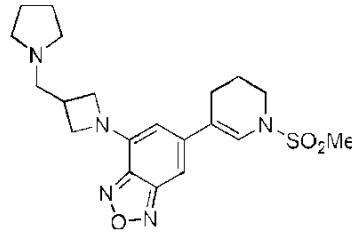
Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), (3-(dimetilkarbamoyl)fenil)boronik asit (0.18 g, 0.91 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden
5 doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile
10 özütlülmüştür. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 0.24 g (%80 verim) **TRV 1531** sağlamak üzere flaş kromatografi (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc: DCM 5: 4: 60: 20: 20) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.51 (dt, J_1 = 1.25 Hz, J_2 = 7.78 Hz, 1H), 7.46 (dt, J_1 = 1.25 Hz, J_2 = 7.53 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.03 (dd, J_1 = 5.77 Hz, J_2 =
15 8.53 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.09 (yedili, J = 6.78 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.81 (d, J_1 = 7.53 Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 4H).

TRV 1532



Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), (2-(metiltiyo)fenil)boronik asit (0.11 g, 1.00 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı

olarak 0.20 g (%71 verim) **TRV 1532** sağlamak üzere flaş kromatografi (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 1: 75: 15) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.39 (dt, J_1 = 2.01 Hz, J_2 = 7.66 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.27 (dt, J_1 = 2.01 Hz, J_2 = 7.53 Hz, 1H), 7.23 (dt, J_1 = 1.00 Hz, J_2 = 7.03 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.44 (t, J = 8.29 Hz, 2H), 4.01 (dd, J_1 = 5.78 Hz, J_2 = 8.79 Hz, 2H), 3.06 (yedili, J = 6.78 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 4H).

TRV-1533

10

Yuvarlak tabanlı bir balon *tert*-bütil 5-(((triflorometil)sülfonil)oksi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (4.02 g, 12.15 mmol), bis(pinakolato)diboron (4.63 g, 18.22 mmol), potasyum asetat (3.57 g, 36.44 mmol) ve PdCl₂(dppf) (445 mg, 0.61 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (60 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyonun tamamlanması akabinde, karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur. 40 mL EtOAc eklenmiştir ve reaksiyon karışımı su ile 3 kere yıkanmıştır. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı flaş kromatografi (1:19, EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. 2.27 g (%60.5) *tert*-bütil 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat bir katı olarak elde edilmiştir.

20

Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (2.06 g, 6.12 mmol), *tert*-bütil 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (2.27 g, 7.35 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (354 mg, 0.306 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (16 mL) ve aköz sodyum karbonat (8 mL, 2M) eklenmiştir.

25

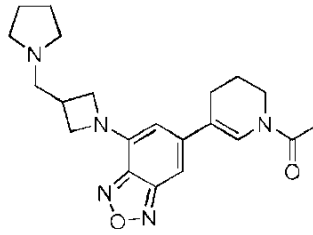
Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 20 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı *tert*-bütil 5-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-
 5 karboksilat (2.65 g, %98.4) sağlamak üzere flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.55 (s, 9H), 1.79-1.83 (m, 4H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.47 (t, J=5.9, 2H), 2.54 (s, br, 4H), 2.78-2.82 (m, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.63 (s, br, 2H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.40 (t, J=8.2, 2H), 5.90 (s, 0.44H), 6.03
 10 (s, 0.6H), 6.86 (s, 1H), 7.43 (s, 0.4H), 7.66 (s, 0.6H).

tert-Bütil 5-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat (440 g, 1.0 mmol) 0°C'de 6 saat boyunca DCM/CF₃COOH (2:1, 6 ml) solüsyonu içinde karıştırılmıştır. Tamamlanmanın
 15 TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 0°C'de daha fazla gaz vermeyene kadar karışım dikkatli bir şekilde doymuş K₂CO₃ solüsyonu ile nötralize edilmiştir. 15 ml NaOH (2N) solüsyona eklenmiştir ve DCM (3 x 10 ml) ile özütlenmiştir. Organik katman anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Ham
 20 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol ayrıca saflaştırma olmadan sonraki adıma yönelik kullanılmıştır.

TEA (1.39 ml, 10 mmol) ve asetik anhidrit (0.471 ml, 5 mmol), sırasıyla oda sıcaklığında DCM (10 ml) içinde bir 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (ham, 1 mmol)
 25 solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışım 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak **TRV-**
 30 **1533** (65 mg, %17) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 3:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla

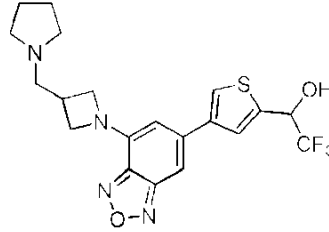
saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.79-1.83 (m, 4H), 1.96-2.02 (m, 1.1H), 2.04-2.10 (m, 0.9H), 2.26 (s, 1.35H), 2.31 (s, 1.65H), 2.50-2.55 (m, m, 6H), 2.79-2.82 (m, 2H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 0.9H), 3.76-3.78 (m, 1.1H), 3.96-4.01 (m, 2H), 4.42 (t, J=8.2, 2H), 5.84 (s, 0.55H), 6.02 (s, 0.45H), 6.90-6.91 (m, 1H), 7.15 (s, 0.55H), 7.93 (s, 0.45H).

TRV-1534



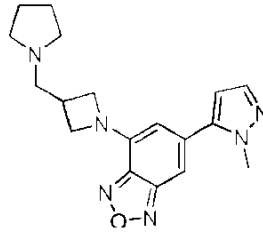
TEA (0.7 ml, 5 mmol) ve Metansülfonil klorür (0.39 ml, 5 mmol), sırasıyla oda sıcaklığında DCM (10 ml) içinde bir 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (ham, 1 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışım 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile özütlenmiştir. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak **TRV-1534**'ü (105 mg, %25) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 2:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.80-1.83 (m, 4H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 6H), 2.79 (d, J=7.5, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.64 (t, J=5.5, 2H), 3.96-4.00 (m, 2H), 4.42 (t, J=8.2, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.19 (s, 1H).

TRV 1535



- TRV-1472** (0.4 g, 1.15 mmol) ve 2-formiltiyofen-4-boronik asit (0.188 g, 1.21 mmol) bir tüpe eklenmiştir ve tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (2.8 mL) ve Na₂CO₃ (1.7 mL, 3.4 mmol, 2 N aköz solüsyon), akabinde Pd (PPh₃)₄ (0.069 g, 0.06 mmol) eklenmiştir. Tüp kapatılmıştır ve akabinde bir gece boyunca 85°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur ve akabinde EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik katman su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ham aldehidi vermek üzere konsantre edilmiştir. Aldehit kolon kromatografi kullanılarak saflaştırılmıştır ve doğrudan sonraki adımda kullanılmıştır. Aldehit 4-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyofen-2-karbaldehit THF (10 mL) içinde çözülmüştür ve bir buz banyosunda soğutulmuştur. CF₃TMS (0.19 mL) eklenmiştir ve akabinde katalizör TBAF (0.1 mL, 1.0 M solüsyon) eklenmiştir. 30 dakika sonra reaksiyon buz banyosundan uzaklaştırılmıştır ve oda sıcaklığına ısıtılmıştır. TLC ile tamamlanması akabinde, 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve 2 N HCl (aköz) eklenmiştir, 40 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde 2N NaOH ile baz haline getirilmiştir. Bu karışım EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, sarı katı olarak 0.210 mg(%58) **TRV 1535** sağlamak üzere kromatografi (hekzan: etilasetat: trietilamin: metanol, 5:1:0.3:0.1) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.13(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.09-3.03(m, 1H), 2.81-2.83(d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.58 (m, 4H), 1.85(m, 4H).

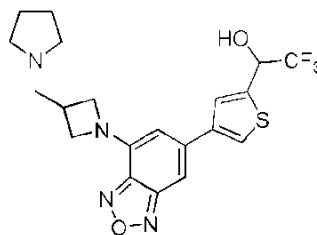
TRV 1536



Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.67 g, 2.00 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.50 g, 2.40 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (0.12 g, 0.10 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (6 mL) ve aköz sodyum karbonat (3 mL, 2.0 M, 6.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır.

10 Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile
özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve
konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.67 g (%99 verim) **TRV 1536**
sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 1: 75: 15 ila
TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 5: 75: 15) kullanılarak flaş kromatografi ile
15 saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.55 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.01
(d, J = 0.76 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.01 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.29 Hz,
2H), 4.03 (dd, J_1 = 5.40 Hz, J_2 = 8.67 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.09 (yedili, J = 7.09
Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 4H), 1.87 - 1.76 (m, 4H).

TRV 1537

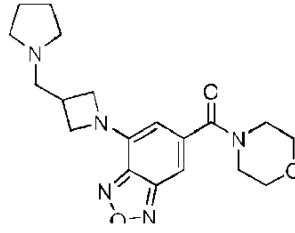


6 mL anhidröz THF içinde bir 6-bromo-4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.38 g, 1.13 mmol) solüsyonu nitrojen altında -78°C'ye soğutulmuştur. Solüsyona *n*-bütilityum (0.55 mL, 2.5 M, 1.38 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Tam ekleme akabinde, reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde tribütiltin klorür (0.46 mL, 1.70 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, metanol ile söndürülmeden önce 1 saat boyunca -78°C'de karıştırılmıştır. Karışım tuzlu su ile seyreltilmiştir, etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı koru turuncu yağ olarak 0.48 g (%77 verim) 4-(3-(Pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(tri-*n*-bütilstannil)benzo[c][1,2,5]oksadiazol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: hekzan: EtOAc 2: 100: 0 ila TEA: hekzan: EtOAc 2: 95:5) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.14 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 3.96 (dd, *J*₁ = 5.77 Hz, *J*₂ = 8.28 Hz, 2H), 3.06 (yedili, *J* = 7.53 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 7.53 Hz, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 4H), 1.88 - 1.76 (m, 4H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.35 (altılı, *J* = 7.28 Hz, 6H), 1.09 (t, *J* = 8.09 Hz, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.28 Hz, 9H).

Bir reaksiyon viyali 4-(3-(Pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(tri-*n*-bütilstannil)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.33 g, 0.60 mmol), 1-(4-bromotiyofen-2-il)-2,2,2-trifloroetan-1-ol (0.16 g, 0.60 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.035 g, 0.030 mmol), Cul (0.011 g, 0.06 mmol) ve CsF (0.18 g, 1.20 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale DMF (4 mL) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.080 g (%31 verim) **TRV 1537** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 1: 75: 15 ila TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 5: 75: 15) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.23 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.78 (s,

1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.52$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.50 (beşli, $J = 6.52$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 8.03$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J_1 = 6.02$ Hz, $J_2 = 8.28$ Hz, 2H), 2.99 (yedili, $J = 7.53$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 1.73 - 1.63 (m, 4H).

5

TRV 1538

TRV-1472 (2.0095 g, 5.96 mmol), THF (60 mL) içinde çözünmüştür ve 78 °C'ye soğutulmuştur. nBuLi (4.5 mL, hekzan içinde 1.6 M solüsyon) 10 dakika boyunca damlatılarak eklenmiştir ve ilave bir 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. CO₂, kademeli olarak oda sıcaklığına ısıtılırken kanül vasıtasıyla reaksiyon karışımından köpürtülmüştür. Reaksiyon akabinde 2.12 gram koyu bir katı vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal akabinde NMP (70 mL) içinde çözünmüştür ve akabinde bu karışımın 20 mL alikuotu HATU bağlama adımında kullanılmıştır.

15 NMP (20 mL, 0.6068 g **1**) içinde lityum karboksilat 1 0°C'ye soğutulmuştur ve DIPEA (1.0 mL, 5.91 mmol); akabinde HATU (0.8239 g, 2.16 mmol) eklenmiştir. Morfolin (0.52 mL, 5.91 mmol) eklenmesinden önce bu karışım 5 dakika boyunca karıştırılmıştır ve reaksiyon TLC ile tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon tuzlu su ile seyreltilmiştir ve DCM (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen

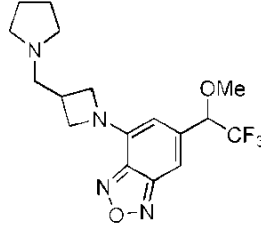
20 katmanlar MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham kalıntı kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmıştır, ilk deneme %10 MeOH/DCM ile yapılmıştır, bu >%5 kimyasal saflık vermede başarısız olmuştur. Saflaştırma mumsu bir katı olarak 0.0803 g (%11 verim) **TRV-1538** sağlamak üzere EtOAc: Hekzan:TEA (6:4:0.5) ile tekrar edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) $\delta = 7.06$

25 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.34 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 3.65 (br s, 2H),

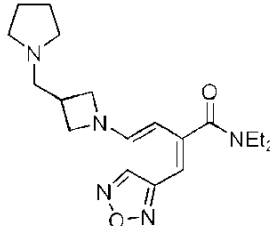
3.60 (br s, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.70 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.44 (br s, 4H), 1.67 (br s, 4H).

TRV-1539

5



TRV-1520 (0.3249 g, 0.91 mmol) NMP (10 mL) içinde çözünmüştür ve bir buz banyosunda soğutulmuştur. NaH (0.0401 g, 1.00 mmol, mineral yağ içinde %60) parçalar halinde eklenmiştir ve 20 dakika boyunca karıştırılmıştır, daha sonra reaksiyona iyodometan (0.056 mL, 0.91 mmol) eklenmiştir ve karışım bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Karışım DCM (3x) özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, 0.0602 g (%18 verim) **TRV-1539** sağlamak üzere %8 MeOH / DCM vasıtasıyla ve tekrar EtOAC/Hekzan/TEA (6:4:0.5) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.20 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.10 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.71 (d, J = 5 Hz, 2H), 2.44 (br s, 4 H), 1.70-1.64 (m, 4H).

TRV-1540

20

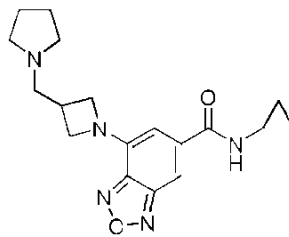
TRV-1472 (2.0095 g, 5.96 mmol), THF (60 mL) içinde çözünmüştür ve 78 °C'ye soğutulmuştur. nBuLi (4.5 mL, hekzan içinde 1.6 M solüsyon) 10 dakika boyunca

damlatılarak eklenmiştir ve ilave bir 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. CO₂, kademeli olarak oda sıcaklığına ısıtılırken kanül vasıtasıyla reaksiyon karışımından köpürtülmüştür. Reaksiyon akabinde 2.12 gram koyu bir katı vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal akabinde NMP (70 mL) içinde çözünmüştür ve

5 akabinde bu karışımın 20 mL alikuotu HATU bağlama adımında kullanılmıştır. NMP (20 mL, 0.6068 g **1**) içinde lityum karboksilat **1** 0°C'ye soğutulmuştur ve DIPEA (1.0 mL, 5.91 mmol); akabinde HATU (0.8239 g, 2.16 mmol) eklenmiştir. Dietilamin (1.0 mL, 5.91 mmol) eklenmesinden önce bu karışım 5 dakika boyunca karıştırılmıştır ve reaksiyon TLC ile tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon

10 tuzlu su ile seyreltilmiştir ve DCM (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen katmanlar MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham kalıntı kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmıştır, ilk deneme EtOAc: Hekzan:TEA (6:4:0.5) ile yapılmıştır, bu >%5 kimyasal saflık vermede başarısız olmuştur. Saflaştırma mumsu bir katı olarak 0.0823 g (%12 verim) **TRV-1540** sağlamak

15 üzere %10 MeOH/DCM ile tekrar edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 6.99 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.35 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.72 (br s, 2H), 2.46 (br s, 4H), 1.68 (br s, 4H), 1.19-1.13 (m, 3H), 1.10-1.03 (m, 3H).

TRV-1541

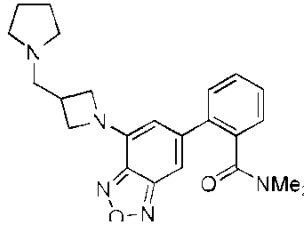
20

TRV-1472 (2.0095 g, 5.96 mmol), THF (60 mL) içinde çözünmüştür ve 78 °C'ye soğutulmuştur. nBuLi (4.5 mL, hekzan içinde 1.6 M solüsyon) 10 dakika boyunca damlatılarak eklenmiştir ve ilave bir 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. CO₂, kademeli olarak oda sıcaklığına ısıtılırken kanül vasıtasıyla reaksiyon karışımından köpürtülmüştür. Reaksiyon akabinde 2.12 gram koyu bir katı vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal akabinde NMP (70 mL) içinde çözünmüştür ve

25

akabinde bu karışımın 20 mL alikuotu HATU bağlama adımında kullanılmıştır. NMP (20 mL, 0.6068 g **1**) içinde lityum karboksilat 1 0°C'ye soğutulmuştur ve DIPEA (1.0 mL, 5.91 mmol); akabinde HATU (0.8239 g, 2.16 mmol) eklenmiştir. Siklopropilamin (0.41 mL, 5.91 mmol) eklenmesinden önce bu karışım 5 dakika boyunca karıştırılmıştır ve reaksiyon TLC ile tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon tuzlu su ile seyreltilmiştir ve DCM (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen katmanlar MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham kalıntı kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmıştır, ilk deneme EtOAc: Hekzan:TEA (6:4:0.5) ile yapılmıştır, bu >%5 kimyasal saflık vermede başarısız olmuştur. Saflaştırma mumsu bir katı olarak 0.0459 g (%6.8 verim) **TRV-1541** sağlamak üzere %10 MeOH/DCM ile tekrar edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 8.57 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.35 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.71 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.45 (br s, 4H), 1.68 (br s, 4H), 0.72-0.69 (m, 2H), 0.59-0.56 (m, 2H).

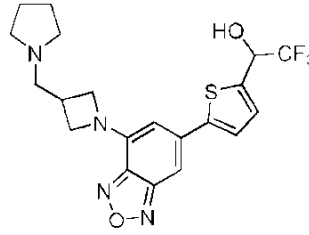
15

TRV 1542

Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), (2-(dimetilkarbamoil)fenil)boronik asit (0.18 g, 0.91 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 0.23 g (%77 verim) **TRV 1542** sağlamak üzere flaş kromatografi (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 3: 75: 15) ile

saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.52 - 7.38 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.42 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 3.99 (dd, J_1 = 5.65 Hz, J_2 = 8.41 Hz, 2H), 3.06 (yedili, J = 7.03 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.79 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.58 - 2.46 (m, 4H), 1.86 - 1.72 (m, 4H).

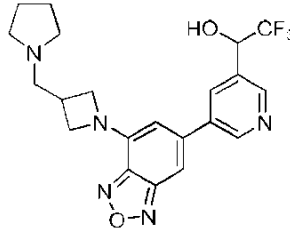
5

TRV 1543

- TRV-1472** (0.4 g, 1.15 mmol) ve 5-formiltiyofen-2-boronik asit (0.188 g, 1.21 mmol) bir tüpe eklenmiştir ve tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir.
- 10 DME (2.8 mL) ve Na_2CO_3 (1.7 mL, 3.4 mmol, 2 N aköz solüsyon), akabinde Pd (PPh_3)₄ (0.069 g, 0.06 mmol) eklenmiştir. Tüp kapatılmıştır ve akabinde bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur ve akabinde EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik katman su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve ham aldehidi vermek üzere konsantre edilmiştir.
- 15 Aldehit kolon kromatografi kullanılarak saflaştırılmıştır ve doğrudan sonraki adımda kullanılmıştır. Aldehit **2** THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve bir buz banyosunda soğutulmuştur. CF_3TMS (0.19 mL) eklenmiştir ve akabinde katalizör TBAF (0.1 mL, 1.0 M solüsyon) eklenmiştir. 30 dakika sonra reaksiyon buz banyosundan uzaklaştırılmıştır ve oda sıcaklığına ısıtılmıştır. TLC ile
- 20 tamamlanması akabinde, 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve 2 N HCl (aköz) eklenmiştir, 40 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde 2N NaOH ile baz haline getirilmiştir. Bu karışım EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, sarı katı olarak 40 mg(%28) **TRV 1543** sağlamak üzere kromatografi (hekzan: etil asetat: trietilamin: metanol, 5:1:0.3:0.1) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33(d, J =3.6 Hz, 1H), 7.20-7.20(m,2H), 5.99(s,1H), 5.31-5.25 (m,
- 25

1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.09-3.03(m,1H),2.83-2.81(d,J=8Hz,2H),2.57(m,4H), 1.83(m,4H).

TRV 1544

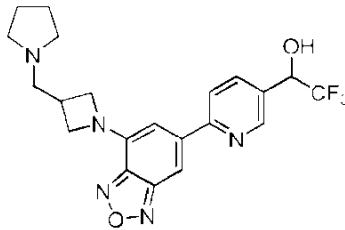


5

4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(tribütilstannil)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.4g, 0.73mmol), 1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifloroetan-1-ol (0.230g, 0.9mmol), CsF(0.45g, 2.19mmol), CuI(14mg, 0.073mmol), Pd(PPh₃)₄, (0.042g, 0.0365mmol) cam tüp içine yüklenmiştir ve kapatılmıştır, akabinde bunun gazı giderilmiştir ve N₂ ile temizlenmiştir. DMF (10ml) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı bir gece boyunca 45°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde, reaksiyon soğutulmuştur ve akabinde EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik katman su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve **TRV-1544** (0.120g, %42) vermek üzere kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılmış ham ürünü vermek üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.03(d, J=3.6Hz, 1H), 8.75(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.19(d, J=4.0Hz, 1H), 6.26(s,1H), 5.37-5.45(m,1H), 4.40(m,2H), 3.99(m,2H), 2.97-3.04(m,1H), 2.72(d,J=8.0Hz,2H), 2.45(s, 4H), 1.68(s,4H).

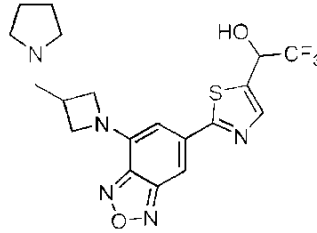
20

TRV 1545



4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(tribütilstannil)benzo[c][1,2,5]oksadiazol

(0.4g, 0.73mmol), 1-(6-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifloroetan-1-ol (0.230g, 0.9mmol), CsF(0.45g, 2.19mmol), CuI(14mg, 0.073mmol), Pd(PPh₃)₄, (0.042g, 0.0365mmol) cam tüp içine yüklenmiştir ve kapatılmıştır, akabinde bunun gazı giderilmiştir ve N₂ ile temizlenmiştir. DMF (10ml) eklenmiştir ve reaksiyon 5 karışımı bir gece boyunca 45oC’de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde, reaksiyon soğutulmuştur ve akabinde EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik katman su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve **TRV-1545** (0.108g, %36) vermek üzere kolon kromatografi kullanılarak saflaştırılmış ham ürünü vermek üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR 10 (400 MHz, DMSO): δ 8.80(s,1H), 8.22(d, J=8.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.0Hz, 1H), 7.80(s,1H), 7.14(s,1H), 6.77(s,1H), 5.40(m,1H), 4.39(m,2H), 3.96(m,2H), 3.0(m,1H), 2.72(d, J=4.0Hz,2H), 2.45(s,4H), 1.68(s,4H).

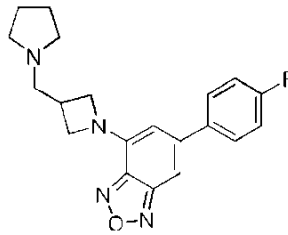
TRV 1546

15 Bir reaksiyon viyali 4-(3-(Pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(tri-*n*-bütilstannil)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.33 g, 0.60 mmol), 1-(4-bromotiyofen-2-il)-2,2,2-trifloroetan-1-ol (0.16 g, 0.60 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.035 g, 0.030 mmol), Cul (0.011 g, 0.06 mmol) ve CsF (0.18 g, 1.20 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale DMF (4 mL) 20 eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C’ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlendirilmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 0.14 g (%42 verim) 2-(7-(3- 25 (pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-5-karbaldehit sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 1:

75: 15 ila TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 5: 75: 15) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

2-(7-(3-(Pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-5-
 5 karbaldehit (0.14g, 0.38 mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. CF₃TMS (0.085 mL, 0.57 mmol), akabinde TBAF (0.050 mL, THF içinde 1.0 M solüsyon, 0.050 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde, 0°C'ye yeniden soğutulmadan önce 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve 4N HCl (aköz) eklenmiştir ve 60 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde 3N aköz NaOH ile
 10 baz haline getirilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.090 g (%54 verim) **TRV 1546** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 1: 75: 15 ila TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 5: 75: 15) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR
 15 (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.54 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.20 (q, *J* = 6.53 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 8.28 Hz, 2H), 4.30 (geniş, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.10 (yedili, *J* = 7.19 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 7.28 Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

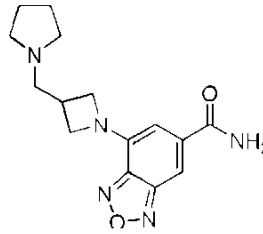
TRV 1547



20

Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), (4-florofenil)boronik asit (0.14 g, 1.00 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz
 25 sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon

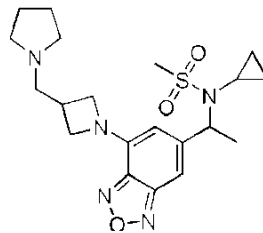
tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 0.20 g (%77 verim) **TRV 1547** sağlamak üzere flaş kromatografi (TEA: MeOH: 5 hekzan: EtOAc 5: 1: 75: 15) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.63 - 7.56(m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 8.28 Hz, 2H), 4.03 (dd, *J*₁ = 5.77 Hz, *J*₂ = 8.53 Hz, 2H), 3.09 (yedili, *J* = 6.65 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 7.53 Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 4H).

TRV 1548

10

Metil 7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-karboksilat (0.2146 g, 0.68 mmol), metanol (2 mL) içinde çözünmüştür ve metanol (12 mL) içinde 7N NH₃ tüpe eklenmiştir. Tüp kapatılmıştır ve bir koruma kalkanı arkasında 48 saat boyunca 50°C'ye ısıtılmıştır. Karışım, ham amid sağlamak üzere konsantre edilmiştir. Ham amid, 0.1439 g (%70 verim) **TRV-1548** sağlamak üzere kromatografi (NH₄OH katmanı ile %10 MeOH / DCM) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 8.10 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.35 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 3.92 (q, *J* = 5 Hz, 2H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.70 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 2.44 (br s, 4H), 1.68-1.65 (m, 4H).

20

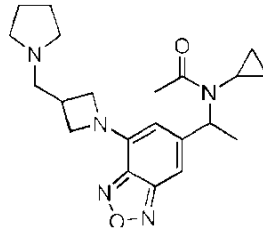
TRV 1549

TRV-1551 (0.1830 g, 0.54 mmol), DCM (10 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. TEA (0.75 mL, 5.4 mmol) eklenmiştir, akabinde MeSO₂Cl (0.21 mL, 2.7 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve

5 TLC ile tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde konsantre edilmiştir ve kalıntı, 2N NaOH(aköz) eklenmesi ile bazik hale getirilmiştir. Bu bazik kalıntı akabinde DCM (3x) özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ham amid sağlamak üzere konsantre edilmiştir. Materyal, 0.1417 g (%63 verim) **TRV-1549**

10 sağlamak üzere kromatografi EtOAc:hekzan:TEA (9:1:0.5)vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 6.98 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.17 (q, J = 10 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 10 Hz, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (br s, 2H), 2.54 (br s, 4H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.81 (br s, 4H), 1.73 (d, J = 10 Hz, 3H), 1.02-0.96 (m, 1H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H).

15

TRV-1550

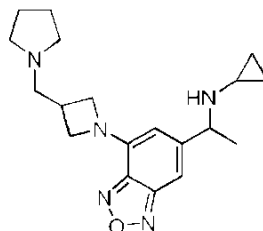
TRV-1551 (0.2133 g, 0.62 mmol), DCM (10 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. TEA (0.86 mL, 6.2 mmol) eklenmiştir, akabinde AcCl (0.22 mL, 3.1 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve TLC

20 ile tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde konsantre edilmiştir ve kalıntı, 2N NaOH(aköz) eklenmesi ile bazik hale getirilmiştir. Bu bazik kalıntı akabinde DCM (3x) özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ham amid sağlamak

25 üzere konsantre edilmiştir. Materyal, 0.1858 g (%78 verim) **TRV-1550** sağlamak üzere kromatografi EtOAc:hekzan:TEA (9:1:0.5)vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 6.87 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.68-5.67 (m, 1H), 4.37 (t, J = 10 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 10 Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 5H), 2.031 (s, 3H), 1.79 (s, 4H), 1.67 (d, J = 10 Hz, 3H), 0.82-0.75 (m, 1H), 0.69-0.60 (m, 3H).

TRV-1551



5

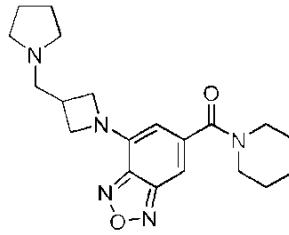
- TRV-1472** (1.7789 g, 5.28 mmol) bir tüp içinde tolüen (25 mL) içinde çözünmüştür ve Tribütil(1-etoksivinil)kalay (2.4789 g, 6.86 mmol) eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca, argonun solüsyondan köpürtülmesi ile gazı giderilmiştir.
- 10 Akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.6125 g, 0.53 mmol) eklenmiştir, tüp kapatılmıştır ve karışım 16 saat boyunca 110°C'de ısıtılmıştır. ¹H NMR'ye yönelik bir alikot, reaksiyonun %100 dönüşüme ulaştığını göstermiştir. Materyal Celite ile filtrelenmiştir ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı DCM içinde çözünmüştür ve aköz KF solüsyonu ile yıkanmıştır, bir çökelti ile sonuçlanmıştır. Bu materyal
- 15 filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır. Organik katman akabinde su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal THF (80 mL) içinde kısmen çözünmüştür ve tam solüsyon elde etmek üzere EtOH (6 mL) eklenmiştir. Solüsyon akabinde 0°C'ye soğutulmuştur ve 2NHCl(aköz) (11 mL) damlatılarak eklenmiştir. Buz banyosu kaldırılmadan önce 5
- 20 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır. TLC ile tamamlanana kadar karıştırılmıştır (60 dakika) ve akabinde THF'yi uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir. Kalıntı 0°C'ye soğutulmuştur ve akabinde 2N NaOH (aköz) ile bazik hale getirilmiştir. Bu bazik karışım DCM (3x) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organikler su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ham keton **8** sağlamak
- 25 üzere konsantre edilmiştir. Bu keton akabinde metanol (50 mL) içinde çözünmüştür ve siklopropil amin (0.76 mL, 11 mmol) ve Ti(OiPr)₄ (2.1 mL, 6.9 mmol)

kahverengi bir çökelti meydana getirerek eklenmiştir. Bu karışım akabinde bir buz banyosunda soğutulmuştur ve NaBH₄ (0.2989 g, 7.9 mmol) parçalar halinde eklenmiştir ve akabinde TLC ile tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde NH₄Cl eklenmesi ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc ile

5 seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman EtOAc ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄) filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham amin, 0.8689 g (**TRV-1472**'den %48 verim) **TRV-1551** sağlamak üzere kromatografi (%10 MeOH / DCM) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 6.99 (s, 1H),

10 6.09 (s, 1H), 4.29 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.69 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.44 (s, 4H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.23 (d, J = 5 Hz, 3H), 0.29-0.19 (m, 4H).

TRV-1552



15

TRV-1472 (0.7014 g, 2.08 mmol), THF (20 mL) içinde çözünmüştür ve -78 °C'ye soğutulmuştur. nBuLi (1.8 mL, hekzan içinde 1.6 M solüsyon) 10 dakika boyunca damlatılarak eklenmiştir ve ilave bir 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. CO₂, kademeli olarak oda sıcaklığına ısıtılırken kanül vasıtasıyla reaksiyon karışımından

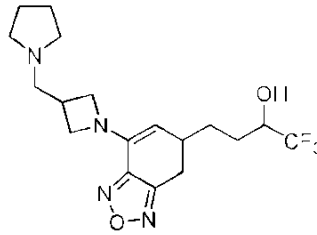
20 köpürtülmüştür. Reaksiyon akabinde 800 mg koyu bir katı vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal akabinde NMP (30 mL) içinde çözünmüştür ve akabinde bu karışımın 15 mL alikuotu HATU bağlama adımında kullanılmıştır. NMP (15 mL, 1.04 mmol **1**) içinde lityum karboksilat **1** 0°C'ye soğutulmuştur ve DIPEA (0.54 mL, 3.12 mmol); akabinde HATU (0.4349 g, 1.14 mmol) eklenmiştir. Piperidin

25 (0.31 mL, 3.13 mmol) eklenmesinden önce bu karışım 5 dakika boyunca karıştırılmıştır ve reaksiyon TLC ile tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon

tuzlu su ile seyreltilmiştir ve DCM (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen katmanlar MgSO₄ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham kalıntı kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmıştır, ilk deneme EtOAc: Hekzan:TEA (6:4:0.5) ile yapılmıştır, bu >%5 kimyasal saflık vermede başarısız olmuştur.

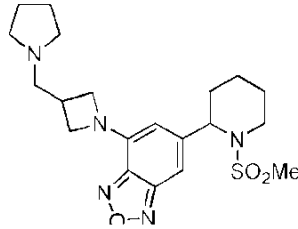
- 5 Saflaştırma mumsu bir katı olarak 0.081 g (%21 verim) **TRV-1552** sağlamak üzere %10 MeOH/DCM ile tekrar edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.00 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.34 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 1H), 2.72 (br s, 2H), 2.49 (DMSO sinyali ile örtüşür, br s, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.46 (s, 2H).

10

TRV-1553

- Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1472** (600 mg, 1.78 mmol), benziltriethylamonyum (406mg, 1.78 mmol) ve Pd(OAc)₂(40 mg, 0.178 mmol) ile yüklenmiştir. Balon
- 15 birkaç kez nitrojen ile temizlenmiştir ve akabinde kuru DMF (8 ml) alil alkol (0.181ml, 2.67 mmol) ve TEA (2.47 ml, 17.8 mmol) ayrı bir şekilde karışıma eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım akabinde 55-60°C'ye ısıtılmıştır ve TLC ile kontrol edilmiştir. Reaksiyonun tamamlanması akabinde, 50ml EtOAc karışıma eklenmiştir. Karışım 3 kere tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur
- 20 ve konsantre edilmiştir. 3-(7-(3-(pirolidin-1-ylmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)propanal (340 mg, %60.7) gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 4:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla elde edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.78-1.83 (m, 4H), 2.52 (s, br, 4H), 2.78-2.84 (m, 4H), 2.91-2.94 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 2H), 4.38 (t, J=8.2, 2H), 5.63 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 9.85 (s, 1H).
- 25

Yukarıdaki aldehit (250 mg, 0.79 mmol), kuru THF solüsyonu (6 ml) içinde nitrojen atmosferi altında 0°C'ye soğutulmuştur. TMSCF₃ (140 ul, 0.95 mmol) ve TBAF (0.08 ml, 0.08 mmol, 1M solüsyon) ayrı olarak karışıma yavaş bir şekilde eklenmiştir. Renk, kırmızıdan mora ve ekleme sırasında tekrar kırmızıya değişmiştir. Solüsyon 2 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, karışıma 5 ml su eklenmiştir ve 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu karışıma 50 ml EtOAc eklenmiştir 1 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Ürün (**TRV-1553**, 220 mg, %72.6), gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 4:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla elde edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.85 (s, br, 4H), 1.92-2.08 (m, 2H), 2.54 (s, br, 4H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.80 (d, J=7.6, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 3H), 4.40 (t, J=8.2, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.82 (s, 1H).

TRV-1554

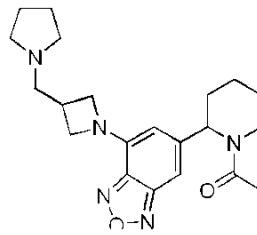
n-BuLi (0.96ml, 2.4 mmol, 4 M solüsyon), -78°C'de nitrojen atmosferi altında THF (10 mL) içinde karıştırılan bir **TRV-1472** (674 mg, 2 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. 20 dakika sonra, bir 1-Boc-2-piperidon (440 mg, 2.2 mmol) THF solüsyonu (5 ml) -78°C'de karışıma eklenmiştir ve siyah solüsyon 1 saat boyunca karıştırılmıştır ve MeOH ile söndürülmüştür. EtOAc (50 ml) eklenmesi akabinde, karışım 1 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir, *tert*-bütil (5-okso-5-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)pentil)karbamat (360 mg,

%39.3) gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 2:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla elde edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.45 (s, 9H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 6H), 2.53 (s, br, 4H), 2.79 (d, J=7.6, 2H), 3.00-3.09 (m, 3H), 3.17-3.20 (m, 2H), 4.00-4.04 (m, 2H), 4.45 (t, J=8.2, 2H),
5 4.63 (s, br, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

tert-Bütil (5-okso-5-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5] oksadiazol-5-il)pentil) karbamat (280 mg, 1.0 mmol) 0°C'de 1 saat boyunca DCM/CF₃COOH (2:1, 3 ml)solüsyonu içinde karıştırılmıştır. Tamamlanmanın
10 TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 0°C'de daha fazla gaz vermeyene kadar karışım dikkatli bir şekilde doymuş K₂CO₃ solüsyonu ile nötralize edilmiştir. 15 ml NaOH (2N) solüsyona eklenmiştir ve DCM (3 x 10 ml) ile özütlenmiştir. Organik katman anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı (4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-
15 il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol) ayrıca saflaştırma olmadan sonraki adıma yönelik kullanılmıştır. NaBH₄ (114 mg, 1.83 mmol), 2 saat boyunca oda sıcaklığında MeOH (8 ml) içinde 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (210 mg, 0.61 mmol) solüsyonunda karıştırılan solüsyona eklenmiştir. Tamamlanmanın TLC ile kontrol
20 edilmesi akabinde, karışım konsantre edilmiştir. 15 ml NaOH (2N) kalıntıya eklenmiştir ve DCM (3 x 10 ml) ile özütlenmiştir. Organik katman anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı (bileşik 3) ayrıca saflaştırma olmadan sonraki adıma yönelik kullanılmıştır. TEA (0.51 ml, 3.66 mmol) ve metansülfonil klorür (0.14 ml, 1.83 mmol) sırasıyla oda
25 sıcaklığında DCM (10 ml) içinde bir 6-(piperidin-2-il)-4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (ham, 0.61 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışım 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman
30 kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı katı olarak Bileşik **TRV-1554**'ü (192 mg %75) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan

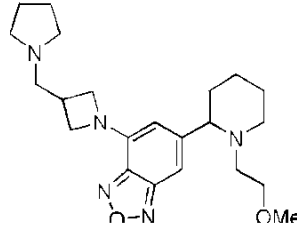
ila 4:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.56-1.76 (m, 4H), 1.81 (s, br, 4H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.34 (d, J=8.0, 1H), 2.54 (s, br, 4H), 2.80 (d, J=7.6, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 2H), 3.85 (d, J=7.2, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 4.39-4.43 (m, 2H), 5.01 (d, J=4.8, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.00 (s, 1H).

TRV-1555



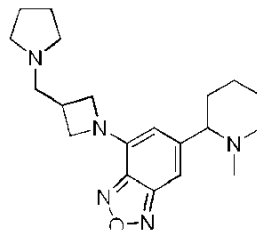
TEA (0.81 ml, 5.84 mmol) ve asetik anhidrit (0.276 ml, 2.92 mmol) sırasıyla oda sıcaklığında DCM (10 ml) içinde bir 6-(piperidin-2-il)-4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (200 mg, 0.584 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı katı olarak **TRV-1555**'i (205 mg %91) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 3:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.52-1.89 (m, 9H), 2.13-2.34 (m, 4H), 2.53 (s, br, 4H), 2.73-2.80 (m, 2.31H), 3.04-3.12 (m, 1.69H), 3.69-3.72 (m, 0.69H), 3.95 (s, br, 2H), 4.34-4.41 (m, 2H), 4.63-4.65 (m, 0.31H), 4.95 (s, br, 0.31H), 5.61-5.67 (m, 1H), 5.88 (s, 0.69H), 6.88 (s, 1H).

TRV-1556



- Potasyum karbonat (828 mg, 6 mmol) ve 2-bromo-etil metil eter (0.432 ml, 4.5 mmol) sırasıyla asetonitril (10 ml) içinde bir 6-(piperidin-2-il)-4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (513 mg, 1.5 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Akabinde karışım bir gece boyunca 50°C'ye ısıtılmıştır, diğer bir 2-bromo-etil metil eter (0.144 ml, 1.5 mmol) yığını eklenmiştir ve 8 saat boyunca 50°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak **TRV-1556**'yı (280 mg, %46) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 2:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.31-1.42 (m, 1H), 1.59-1.82 (m, 9H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.54 (s, br, 4H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.80 (d, J=7.6, 2H), 3.03-3.07 (m, 2H), 3.23 (d, J=7.6, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.41 (q, J=8.0, J=6.0, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.91 (s, 1H).

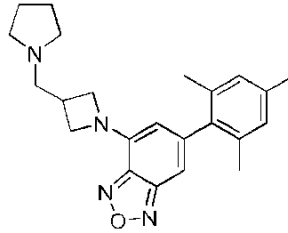
TRV-1557



- n*-BuLi (0.48 ml, 2.5 M, 1.2 mmol) -78°C'de THF (10 ml) içinde bir 6-(piperidin-2-il)-4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (342 mg, 1.0

mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışımın 5 dakika boyunca karıştırılması akabinde, metil iyodür (0.125 ml, 2.0 mmol) bir solüsyona eklenmiştir ve karışım 1 saat boyunca -78°C 'de karıştırılmıştır. Reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım 2 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak **TRV-1557**'yi (156 mg, %44) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 4:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.31-1.41 (m, 1H), 1.55-1.72 (m, 4H), 1.77-1.82 (m, 5H), 2.03-2.13 (m, 4H), 2.54 (s, br, 4H), 2.75-2.81 (m, 3H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.39-4.44 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H).

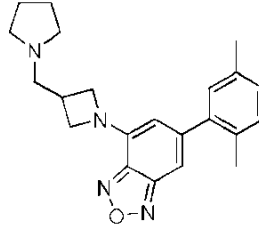
TRV 1558



Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.25 g, 0.74 mmol), (2,4,6-trimetilfenil)boronik asit (0.16 g, 1.00 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (0.043 g, 0.037 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C 'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 0.21 g (%75 verim) **TRV 1558** sağlamak üzere flaş kromatografi (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 1: 75: 15) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 6.96 (d, J = 0.50 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.40 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 3.97 (dd, J_1 = 5.90 Hz, J_2 = 8.16 Hz, 2H), 3.05 (yedili, J = 7.06

Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.85 - 1.76 (m, 4H).

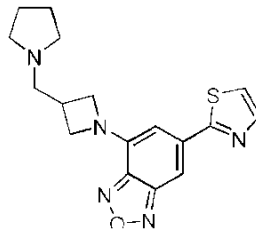
TRV 1559



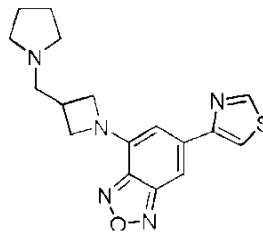
5

Bir reaksiyon viyali **TRV 1472** (0.16 g, 0.47 mmol), (2,5-dimetilfenil)boronik asit (0.085 g, 0.57 mmol) ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.030 g, 0.026 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve
 10 aköz sodyum karbonat (2 mL, 2.0 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C 'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak
 15 0.17 g (%100 verim) **TRV 1559** sağlamak üzere flaş kromatografi (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 1: 75: 15) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta =$ 7.18 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 0.75$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.42 (t, $J = 8.28$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J_1 = 5.77$ Hz, $J_2 = 8.53$ Hz, 2H), 3.06 (yedili, $J = 7.15$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 7.28$ Hz, 2H), 2.60 - 2.48 (m,
 20 4H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 4H).

TRV 1560



Bir reaksiyon viyali 4-(3-(Pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(tri-*n*-bütillstannil)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.33 g, 0.60 mmol), 2-bromotiyazol (0.081 mL, 0.90 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.035 g, 0.030 mmol), Cul (0.011 g, 0.06 mmol) ve CsF (0.18 g, 1.20 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale NMP (4 mL) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.086 g (%42 verim) **TRV 1560** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 0: 75: 15 ila TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 3: 75: 15) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.93 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.53 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J*₁ = 6.02 Hz, *J*₂ = 8.53 Hz, 2H), 3.09 (yedili, *J* = 7.53 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 7.28 Hz, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 4H).

TRV 1561

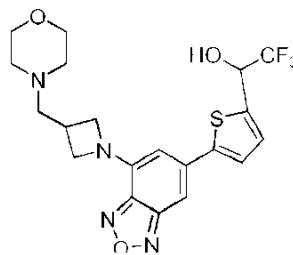
20

Bir reaksiyon viyali 4-(3-(Pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(tri-*n*-bütillstannil)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.41 g, 0.75 mmol), 4-bromotiyazol (0.10 mL, 1.13 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.043 g, 0.037 mmol), Cul (0.014 g, 0.076 mmol) ve CsF (0.28 g, 1.86 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale DMF (4 mL) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde

reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.11 g (%43 verim) **TRV 1561** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 0: 75: 15 ila TEA: MeOH: hekzan: EtOAc 5: 3: 75: 15) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.91 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.48 (t, *J* = 8.28 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J*₁ = 5.77 Hz, *J*₂ = 8.53 Hz, 2H), 3.09 (yedili, *J* = 7.00 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 7.28 Hz, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 1.85 - 1.75 (m, 4H).

10

TRV 1562



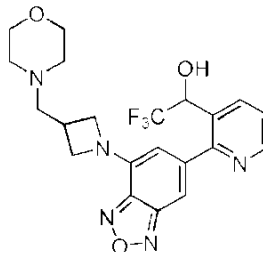
6-bromo-4-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.427 g, 2.0 mmol) ve 5-formiltiyofen-2-boronik asit (0.340 g, 2.2 mmol) bir cam tüpe eklenmiştir ve tüp argon (3x) ile boşaltılmıştır ve temizlenmiştir. DME (2.8 mL) ve Na₂CO₃ (3.0 mL, 6 mmol, 2 N aköz solüsyon), akabinde Pd (PPh₃)₄ (0.115 g, 0.1 mmol) eklenmiştir. Tüp kapatılmıştır ve akabinde bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur ve akabinde EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik katman su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve kolon kromatografi kullanılarak saflaştırılan ve sonraki adımda kullanılan 5-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyofen-2-karbaldehidi vermek üzere konsantre edilmiştir.

5-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyofen-2-karbaldehit (0.2g), THF (5 mL)
25 içinde çözülmüştür ve bir buz banyosunda soğutulmuştur. CF₃TMS (0.19 mL)
eklenmiştir ve akabinde katalizör TBAF (0.1 mL, 1.0 M solüsyon) eklenmiştir. 30

dakika sonra reaksiyon buz banyosundan uzaklaştırılmıştır ve oda sıcaklığına ısıtılmıştır. TLC ile tamamlanması akabinde, 0°C'ye yeniden soğutulmuştur ve 2 N HCl (aköz) eklenmiştir, 40 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde 2N NaOH ile baz haline getirilmiştir. Bu karışım EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, sarı katı olarak 0.2 mg (%80) 2,2,2-trifloro-1-(5-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyofen-2-il)etan-1-ol sağlamak üzere kromatografi (hekzan: etil asetat, 80:20) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.82(s1H), 7.42(d,J= 4.0Hz,1H), 7.39(d,J= 8.0Hz,1H), 7.26(d,J= 4.0Hz,1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 2.88(d,J=8.0Hz, 1H).

2, 2, 2-trifloro-1-(5-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyofen-2-il)etan-1-ol (0.172g, 0.54mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil)morfolin hidroklorür tuzu (0.185g, 0.81mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.3ml, 2.16mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve 2,2,2-trifloro-1-(5-(7-(3-(morfolinometyl)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyofen-2-il)etan-1-ol **TRV1562** vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. ¹H NMR (DMSO, 700 MHz) δ = 7.77 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.59-5.55 (m, 1H), 4.38(m,2H), 3.96(m,2H), 3.54(m,4H), 3.08(m,1H), 2.64(d, J=8.0Hz, 2H), 2.39(m,4H)

TRV1563

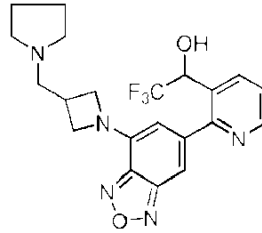


2,2,2-trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-3-il)etan-1-ol (0.1, 0.32mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil)morfolin hidroklorür tuzu (0.110g,

0.47mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.18ml, 1.28mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo

5 [c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-3-il)etan-1-ol **TRV-1563** vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak başlıktaki Bileşiği (0.105g, %80) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.70(d, J=4.0Hz,1H), 8.13(d,J=8.0Hz,1H), 7.60(m,1H), 7.12(s,1H),

10 7.05(s,1H), 5.93(s,1H), 5.28(m,1H), 4.37(m,2H), 3.94(m,2H), 3.56(m,4H), 3.05(m,1H), 2.63(d, J=8.0Hz, 2H), 2.37(m,4H).

TRV1564

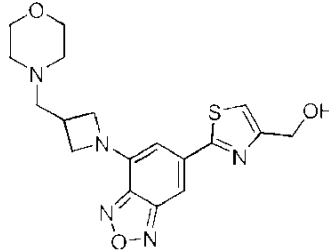
15 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-3-il)etan-1-ol (0.1, 0.32mmol) ve 1-(azetidin-3-ilmetil)pirolidin hidroklorür tuzu (0.102g, 0.48mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.18ml, 1.28mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve 2, 2, 2-trifloro-1-(2-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il) piridin-3-il)etan-1-ol **TRV1564** vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak başlıktaki Bileşiği (0.103g, %78) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR

20 ve 2, 2, 2-trifloro-1-(2-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il) piridin-3-il)etan-1-ol **TRV1564** vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak başlıktaki Bileşiği (0.103g, %78) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR

25 (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.70(d, J=4.0Hz,1H), 8.13(d,J=8.0Hz,1H), 7.60(m,1H),

7.12(s,1H), 7.04(s,1H), 5.93(s,1H), 5.27(m,1H), 4.37(m,2H), 3.94(m,2H), 3.02(m,1H), 2.72(d, J=8.0Hz, 2H), 2.43(m,4H), 1.67(m,4H).

TRV 1565



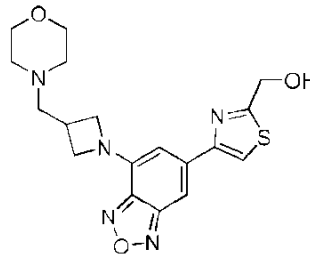
5 Bir reaksiyon viyali 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.33 g, 1.25 mmol), 2-bromotiyazol-4-karbaldehit (0.19 g, 1.00 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.058 g, 0.050 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz Na₂CO₃ (2 mL, 2.0 M, 5.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon viyalinin yeniden gazı
10 giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, renksiz bir katı olarak 0.13 g (%51 verim) 2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-4-
15 karbaldehit sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc:Hekz 0: 100 ila 10: 90) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

THF (5 mL) içinde bir 2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-4-
karbaldehit (0.13 g, 0.51 mmol) solüsyonuna sodyum borohidrit (0.15 g, 4.07
20 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı tamamlanana kadar oda sıcaklığında
karıştırılmıştır. Reaksiyon bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur, doymuş
amonyum klorür ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı
anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı,
renksiz bir katı olarak 0.070 g (%53 verim) 2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-
25 5-il)tiyazol-4-il)metanol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc: Hekz 0: 100 ila
20: 80) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

Asetonitril (5 mL) içinde bir (2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-4-il)metanol (0.070 g, 0.27 mmol) solüsyonuna 1-(azetidin-3-iletıl)morfolin dihidroklorür (0.093 g, 0.41 mmol), akabinde TEA (0.14 mL, 1.03 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye ısıtılmıştır.

- 5 Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.086 g (%80 verim) **TRV 1565** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: EtOAc: Hekz 5: 0: 25: 75 ila 5: 10: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.55 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.48 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.07 (dd, J_1 = 5.52 Hz, J_2 = 8.53 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.65 Hz, 4H), 3.10 (yedili, J = 6.65 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 4.39 Hz, 4H), 2.40 (geniş, 1H).

TRV 1566



15

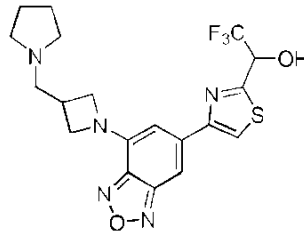
Bir reaksiyon viyali 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.33 g, 1.25 mmol), 4-bromotiayazol-2-karbaldehit (0.19 g, 1.00 mmol), kloro(2-disikloheksilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammo-1,1'-bifenil)]paladyum(II) (0.016 g, 0.020 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (3 mL) ve aköz K₃PO₄ (3 mL, 0.68 M, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon viyalinin yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, renksiz bir katı olarak 0.15 g (%59 verim) 4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-2-karbaldehit

25

sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc:Hekz 0: 100 ila 10: 90) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

- THF (5 mL) içinde bir 4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-2-
 5 karbaldehit (0.15 g, 0.59 mmol) solüsyonuna sodyum borohidrit (0.067 g, 1.77 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı tamamlanana kadar oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur, doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı,
 10 asetonitril (5 mL) içinde çözülmüştür. Solüsyona 1-(azetidin-3-ilmetil) morfolin dihidroklorür (0.17 g, 0.74 mmol),akabinde TEA (0.26 mL, 1.87 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir
 15 katı olarak 0.15 g (iki adım için %66 verim) **TRV1566** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: EtOAc: Hekz 5: 1: 25: 75 ila 5: 10: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.45 (t, *J* = 8.16 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J*₁ = 5.52 Hz, *J*₂ = 8.28 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.65 Hz, 4H), 3.09 (yedili, *J* = 6.86 Hz, 1H), 2.78
 20 (geniş, 1H), 2.72 (d, *J* = 7.53 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 4.39 Hz, 4H).

TRV 1567



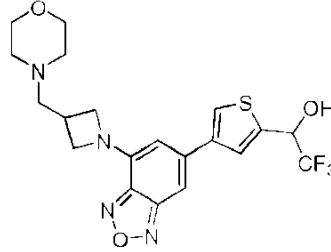
- Bir reaksiyon viyali 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-
 25 il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.29 g, 1.08 mmol), 1-(4-bromotiyazol-2-il)-2,2,2-trifloroetan-1-ol (0.22 g, 0.83 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.048 g, 0.042 mmol) ile

yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz Na₂CO₃ (2 mL, 2.0 M, 5.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon viyalinin yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır.

- 5 Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, renksiz bir katı olarak 0.050 g (%19 verim) 2,2,2-trifloro-1-(4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-2-il)etan-1-ol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc:Hekz 0: 100 ila 15: 85) kullanılarak flaş
- 10 kromatografi ile saflaştırılmıştır.

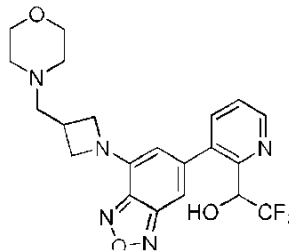
- Asetonitril (5 mL) içinde bir 2,2,2-trifloro-1-(4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-2-il)etan-1-ol (0.050 g, 0.16 mmol) solüsyonuna 1-(azetidin-3-ilmetil)pirolidin dihidroklorür (0.050 g, 0.24 mmol), akabinde TEA (0.09 mL, 0.62
- 15 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 0.050 g (%72 verim) **TRV 1567** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: EtOAc: Hekz 5: 1: 25: 75 ila 5: 5: 25: 75) kullanılarak flaş
- 20 kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.38 (q, *J* = 7.27 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 8.28 Hz, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.09 (yedili, *J* = 7.03 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 7.28 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 4H).

TRV 1568



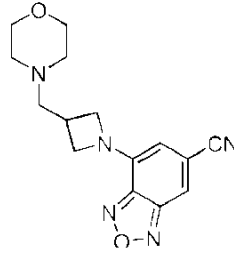
- 2, 2, 2-trifloro-1-(4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyofen-2-il)etan-1-ol (0.1, 0.31mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil)morfolin hidroklorür tuzu (0.108g, 0.47mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.18ml, 1.25mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve 2, 2, 2-trifloro-1-(4-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il) tiyofen-2-il)etan-1-ol **TRV 1568** vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak başlıktaki Bileşiği (0.118g, %83) elde etmek üzere diklorometan: metanol (95:5) solvent sistemi kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.23(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 1H), 6.36(s,1H), 5.50(m,1H), 4.37(m,2H), 3.95(m,2H), 3.57(m,4H), 3.06(m,1H), 2.64(d, J=8.0Hz, 2H), 2.39(m,2H).

TRV 1569



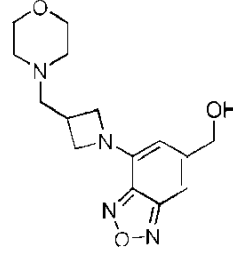
- 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-3-il)etan-1-ol (0.1, 0.32mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil)morfolin hidroklorür tuzu (0.110g,

0.47mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.18ml, 1.28mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve 2, 2, 2-trifloro-1-(3-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il) piridin-2-il) etan-1-ol **TRV1569** vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak başlıktaki Bileşiği (0.105g, %80) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.72(d, J=4.0Hz, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 6.93(s, 1H), 5.67(s, 1H), 5.33(m, 1H), 4.98(d, J=8.0Hz, 1H), 4.43(m, 2H), 4.02(m, 2H), 3.72(m, 4H), 3.10(m, 1H), 2.73(d, J=4.0Hz, 2H), 2.48(m, 4H).

TRV 1570

CuCN (594 mg, 6.6 mmol) ve **TRV1470** (1.06 g, 3.0 mmol) kuru NMP'ye (8 ml) eklenmiştir. Viyal birkaç kere nitrojen ile temizlenmiştir. Karışım 150°C'ye ısıtılmıştır ve 10 saat boyunca karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, reaksiyon aköz amonyak hidroksit (5 ml) ile söndürülmüştür ve solüsyona EtOAc (50 ml) eklenmiştir. Karışım 1 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-karbonitril **TRV1570** (708 mg, %79) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 2:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.44-2.49 (m, 4H), 2.72 (d, J=7.6, 2H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 4H), 4.05-4.11 (m, 2H), 4.45-4.49 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.40 (s, 1H).

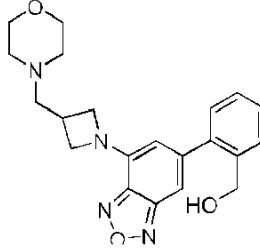
TRV 1571



n-BuLi (2.22 ml, 2.5 M, 5.56 mmol), -78°C'de nitrojen atmosferi altında THF (20 ml) içinde bir **TRV1470** (1.51 mg, 4.28 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışımın 10 dakika boyunca karıştırılması akabinde, DMF (0.46 ml, 6.0 mmol) bir solüsyona eklenmiştir ve karışım -78°C'de 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon MeOH (1 ml) ile söndürülmüştür ve solüsyona EtOAc (50 ml) eklenmiştir. Karışım 1 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı katı olarak 7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-karbaldehit (980 mg, %76) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 2:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

NaBH₄ (370 mg, 9.73 mmol), oda sıcaklığında MeOH içinde bir 7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-karbaldehit (980 mg, 3.24 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım 1 saat boyunca karıştırılması akabinde, reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım 1 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak (7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)metanol **TRV1571** (560 mg, %56) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 10:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.94 (s, br, 1H), 2.46-2.48 (m, 4H), 2.70 (d, J=7.6, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.95-3.98 (m, 2H), 4.39 (t, J=8.2, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.01 (s, 1H).

TRV 1572

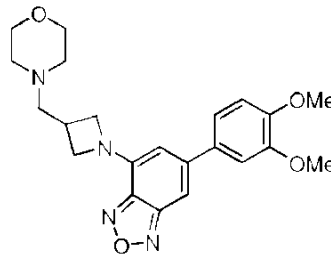


Bir reaksiyon viyali 6-bromo-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (1.20 g, 3.40 mmol), (2-formilfenil)boronik asit (0.76 g, 5.07 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.20 g, 0.17 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve 5 nitrojen ile yeniden doldurulması akabinde, viyal dioksan (15 mL) ve aköz Na₂CO₃ (6 mL, 2.0 M, 12.0 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 100°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile 10 seyreltilmiştir, 5 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir yarı-katı olarak 0.93 g (%73 verim) 2-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzaldehit sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: EtOAc: Hekz 5: 0: 15: 75 ila 5: 2: 15: 75) 15 kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

THF (5 mL) içinde bir 2-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzaldehit (0.20 g, 0.53 mmol) solüsyonu bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur. Soğutulmuş solüsyona parçalar halinde 20 sodyum borohidrit (0.060 g, 1.60 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, tamamlanana kadar karıştırılmıştır, akabinde 1N aköz HCl ile söndürülmüştür, 1N NaOH ile baz haline getirilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 0.12 g (%60 verim) **TRV1572** sağlamak üzere gradyan 25 elüsyonu (TEA: MeOH: EtOAc: Hekz 5: 0: 25: 75 ila 5: 5: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.59 (d, J = 7.53

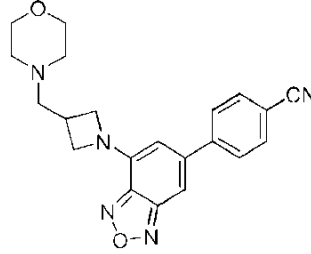
Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 1.25$ Hz, $J_2 = 7.53$ Hz, 1H), 7.39 (dt, $J_1 = 1.25$ Hz, $J_2 = 7.53$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J_1 = 1.51$ Hz, $J_2 = 7.53$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 4.27$ Hz, 2H), 4.41 (t, $J = 8.28$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J_1 = 5.77$ Hz, $J_2 = 8.53$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 4.65$ Hz, 4H), 3.07 (yedili, $J = 6.59$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 4.39$ Hz, 4H), 1.67 (geniş, 1H).

TRV 1573



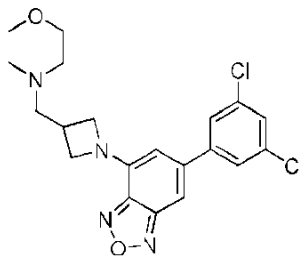
TRV1470 (0.250 g, 0.7 mmol) ve 3, 4-dimetoksibenzenboronik asit (0.155 g, 0.85 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.2 mL, 2.0 M aköz solüsyon), Dioksan (5 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.041 g, 0.035 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.238 g (%82 verim) 6-(3, 4-dimetoksifenil)-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1, 2,5]oksadiazol **TRV1573** sağlamak üzere ISCO (%3 MeOH / DCM) üzerinde kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.22 (dd, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.74(m,4H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.74 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).

TRV 1574

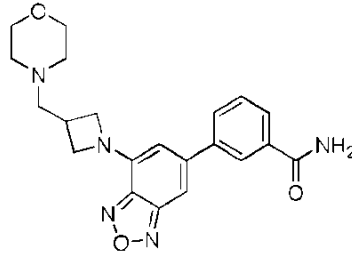


- Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV1470** (250 mg, 0.7 mmol), (4-siyanofenil) boronik asit (125 mg, 0.85 mmol) ve Pd (PPh₃)₄ (42 mg, 0.035 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (1.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 219 mg (%83 verim) 4-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) benzo[c][1, 2, 5]oksadiazol-5-il)benzonitril **TRV1574** sağlamak üzere ISCO kolon kromatografi sistemi (2:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78(d,J=8.0Hz,2H), 7.73(d,J=8.0Hz,2H), 7.16(s,1H), 5.97(s,1H), 4.49(t,J=8.0Hz,2H), 4.07(t,J=8.0Hz,2H), 3.74(m,4H), 3.15(m,1H), 2.74(d, J=8.0Hz,2H), 2.48(m,4H).

TRV1575



TRV-1470 (0.250 g, 0.7 mmol) ve (3, 5-diklorofenil) boronik asit (0.162 g, 0.85 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.2 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), Dioksan (5 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde (PPh₃)₄ (0.041 g, 0.035 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve 3 saat boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.255 g (%86 verim) 6-(3,5-diklorofenil)-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2, 5]oksadiazol **TRV1575** sağlamak üzere ISCO (%2 MeOH / DCM) üzerinde kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.48 (m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.74(m, 4H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).

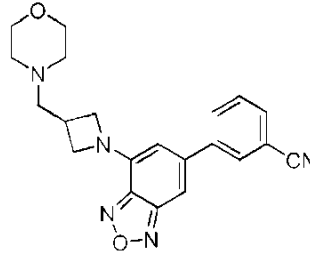
TRV1576

3-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzamid(0.102g,0.4mmol)and4-(azetidin-3-ilmetil)morfolin hidroklorür tuzu (0.137g, 0.6mmol) oda sıcaklığında NMP (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.22ml, 1.6mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve 3-(7-(3-(morfolinometil)zetidin-1-il)benzo[c][1,2,5] oksadiazol-5-il) benzamid **TRV1576** vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak başlıktaki Bileşiği (0.128g, %80) elde etmek üzere diklorometan: metanol (95:5) solvent sistemi kullanılarak

ISCO flaş Kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.22(s, 1H), 8.16(s,1H), 7.94(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.59(t, J=8.0Hz, 1H), 7.51(s,1H), 7.41(s,1H), 6.31(s,1H), 4.40(t, J=8.0Hz, 2H), 3.98(m,2H), 3.58(m,4H), 3.09-3.02(m,1H), 2.63(d, J=4.0Hz, 2H), 2.38(m,2H).

5

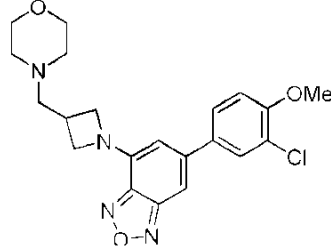
TRV1577



Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV-1470** (250 mg, 0.7 mmol), (3-siyanofenil) boronik asit (125 mg, 0.85 mmol) ve Pd(PPh₃)₄ (42 mg, 0.035 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (1.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 250 mg (%94 verim) 3-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzonitril **TRV1577** sağlamak üzere ISCO kolon kromatografi sistemi (2:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90(s,1H), 7.87(d,J=8.0Hz,1H), 7.73(d,J=8.0Hz,1H), 7.61(t,J=8.0Hz,1H), 7.13(s,1H), 5.95(s,1H), 4.49(t,J=8.0Hz,2H), 4.07(t,J=8.0Hz,2H), 3.74(m,4H), 3.12(m,1H), 2.74(d, J=4.0Hz,2H), 2.50(m,4H),

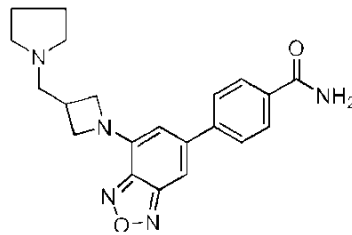
20

TRV1578



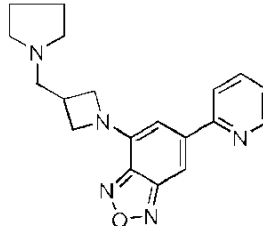
- 5 **TRV1470** (0.250 g, 0.7 mmol) ve (3-kloro-4-metoksifenil) boronik asit (0.158 g, 0.85 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.2 mL, 2.0 M aköz solüsyon), Dioksan (5 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde (PPh₃)₄ (0.041 g, 0.035 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve
- 10 3 saat boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.225 g (%78 verim) 6-(3-kloro-4-metoksifenil)-4-(3-
- 15 (morfolinometil) azetidin-1-il) benzo[c][1, 2, 5]oksadiazol **TRV1578** sağlamak üzere ISCO (%2 MeOH / DCM) üzerinde kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.65(d, J=4.0Hz,1H), 7.52-7.49(dd,J=4.0Hz,1H), 7.09(s,1H), 7.03(d, J=8Hz,1H), 5.99 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04-4.01(m, 2H), 3.97(s,3H), 3.74(m,4H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.74 (d, J
- 20 = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).

TRV1579



4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzamid(0.102g,0.4mmol) ve 1-(azetidin-3-il metil) pirolidinhidroklorür tuzu (0.128g, 0.6mmol) oda sıcaklığında NMP (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.22ml, 1.6mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80oC'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması
 5 akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve 4-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c] [1,2,5]oksadiazol-5-il)benzamid **TRV1579** vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak başlıktaki Bileşiği (0.110g, %73) elde etmek üzere diklorometan: metanol (95:5) solvent sistemi kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir.
 10 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.08(bs, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 2H), 7.88(d,J=8.0Hz, 2H), 7.46(bs,1H), 7.40(s,1H), 6.30(s,1H), 4.41(t,J=8.0Hz,2H), 4.0(t,J=8.0Hz,2H), 3.04-2.99(m,1H), 2.80(m,2H), 2.40(m,2H), 1.69(m,4H).

TRV1580

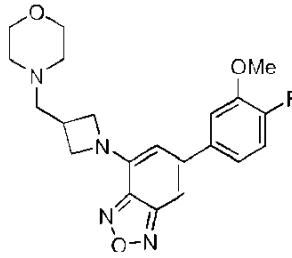


15

Bir reaksiyon viyali 4-(3-(Pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(tri-*n*-bütillstannil)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.25 g, 0.74 mmol), 2-bromopiridin (0.90 mmol), Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.030 mmol), CuI (11.4 mg, 0.06 mmol) ve Cs₂CO₃ (182 mg, 1.20 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden
 20 doldurulmuştur. Viyale NMP (4 mL) eklenmiştir. Reaksiyonun yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, 6-(Piridin-
 25 2-il)-4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol **TRV1580** elde etmek üzere flaş kromatografi (Combi-Flash RF200 sistemi) ile

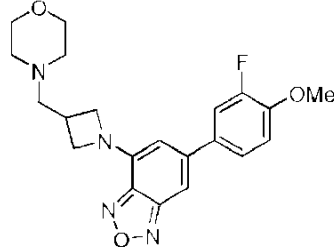
saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8.73 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.07 (dd, J_1 = 5.90 Hz, J_2 = 8.41 Hz, 2H), 3.09 (yedili, J = 6.90 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 4H).

5

TRV1584

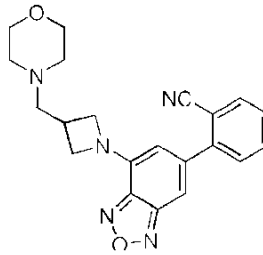
- 10 **TRV1470** (0.250 g, 0.7 mmol) ve (4-floro-3-metoksifenil) boronik asit (0.145 g, 0.85 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na_2CO_3 (1.2 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), Dioksan (5 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde $(\text{PPh}_3)_4$ (0.041 g, 0.035 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve
- 15 3 saat boyunca 80°C 'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlendirilmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H_2O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na_2SO_4) kurutulmuştur, filtrelendirilmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.248 g (%88 verim) 6-(4-floro-3-metoksifenil)-4-(3-
- 20 (morfolinometil) azetidin-1-il) benzo[c][1, 2,5]oksadiazol **TRV1584** sağlamak üzere ISCO (%2 MeOH / DCM) üzerinde kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.20-7.15(m, 3H), 7.10(s,1H), 5.99 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04-4.01(m, 2H), 3.98(s,3H), 3.74(m,4H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.48 (m, 4H).

TRV1585



- TRV1470** (0.250 g, 0.7 mmol) ve (3-floro-4-metoksifenil) boronik asit (0.145 g, 0.85 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.2 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), Dioksan (5 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde (PPh₃)₄ (0.041 g, 0.035 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve 3 saat boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri
- 10 özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.260 g (%92 verim) 6-(3-floro-4-metoksifenil)-4-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) benzo[c][1, 2, 5]oksadiazol **TRV1585** sağlamak üzere ISCO (%2 MeOH / DCM) üzerinde kromatografi vasıtasıyla
- 15 saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.38-7.36(m,2H), 7.10(s,1H), 7.07-7.03(t, J=8Hz,1H), 5.99 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04-4.02(m, 2H), 3.96(s,3H), 3.75(m,4H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).

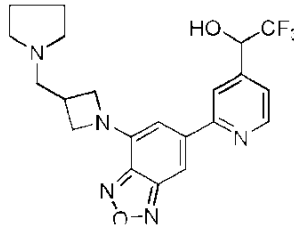
TRV1586



Yuvarlak tabanlı bir balon **TRV1470** (250 mg, 0.7 mmol), (2-siyanofenil) boronik asit (125 mg, 0.85 mmol) ve Pd (PPh₃)₄ (42 mg, 0.035 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi akabinde, dioksan (5 mL) ve aköz sodyum karbonat (1.5 mL, 2M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 6 saat boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır.

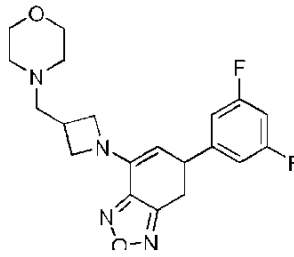
- 5 Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, 10 mL su eklenmiştir ve reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 150 mg (%57 verim) 2-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) benzo[c][1, 2, 5]oksadiazol-5-il)benzonitril **TRV1586** sağlamak üzere ISCO kolon kromatografi
- 10 sistemi (2:5:100:500 MeOH / TEA/EtOAc/Hekzan) üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84(t, J=8.0Hz, 1H), 7.71(t, J=8.0Hz, 1H), 7.49-7.59(m, 2H), 7.10(s,1H), 5.96(s,1H), 4.49(t,J=8.0Hz,2H), 4.07(t,J=8.0Hz,2H), 3.74(m,4H), 3.12(m,1H), 2.74(d, J=8.0Hz,2H), 2.48(m,4H).

15

TRV1587

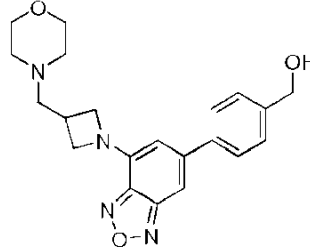
- 4-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-il)-6-(tribütilstannyl)benzo[c][1,2,5]oksadiazol
- 20 (0.4g, 0.73mmol), 1-(2-bromopiridin-4-il)-2,2,2-trifloroetan-1-ol (0.230g, 0.9mmol), CsF(0.45g, 2.19mmol), CuI (14mg, 0.073mmol), Pd(PPh₃)₄, (0.042g, 0.0365mmol) cam tüp içine yüklenmiştir ve kapatılmıştır, akabinde bunun gazı giderilmiştir ve N₂ ile temizlenmiştir. DMF (10ml) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı bir gece boyunca 45oC'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması
- 25 akabinde, reaksiyon soğutulmuştur ve akabinde EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik katman su (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-(3-(pirolidin-1-ilmetil)azetidin-1-

il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-4-il)etan-1-ol **TRV1587** (0.08g, %26) vermek üzere kolon kromatografi kullanılarak saflaştırılan ham ürünü vermek üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74(d,J=4.0Hz,1H), 7.86(s,1H), 7.47(s,1H), 7.43(d,J=4.0Hz,1H), 6.39(s,1H), 5.09(m,1H), 4.42(m,2H), 3.99(m,2H), 3.05(m,1H), 2.83(d,J=8.0Hz,2H), 2.57(m,4H), 1.84(m,4H).

TRV1588

TRV1470 (0.250 g, 0.7 mmol) ve (3, 5-diflorofenil) boronik asit (0.135 g, 0.85 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.2 mL, 2.0 M aköz solüsyon), Dioksan (5 mL) ile birlikte eklenmiştir. Solüsyonun 10 dakika boyunca gazı giderilmiştir ve akabinde (PPh₃)₄ (0.041 g, 0.035 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve 3 saat boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman akabinde geri özütlendirilmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelendirilmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.240 g (%88 verim) 6-(3, 5-diflorofenil)-4-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) benzo[c][1, 2, 5] oksadiazol **TRV1588** sağlamak üzere ISCO (%2 MeOH / DCM) üzerinde kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.15-7.13 (m, 3H), 6.89(t, J=8.0Hz,1H), 5.94 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06-4.02(m, 2H), 3.74(m,4H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).

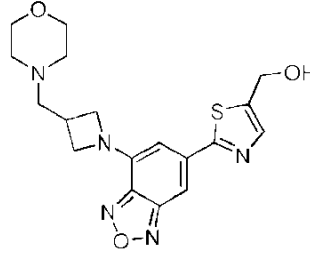
TRV1592



- TRV-1470** (0.5571 g, 1.58 mmol) ve 4-formilfenilboronik asit (0.2606 g, 1.74 mmol) bir tüp içinde tartılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir.
- 5 DME (3.5 mL) ve aköz Na_2CO_3 (2.4 mL, 2N aköz solüsyon) tüpe eklenmiştir. Argon gazının solüsyondan köpürtülmesi ile 5 dakika boyunca tüpün gazı giderilmiştir. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0924 g, 0.08 mmol) bir seferde eklenmiştir, tüp kapatılmıştır ve 4 saat boyunca 95°C 'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur ve DCM ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır
- 10 ve aköz katman DCM (2x) ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve ham bir kahverengi katı vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham materyal, turuncu bir katı olarak 0.5709 g (%95 verim) aldehit **3** sağlamak üzere flaş kromatografi (%5 TEA katkısı ile %60 EtOAc / hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. Aldehit **3** (0.2852
- 15 g, 0.75 mmol) bir MeOH (12.5 mL) ve THF (5 mL) karışımı içinde çözünmüştür ve akabinde bir buz banyosunda soğutulmuştur. Akabinde NaBH_4 (0.0567 g, 1.5 mmol) bir seferde eklenmiştir ve karışım oda sıcaklığına ısıtılırken bir gece boyunca karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon 0°C 'ye yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Akabinde köz karışım, DCM ile
- 20 özütlenmeden önce 2N NaOH (aköz) ile bazik hale getirilmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve ham benzil alkol vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal, turuncu bir katı olarak 0.1551 g (%54 verim) **TRV1592** sağlamak üzere kromatografi (%5 MeOH / DCM) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.74 (d, J = 8 Hz, 2H),
- 25 7.42 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.24 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.55 (d,

$J = 5.5$ Hz, 2H), 4.37 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.57 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H).

TRV1594



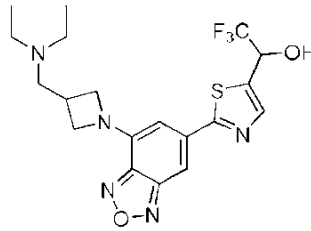
5

Bir reaksiyon viyali 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.40 g, 1.50 mmol), (2-bromotiyazol-5-il)metanol (0.23 g, 1.19 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.068 g, 0.059 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve nitrojen ile yeniden doldurulması akabinde, viyal dioksan (4 mL) ve
 10 aköz Na_2CO_3 (2 mL, 2.0 M, 5.0 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 100°C 'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir.
 15 Kalıntı, renksiz bir katı olarak 0.20 g (%68 verim) (2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-5-il)metanol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc:Hekz 0: 100 ila 15: 85) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

20 Asetonitril (5 mL) içinde bir (2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-5-il)metanol (0.20 g, 0.80 mmol) solüsyonuna 1-(azetidin-3-ilmetil)pirolidin dihidroklorür (0.28 g, 1.20 mmol), akabinde TEA (0.42 mL, 3.00 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C 'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz
 25 sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.050 g (%72 verim) **TRV1594** sağlamak üzere gradyan elüsyonu

(TEA: MeOH: EtOAc: Hekz 5: 0: 25: 75 ila 5: 10: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.72 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.57 (t, J = 74.52 Hz, 4H), 3.06 (yedili, J = 6.71 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 4H).

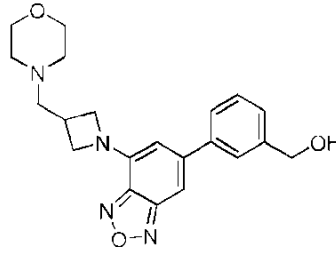
TRV1597



Bir reaksiyon viyali 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.16 g, 0.61 mmol), 1-(2-bromotiyazol-5-il)-2,2,2-trifloroetan-1-ol (0.16 g, 0.61 mmol), Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.030 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (4 mL) ve aköz Na₂CO₃ (2 mL, 2.0 M, 4.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon viyalinin yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlendirilmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, renksiz bir katı olarak 0.082 g (%42 verim) 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-5-il)etan-1-ol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc:Hekz 0: 100 ila 15: 85) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

Asetonitril (5 mL) içinde bir 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-5-il)etan-1-ol (0.082 g, 0.26 mmol) solüsyonuna 1-(azetidin-3-ilmetil)pirolidin dihidroklorür (0.082 g, 0.39 mmol), akabinde TEA (0.14 mL, 1.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye

ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 0.10 g (%88 verim) **TRV1597** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: EtOAc: Hekz 5: 1: 25: 75 ila 5: 10: 25: 75) kullanılarak
5 flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.74 (beşli, J = 6.40 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 3.98 (dd, J_1 = 5.77 Hz, J_2 = 8.28 Hz, 2H), 3.00 (yedili, J = 6.71 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 4H), 1.74 - 1.61 (m, 4H).

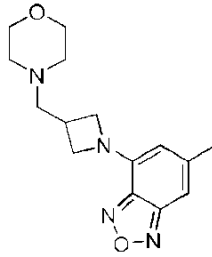
TRV1598

10

Bir reaksiyon viyali 6-bromo-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (1.20 g, 3.40 mmol), (3-formilfenil)boronik asit (0.63 g, 4.25 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.20 g, 0.17 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve
15 nitrojen ile yeniden doldurulması akabinde, viyal dioksan (10 mL) ve aköz Na₂CO₃ (6 mL, 2.0 M, 12.0 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 100°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 5 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat
20 fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı yağ olarak 1.20 g (%93 verim) 3-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzaldehit sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: EtOAc: Hekz 5: 0: 15: 75 ila 5: 2: 15: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

25 THF (5 mL) içinde bir 3-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzaldehit (0.26 g, 0.69 mmol) solüsyonu bir

buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur. Soğutulmuş solüsyona yavaş bir şekilde sodyum borohidrit (2 mL 1N aköz NaOH içinde çözünen 0.040 g, 1.06 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, tamamlanana kadar karıştırılmıştır, akabinde 1N aköz HCl ile söndürülmüştür, 1N NaOH ile baz haline getirilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kahverengi bir katı olarak 0.086 g (%80 verim) **TRV1598** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: EtOAc: Hekz 5: 0: 25: 75 ila 5: 5: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.53 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.44 (t, J = 8.16 Hz, 2H), 4.02 (dd, J_1 = 5.52 Hz, J_2 = 8.53 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.65 Hz, 4H), 3.09 (yedili, J = 6.59 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 4.27 Hz, 4H), 1.90 (geniş, 1H).

TRV1599

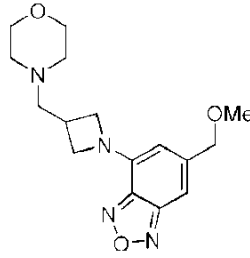
15

n-BuLi (0.64 ml, 2.5 M, 1.6 mmol), -78°C'de nitrojen atmosferi altında THF (10 ml) içinde bir **TRV1470** (435 mg, 1.23 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışımın 10 dakika boyunca karıştırılması akabinde, metil iyodür (0.153 ml, 2.46 mmol) bir solüsyona eklenmiştir ve karışım -78°C'de 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon MeOH (1 ml) ile söndürülmüştür ve solüsyona EtOAc (50 ml) eklenmiştir. Karışım 1 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 6-metil-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol **TRV1599** (205 mg, %57) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 2:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR

25

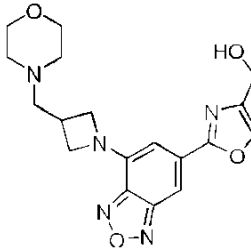
(400 MHz, CDCl₃): 2.35 (s, 1H), 2.46-2.49 (m, 4H), 2.70 (d, J=7.6, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.94 (d-d, J=5.6, J=8.4, 2H), 4.37 (t, J=8.2, 2H), 5.68 (s, 1H), 6.79 (s, 1H).

5

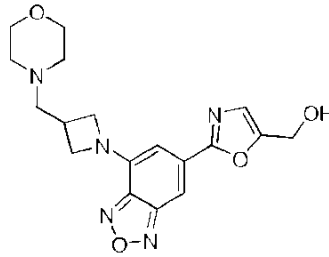
TRV1600

NaH (52 mg, 1.32 mmol) 0°C'de THF (10 ml) içinde bir **TRV1571** (200 mg, 0.658 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Akabinde metil iyodür (0.122 ml, 3.0 mmol) bir solüsyona eklenmiştir ve karışım 5 saat boyunca 0°C'den oda sıcaklığına karıştırılmıştır. Tamamlanma akabinde, reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım 1 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 6-(metoksimetil)-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol **TRV1600** (170 mg, %81) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 2:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.46-2.48 (m, 4H), 2.70 (d, J=7.6, 2H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.97 (d-d, J=5.6, J=8.3, 2H), 4.38-4.42 (m, 4H), 5.83 (s, 1H), 6.97 (s, 1H).

20

TRV1606

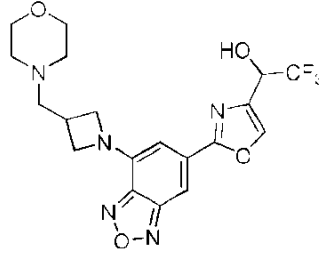
(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)oksazol-4-il)metanol (0.150g,0.64mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin hidroklorür tuzu (0.218g, 0.95mmol) oda sıcaklığında asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.3ml, 1.92mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80oC'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve (2-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)oksazol-4-il)metanol TRV1606 vermek üzere EtOAC ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak **TRV 1606** (0.210g, %86) elde etmek üzere diklorometan: metanol (95:5) solvent sistemi kullanılarak ISCO flaş kromatografi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.72 (s,1H), 7.67(s,1H), 6.52(s,1H), 4.71(s,2H), 4.48(t,J=8.0Hz,2H), 4.06(t, J=4.0,8.0Hz,2H), 3.75(m,4H), 3.11(m,1H), 2.73(d, J=8.0Hz,2H), 2.48(m,4H)

TRV1607

15

(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)oksazol-5-il)metanol (0.236g,1.0mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil)morfolin hidroklorür tuzu (0.343g, 1.5mmol) oda sıcaklığında asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.4ml, 3.0mmol) eklenmiştir ve karışım 6 saat boyunca 80oC'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham ürün vermek üzere EtOAC ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak (2-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) benzo[c][1, 2,5]oksadiazol-5-il)oksazol-5-il)metanol **TRV1607** (0.260g, %70) elde etmek üzere diklorometan: metanol (95:5) solvent sistemi kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.65 (s,1H), 7.18(s,1H),

6.48(s,1H), 4.79(s,2H), 4.47(t,J=8.0Hz,2H), 4.05(t, J=8.0Hz,2H), 3.75(m,4H), 3.12(m,1H), 2.73(d, J=8.0Hz,2H), 2.48(m,4H).

TRV1608

5

2-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[c] [1, 2, 5] oksadiazol-5-il) oksazol-4-karbaldehit (0.08g, 0.217mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür ve bir buz banyosunda soğutulmuştur. CF₃TMS (0.062g, 0.434mmol) eklenmiştir ve akabinde katalizör TBAF (0.05 mL, THF içinde 1.0 M solüsyon) eklenmiştir. 30

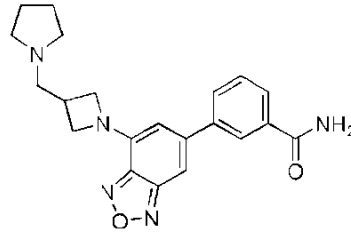
10

dakika sonra reaksiyon buz banyosundan uzaklaştırılmıştır ve oda sıcaklığına ısıtılmıştır. TLC ile tamamlanması akabinde, 0oC'ye yeniden soğutulmuştur ve 2 N HCl (aköz) eklenmiştir, 40 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde 2N NaOH ile baz haline getirilmiştir. Bu karışım EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir.

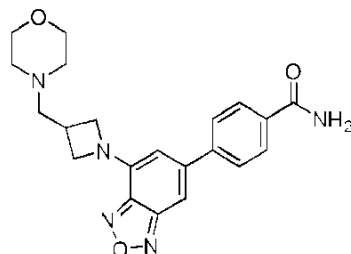
15

Ham materyal, kırmızı katı olarak 0.07 mg (%75) 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)oksazol-4-il)etan-1-ol **TRV 1608** sağlamak üzere kromatografi (hekzan: etil asetat: MeOH: Et₃N, 5:1:0.3:0.3) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.85(s,1H), 7.69(s,1H), 6.50(s,1H), 5.16(m,1H), 4.51(t,J=8.0Hz,2H), 4.09(t,J=8.0Hz,2H), 3.75(m,4H), 3.15(m,1H), 2.74(d, J=4.0Hz,2H), 2.49(m,4H).

20

TRV1609

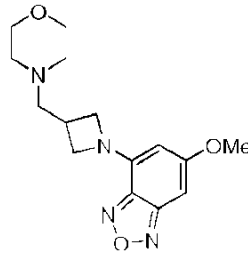
3-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzamid(0.102g,0.4mmol) ve 1-
5 (azetidin-3-ilmetil) pirolidin hidroklorür tuzu (0.128g, 0.6mmol) oda sıcaklığında
NMP (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.22ml, 1.6mmol) eklenmiştir ve
karışım 2 saat boyunca 80oC’de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması
akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham ürün vermek üzere EtOAc
ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak 3-(7-(3-(pirolidin-1-
10 ilmetil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzamid **TRV1609** (0.118g,
%78) elde etmek üzere diklorometan: metanol (90:10) solvent sistemi kullanılarak
ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (DMSO-d₆,
400MHz): δ 8.22(s,1H), 8.16(s,1H), 7.94(m,2H), 7.60(t,J=8.0Hz,1H), 7.51(s,1H),
7.41(s,1H), 6.32(s,1H), 4.42(t,J=8.0Hz, 2H), 4.0(t,J=8.0Hz,2H), 3.02(m,1H),
15 2.73(d, J=8.0Hz,2H), 2.45(m,4H), 1.68(m,4H).

TRV1610

20 4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzamid (0.102g,0.4mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin hidroklorür tuzu (0.137g, 0.6mmol) oda sıcaklığında NMP (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.22ml, 1.6mmol) eklenmiştir ve

karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve hamı vermek üzere EtOAc ile özütlendirilmiştir. Saflaştırma, sarı katı olarak 4-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)benzamid **TRV1610** (0.068g, %51) elde etmek üzere diklorometan: metanol (95:5) solvent sistemi kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.08(s,1H), 7.99(s,1H), 7.97(s,1H), 7.89(s,1H), 7.87(s,1H), 7.46(s,1H), 7.41(s,1H), 6.31(s,1H), 4.41(t,J=8.0Hz,2H), 3.99(m,2H), 3.58 (m,4H), 3.08(m,1H), 2.64(d,J=8.0Hz,2H), 2.39(m,4H).

10

TRV1611

H₂O₂ (H₂O içinde %30, 2.65 ml) oda sıcaklığında EtOH (10 ml) içinde bir 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (700 mg, 2.65 mmol) ve NaOH (1 N, 2.65 ml) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışımın 20 dakika boyunca karıştırılması akabinde, reaksiyon HCl (1 N) ile söndürülmüştür ve pH 2'ye ayarlanmıştır. Reaksiyon karışımı konsantre edilmiştir ve kalıntıya 20 ml EtOAc eklenmiştir. Karışım akabinde tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, soluk sarı bir katı olarak 7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-ol (330 mg, %81) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (1:10, EtOAc/Hekzan ila 1:5 EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

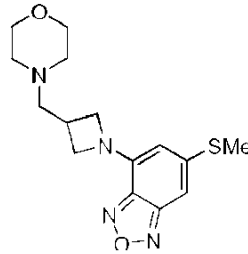
MeI (0.25 ml, 4 mmol) oda sıcaklığında MeCN (10 ml) içinde bir 7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-ol (154 mg, 1.0 mmol) ve K₂CO₃ (276 mg, 2.0 mmol) süspansiyon solüsyona eklenmiştir. Karışımın bir gece boyunca karıştırılması akabinde, reaksiyon kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntıya diğer bir

K₂CO₃ (518 mg, 3.75 mmol), 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin 2HCl tuzu (344 mg, 1.5 mmol) yığı ve 10 ml MeCN eklenmiştir. Karışım 6 saat boyunca 55°C'ye ısıtılmıştır. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması akabinde, solüsyona EtOAc (30 ml) eklenmiştir. Karışım tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 6-metoksi-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol **TRV1611** (210 mg, %69) ve ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.44-2.46 (m, 4H), 2.68 (d, J=7.5, 2H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (d-d, J=5.5, J=8.3, 2H), 4.33 (t, J=8.2, 2H), 5.51 (d, J=1.3, 1H), 6.20 (d, J=1.8, 1H).

10 kırmızı bir katı olarak 5-metoksi-4-metil-7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol **TRV1613** (45 mg, %14) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (2:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 3:2:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.32 (s, 3H), 2.46-2.48 (m, 4H), 2.70 (d, J=7.5, 2H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (d-d, J=5.5, J=8.0, 2H), 4.36 (t, J=8.0, 2H), 5.73 (s, 1H).

15

TRV1612



n-BuLi (1.0 ml, 2.5 M, 2.5 mmol), -78°C'de nitrojen atmosferi altında THF (20 ml) içinde bir **TRV1470** (706 mg, 2.0 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Karışımın 10 dakika boyunca karıştırılması akabinde, dimetil disülfür (0.233 ml, 2.5 mmol) bir solüsyona eklenmiştir ve karışım -78°C'de 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon MeOH (1 ml) ile söndürülmüştür ve solüsyona EtOAc (50 ml) eklenmiştir. Karışım 1 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı kahverengi bir katı olarak 6-(metiltiyo)-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-

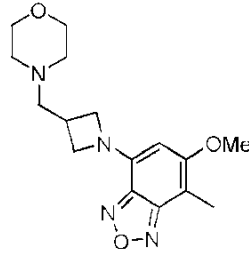
20

25

il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol **TRV1612**

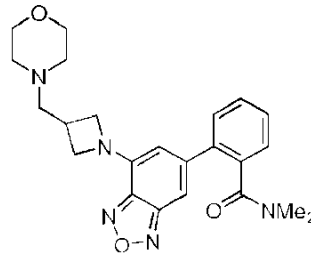
(550 mg, %86) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 2:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.46-2.49 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.69 (d, J=7.5, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.95 (d-d, J=5.5, J=8.4, 2H), 4.38 (t, J=8.2, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.61 (s, 1H).

TRV1613



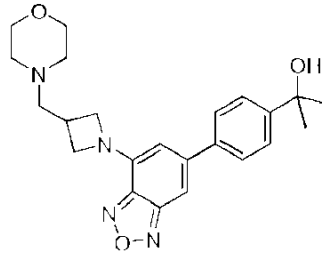
10 Deney detayları için bakınız [00822] ve [00823]

TRV1615



15 Bir reaksiyon viyali 6-bromo-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.44 g, 1.25 mmol), (2-(dimetilkarbamoil)fenil)boronik asit (0.30 g, 1.55 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.072 g, 0.063 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve nitrojen ile yeniden doldurulması akabinde, viyal dioksan (7.5 mL) ve aköz Na₂CO₃ (3 mL, 2.0 M, 6.0 mmol) ile
20 yüklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile

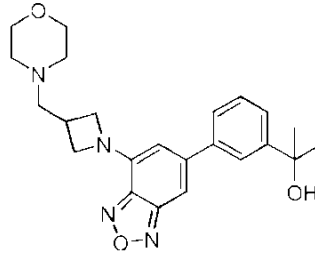
yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.52 g (%100 verim) **TRV1615** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: MeOH: EtOAc: Hekz 2: 0: 15: 75 ila 2: 5: 15: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 8.16 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J*₁ = 5.65 Hz, *J*₂ = 8.41 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.65 Hz, 4H), 3.06 (yedili, *J* = 6.65 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.70 (d, *J* = 7.53 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.46 (t, *J* = 4.27 Hz, 4H).

TRV1616

TRV1470 (0.4179 g, 1.18 mmol) ve (4-(metoksikarbonil) fenil) boronik asit (0.2772 g, 1.54 mmol) bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (2.7 mL) ve aköz Na₂CO₃ (1.8 mL, 2N aköz solüsyon) tüpe eklenmiştir. Argon gazının solüsyondan köpürtülmesi ile 5 dakika boyunca tüpün gazı giderilmiştir. Pd (PPh₃)₄ (0.069 g, 0.06 mmol) bir seferde eklenmiştir, tüp kapatılmıştır ve 16 saat boyunca 95°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur ve DCM ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman DCM (2x) ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ham bir kahverengi katı vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham materyal, 0.4752 g (%99 verim) metil ester **5** sağlamak üzere flaş kromatografi (%5 TEA katkısı ile %60 EtOAc / hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. Bu materyal THF (15 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. MeMgBr (1.2 mL, Et₂O içinde 3.0 M

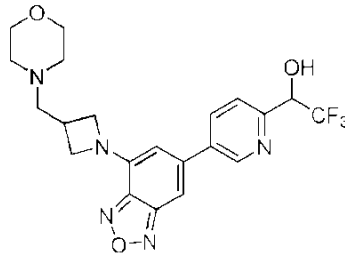
solüsyon) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Akabinde reaksiyon yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Bu, EtOAc (3x) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄),
 5 filtrelenmiştir ve ham alkol sağlamak üzere konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.2202 g (%46 verim) **TRV1616** sağlamak üzere kromatografi (%5 TEA katkısı ile %60 EtOAc / hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.09-
 10 3.01 (m, 1H), 2.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H), 1.45 (s, 6H).

TRV1617



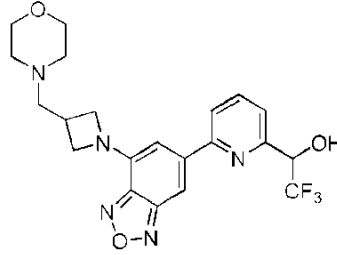
TRV1470 (0.4044 g, 1.14 mmol) ve (3-(metoksikarbonil) fenil) boronik asit
 15 (0.2664 g, 1.48 mmol) bir tüp içinde toplanmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3x) ile temizlenmiştir. DME (2.6 mL) ve aköz Na₂CO₃ (1.7 mL, 2N aköz solüsyon) tüpe eklenmiştir. Argon gazının solüsyondan köpürtülmesi ile 5 dakika boyunca tüpün gazı giderilmiştir. Pd (PPh₃)₄ (0.069 g, 0.06 mmol) bir seferde eklenmiştir, tüp kapatılmıştır ve 16 saat boyunca 95°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde oda
 20 sıcaklığına soğutulmuştur ve DCM ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman DCM (2x) ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve ham bir kahverengi katı vermek üzere konsantre edilmiştir. Bu ham materyal, 0.4769 g (%99 verim) metil ester sağlamak üzere flaş kromatografi (%5 TEA katkısı ile %70
 25 EtOAc / hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. Bu materyal THF (15 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye soğutulmuştur. MeMgBr (1.2 mL, Et₂O içinde 3.0 M

solüsyon) damlatılarak eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Akabinde reaksiyon yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür. Bu, EtOAc (3x) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄),
 5 filtrelenmiştir ve ham alkol sağlamak üzere konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.2507 g (%53 verim) **TRV1617** sağlamak üzere kromatografi (%5 TEA katkısı ile %60 EtOAc / hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.97-3.94 (m,
 10 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H), 1.48 (s, 6H).

TRV1618

15 2,2,2-trifloro-1-(5-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-2-il)etan-1-ol (0.1, 0.32mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin hidroklorür tuzu (0.110g, 0.47mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.18ml, 1.28mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür
 20 ve ham TRV-1618 vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak 2,2,2-trifloro-1-(5-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-2-il)etan-1-ol **TRV1618** (0.115g, %85) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR(DMSO-d₆,
 25 400MHz): δ 9.0(s,1H), 8.32(dd, J=4.0Hz, 1H), 7.74(d, J=8.0Hz, 1H), 7.47(m, 1H),

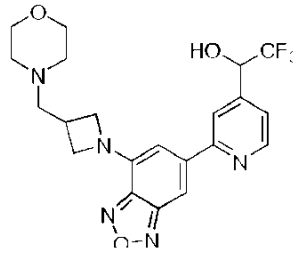
7.15(d,J=8.0Hz,1H), 6.33(s, 1H), 5.24(m, 1H), 4.41(t,J=8.0Hz,2H), 3.98(t,J=8.0Hz,2H), 3.57(m,4H), 3.10(m,1H), 2.64(d, J=4.0Hz, 2H), 2.38(m, 4H).

TRV1619

5

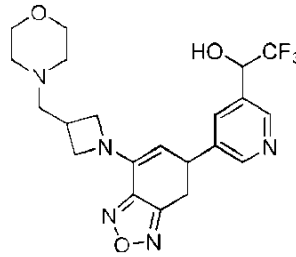
2,2,2-trifloro-1-(6-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-2-il)etan-1-ol (0.1, 0.32mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin hidroklorür tuzu (0.110g, 0.47mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.18ml, 1.28mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır.

- 10 TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham TRV-1569 vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak 2,2,2-trifloro-1-(6-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-2-il)etan-1-ol **TRV1619** (0.105g, %80) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO
- 15 flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.18(d, J=8.0Hz, 1H), 8.06(t, J=8.0Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.68(d,J=8.0Hz, 1H), 7.12(d,J=4.0Hz,1H), 6.78(s, 1H), 5.33(m, 1H), 4.38(t, J=8.0Hz, 2H), 3.97(t, J=8.0Hz, 2H), 3.58(m,4H), 3.10(m,1H), 2.64(d, J=4.0Hz, 2H), 2.38(m, 4H).

TRV1620

20

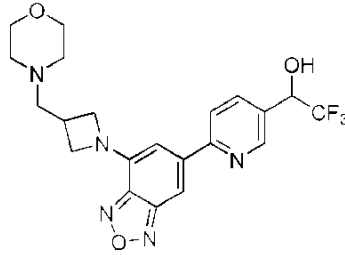
2,2,2-trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-4-il)etan-1-ol (0.1, 0.32mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin hidroklorür tuzu (0.110g, 0.47mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin
 5 (0.18ml, 1.28mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham TRV-1569 vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-4-il)etan-1-ol **TRV1620** (0.110g, %82)
 10 elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.78(d, J=4.0Hz, 1H), 8.23(s,1H), 7.75(s, 1H), 7.58(d, J=4.0Hz, 1H),7.23(d, J=4.0Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 5.39(m, 1H), 4.42(t,J=8.0Hz,2H),3.99(t,J=8.0Hz,2H,), 3.58(m,4H), 3.09(m,1H), 2.65(d, J=4.0Hz, 2H), 2.39(m, 4H).

TRV1621

20

2,2,2-trifloro-1-(5-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-3-il)etan-1-ol (0.1, 0.32mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin hidroklorür tuzu (0.110g, 0.47mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin
 25 (0.18ml, 1.28mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham TRV-1569 vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu

renkli katı olarak 2,2,2-trifloro-1-(5-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-3-il)etan-1-ol **TRV-1621** (0.099g, %75) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.04(d, J=4.0Hz, 1H), 8.75(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 5.43(m, 1H), 4.98(d, J=8.0Hz, 1H), 4.43(t, J=8.0Hz, 2H), 4.01(t, J=8.0Hz, 2H), 3.57(m, 4H), 3.11(m, 1H), 2.64(d, J=4.0Hz, 2H), 2.39(m, 4H).

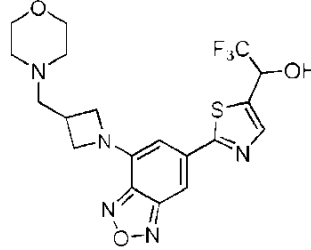
TRV1622

10

2,2,2-trifloro-1-(6-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-3-il)etan-1-ol (0.1, 0.32mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin hidroklorür tuzu (0.110g, 0.47mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.18ml, 1.28mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham TRV-1569 vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak 2,2,2-trifloro-1-(6-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-3-il)etan-1-ol **TRV1622** (0.095g, %73) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.80(s, 1H), 8.22(d, J=8.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.0Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.19(s, 1H), 6.77(s, 1H), 5.41(m, 1H), 4.43(m, 2H), 4.02(m, 2H), 3.96(m, 4H), 3.10(m, 1H), 2.64(d, J=4.0Hz, 2H), 2.38(m, 4H).

20

TRV1625



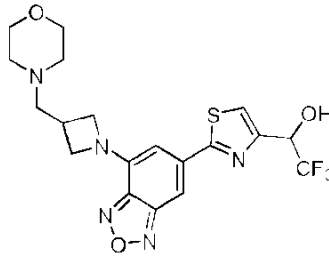
Bir reaksiyon viyali 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.35 g, 1.34 mmol), 1-(2-bromotiyazol-5-il)-2,2,2-trifloroetan-1-ol (0.28 g, 1.07 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.090 g, 0.080 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve nitrojen ile yeniden doldurulması akabinde, viyal dioksan (5 mL) ve aköz Na₂CO₃ (3 mL, 2.0 M, 6.0 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, renksiz bir katı olarak 0.20 g (%60 verim) 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-5-il)etan-1-ol 15 sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc:Hekz 0: 100 ila 20: 80) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

Yukarıda elde edilen 2,2,2-Trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-5-il)etan-1-ol (0.20 g, 0.64 mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil)morfolin 20 dihidroklorür (0.23 g, 1.00 mmol), MeCN (5 mL) içinde süspanse edilmiştir. Süspansiyona TEA (0.35 mL, 2.55 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon bir gece boyunca 50°C'ye ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, etil asetat ile seyreltilmiştir ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.25 25 g (%86 verim) **TRV1625** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: DCM 0: 100 ila 5: 95) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ = 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.74 (beşli, J = 6.60 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 8.15 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.27 Hz, 4H), 3.07 (yedili, J = 6.65 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 4H).

5

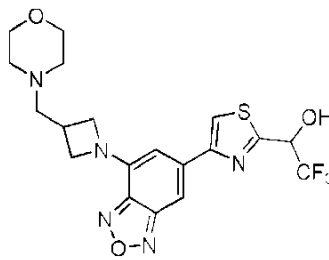
TRV1626



- Bir reaksiyon viyali 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.29 g, 1.10 mmol), 2-bromotiyazol-4-karbaldehit (0.19 g, 1.00 mmol), XPhos Pd G2 (0.024 g, 0.030 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (3 mL) ve aköz K_3PO_4 (3.3 mL, 0.62 M, 2.05 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon viyalinin yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde 24 saat boyunca $60^\circ C$ 'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, renksiz bir katı olarak 0.120 g (%48 verim) 2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-4-karbaldehit sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc:Hekz 0: 100 ila 20: 80) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.
- 2-(7-Florobenzo[c] [1, 2, 5] oksadiazol-5-il) tiyazol-4-karbaldehit (0.22 g, 0.88 mmol) ve trimetil (triflorometil) silan (0.20 mL, 1.30 mmol) anhidroz THF (7.5 mL) içinde çözünmüştür. TBAF'nin (0.080 mL, 1M, 0.080 mmol) damlatılarak eklenmesi öncesinde, solüsyon bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur. Ortaya çıkan koyu solüsyon, tamamlanana kadar buzlu su banyosu sıcaklığında karıştırılmıştır ve akabinde 2N aköz HCl ile söndürülmüştür. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır, 0.5 saat boyunca karıştırılmıştır, akabinde su ile

seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyaz bir katı olarak 0.060 g (%21 verim) 2, 2, 2-trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-4-il)etan-1-ol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc: DCM: Hekz 0: 30: 50 ila 5 20: 30: 50) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

Asetonitril (5 mL) içinde bir 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-4-il)etan-1-ol (0.060 g, 0.19 mmol) solüsyonuna 1-(azetidin-3-iletetil)morfolin dihidroklorür (0.060 g, 0.26 mmol), akabinde TEA (0.10 mL, 0.72 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye 10 ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.065 g (%76 verim) **TRV1626** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: DCM 0: 100 ila 5: 100) kullanılarak flaş kromatografi 15 ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.09 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.40 (beşli, J = 6.90 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.15 Hz, 2H), 3.98 (dd, J_1 = 6.02 Hz, J_2 = 8.03 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.40 Hz, 4H), 3.07 (yedili, J = 6.65 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 4H).

TRV1627

20

Bir reaksiyon viyali 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.58 g, 2.20 mmol), 4-bromotiyazol-2-karbaldehit (0.38 g, 2.00 mmol), XPhos Pd G2 (0.047 g, 0.060 mmol) ile yüklenmiştir. Viyalin gazı giderilmiştir ve nitrojen ile yeniden doldurulmuştur. Viyale dioksan (6.5 mL) 25 ve aköz K₃PO₄ (6.5 mL, 0.62 M, 4.00 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon viyalinin yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve

akabinde 24 saat boyunca 60°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, renksiz bir katı olarak 0.36 g (%72 verim) 4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-2-karbaldehit sağlamak üzere gradyan elüsyonu ((EtOAc: Hekz 0: 100 ila 10: 90) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

4-(7-Florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-2-karbaldehit (0.36 g, 1.44 mmol) ve trimetil(triflorometil)silan (0.35 mL, 2.28 mmol) anhidröz THF (10 mL) içinde çözünmüştür. TBAF'nin (0.15 mL, 1M, 0.15 mmol) damlatılarak eklenmesi öncesinde, solüsyon bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur. Ortaya çıkan koyu solüsyon, tamamlanana kadar buzlu su banyosu sıcaklığında karıştırılmıştır ve akabinde 2N aköz HCl ile söndürülmüştür. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır, 0.5 saat boyunca karıştırılmıştır, akabinde su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyaz bir katı olarak 0.050 g (%11 verim) 2, 2, 2-trifloro-1-(4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-2-il)etan-1-ol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc: DCM: Hekz 0: 30: 50 ila 20: 30: 50) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

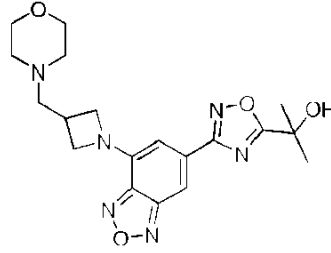
20

Asetonitril (5 mL) içinde bir 2,2,2-trifloro-1-(4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)tiyazol-2-il)etan-1-ol (0.050 g, 0.16 mmol) solüsyonuna 1-(azetidin-3-ilmetil)morfolin dihidroklorür (0.045 g, 0.20 mmol), akabinde TEA (0.080 mL, 0.58 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.060 g (%84 verim) **TRV1627** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: DCM 0: 100 ila 5: 100) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 8.57 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.67 (beşli, J = 6.65 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.78

30

Hz, 2H), 3.96 (dd, $J_1 = 6.27$ Hz, $J_2 = 8.03$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 4.15$ Hz, 4H), 3.07 (yedili, $J = 6.75$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 4H).

TRV1628



5

CuCN (594 mg, 6.6 mmol) ve **TRV1470** (1.06 g, 3.0 mmol), kuru NMP'ye (8 ml) eklenmiştir. Viyal birkaç kere nitrojen ile temizlenmiştir. Karışım 150°C'ye ısıtılmıştır ve 10 saat boyunca karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, reaksiyon aköz amonyak hidroksit (5 ml) ile söndürülmüştür ve solüsyona EtOAc (50 ml) eklenmiştir. Karışım 1 N NaOH ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak **TRV-1570**'i (708 mg, %79) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 2:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

15

Hidroksilamin hidroklorür (167 mg, 2.4 mmol) ve sodyum hidroksit (96 mg, 2.4 mmol) oda sıcaklığında metanol içinde bir **TRV-1570** (598 mg, 2 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırılmıştır. Solvent buharlaştırılmıştır ve kalıntı saflaştırma olmadan sonraki adıma yönelik kullanılmıştır.

20

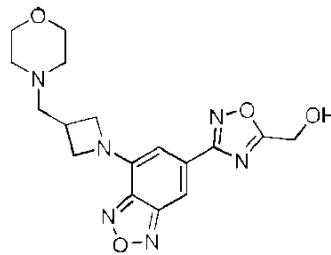
N,N-Diizopropiletilamin (0.9 mL, 5.2 mol) oda sıcaklığında nitrojen altında DMF (15 mL) içinde *N*-hidroksi-7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[*c*][1,2,5]oksadiazol-5-karboximidamide (664 mg, 2.0 mol) eklenmiştir. Karışım 0°C'ye soğutulmuştur ve etil oksalil klorür (0.29 mL, 2.6 mmol) damlatılarak eklenmiştir. 10 dakika boyunca 0°C'de karıştırılması akabinde,

25

karışım oda sıcaklığına ve akabinde 50°C'ye ısıtılmıştır ve 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışım EtOAc (50 mL) ile seyreltilmiştir ve tuzlu su (3 X 50 mL) ile yıkanmıştır. Solüsyon kurutulmuştur (Na₂SO₄) ve in vacuo olarak buharlaştırılmıştır. Kalıntı, kırmızı yağ olarak etil 3-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksilat (397 mg, %48) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (2:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 2:2:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

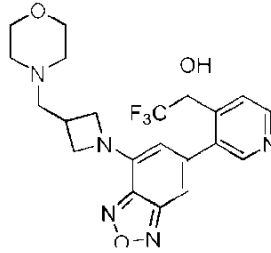
MeMgBr (0.50 ml, 1.5 mmol) 0°C'de THF (10 ml) içinde bir etil 3-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksilat (200 mg, 0.48 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışımın 2 saat boyunca karıştırılması akabinde, reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile söndürülmüştür. Karışım tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak **TRV1628**'i (130 mg, %67) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (2:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 3:2:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.71 (s, 6H), 2.47-2.49 (m, 4H), 2.72 (d, J=7.5, 2H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 4H), 4.04 (d-d, J=5.5, J=8.5, 2H), 4.46 (t, J=8.3, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

20

TRV1629

NaBH₄ (46 mg, 1.21 mmol) 0°C'de THF (10 ml) içinde bir etil 3-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksilat (250 mg, 0.604 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışımın 2 saat boyunca karıştırılması akabinde, reaksiyon EtOAc/H₂O (1:1, 50 ml) ile

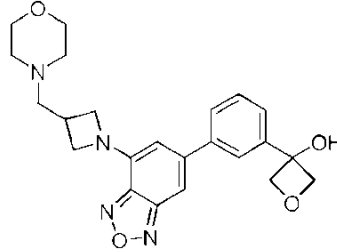
- söndürülmüştür. Karışım tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 3-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metanol **TRV1629**(40 mg, %18) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (2:100:500, 5 TEA/EtOAc/Hekzan ila 3:2:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.48-2.50 (m, 4H), 2.73 (d, J=7.3, 2H), 3.06-3.11 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 4H), 4.03 (d-d, J=5.6, J=8.4, 2H), 4.46 (t, J=8.3, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

TRV1636

10

- 2,2,2-trifloro-1-(3-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)piridin-2-il)etan-1-ol (0.1g, 0.32mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin hidroklorür tuzu (0.110g, 0.47mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.18ml, 1.28mmol) eklenmiştir ve karışım 2 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. 15 TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham ürün vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak 2, 2, 2-trifloro-1-(3-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) benzo [c] [1, 2, 5] oksadiazol-5-il) piridin-4-il) etan-1-ol **TRV1636** (0.080g, %75) elde etmek üzere 20 solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.74(d,J=8.0Hz,1H), 8.57(s,1H), 7.70(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19(d, J=8.0Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 5.85(s,1H), 5.24(m, 1H), 4.40(m,2H), 3.95(m,2H), 3.56(m,4H), 3.09(m,1H), 2.64(d, J=8.0Hz, 2H), 2.37(m, 4H).

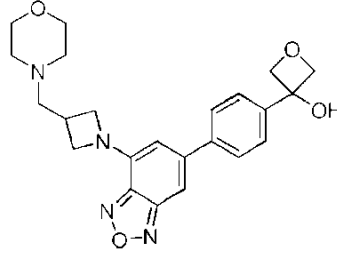
TRV1638



- TRV1470** (0.4197 g, 1.19 mmol) ve 3-bromofenilboronik asit (0.2510 g, 1.25 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.8 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (2.7 mL) ile birlikte eklenmiştir. Akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0690 g, 0.059 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve 5 saat boyunca 95°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir.
- 10 Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.3918 g (%75 verim) arilbromür **2** sağlamak üzere kromatografi (%50 EtOAc / hekzan + %5 TEA) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. Arilbromür (0.3881 g, 0.90 mmol),
- 15 THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve -78 °C'ye soğutulmuştur. nBuLi (0.74 mL, hekzan içinde 1.6 M solüsyon) 5 dakika boyunca damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon 15 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde THF (1 mL) içinde bir 3-oksetanon (0.1042 g, 1.45 mmol) solüsyonu damlatılarak eklenmiştir. Akabinde reaksiyon, yavaş bir şekilde oda sıcaklığına ısıtılırken bir gece boyunca
- 20 karıştırılmıştır. Bir buz banyosunda yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman EtOAc (3x) ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen katmanlar akabinde su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal son olarak **TRV1638** (0.1406 g, %37 verim) sağlamak üzere kolon kromatografi (%70 EtOAc / hekzan + %5 TEA) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, J
- 25

= 7.5 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.81-4.77 (m, 4H), 4.38 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H).

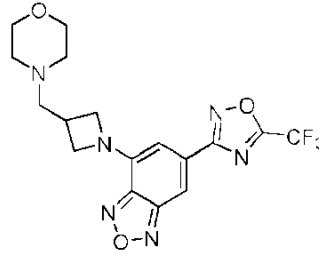
TRV1639



5

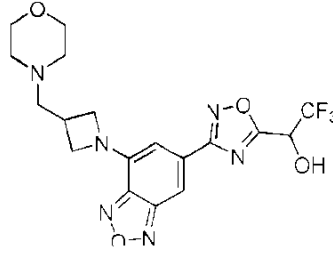
TRV1470 (0.4054 g, 1.15 mmol) ve 4-bromofenilboronik asit (0.2430 g, 1.21 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.8 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (2.7 mL) ile birlikte eklenmiştir. Akabinde Pd(PPh₃)₄ (0.0670 g, 0.058 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve 5 saat boyunca 95°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.3273 g (%66 verim) arilbromür **1** sağlamak üzere kromatografi (%40 EtOAc / hekzan + %5 TEA) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. Arilbromür (0.3054 g, 0.71 mmol), THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve -78 °C'ye soğutulmuştur. nBuLi (0.50 mL, hekzan içinde 1.6 M solüsyon) 5 dakika boyunca damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon 15 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde THF (1 mL) içinde bir 3-oksetanon (0.0793 g, 1.1 mmol) solüsyonu damlatılarak eklenmiştir. Akabinde reaksiyon, yavaş bir şekilde oda sıcaklığına ısıtılırken bir gece boyunca karıştırılmıştır. Bir buz banyosunda yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman EtOAc (3x) ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen katmanlar akabinde su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄),

filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal son olarak **TRV1639** (0.1084 g, %36 verim) sağlamak üzere kolon kromatografi (%85 EtOAc / hekzan + %5 TEA) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.80 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H) 3.09-3.01 (m, 1H), 2.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H).

TRV1643

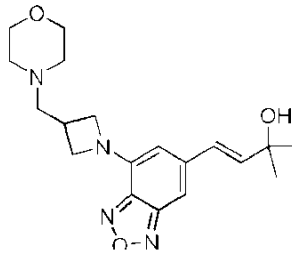
10 Diizopropiletilamin (1.043 ml, 6.0 mmol) ve trifloroasetik anhidröz (0.42 ml, 3.0 mmol) oda sıcaklığında THF (20 ml) ve DMF (30 ml) içinde bir N-hidroksi-7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-karboksimidamid (500 mg, 1.50 mmol) solüsyonuna ayrı olarak eklenmiştir. Karışımın 2 saat boyunca karıştırılması akabinde, reaksiyona EtOAc (60 ml) eklenmiştir. Karışım tuzlu su ile
15 yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)-6-(5-(triflorometil)-1,2,4-oksadiazol-3-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol **TRV1643** (350 mg, %57) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 3:5:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):
20 2.48-2.50 (m, 4H), 2.73 (d, J=7.5, 2H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 4H), 4.09 (d-d, J=5.3, J=8.5, 2H), 4.51 (t, J=8.2, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

TRV1644



- DCC (618 mg, 3.0 mmol) oda sıcaklığında THF (20 ml) ve DMF (30 ml) içinde bir
- 5 N-hidroksi-7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-karboksimidamid (500 mg, 1.5 mmol) ve 3,3,3-trifloro-laktik asit (432 mg, 3.0 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışımın 3 saat boyunca karıştırılması akabinde, reaksiyon bir gece boyunca 70°C'ye ısıtılmıştır. Bir tane daha DCC (309 mg, 1.5 mmol) eşdeğeri ve 3, 3, 3-trifloro- laktik asit (216 mg, 1.5 mmol), reaksiyon
- 10 karışımına eklenmiştir ve reaksiyon 8 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırılmıştır. Reaksiyona EtOAc (60 ml) eklenmiştir. Karışım tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 2,2,2-trifloro-1-(3-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il) etan-1-ol **TRV1644** (350 mg, %53) sağlamak üzere gradyan
- 15 elüsyonu (1:99, MeOH/DCM ila 3:97, MeOH/DCM) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.50-2.52 (m, 4H), 2.74 (d, J=7.5, 2H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 4H), 4.05 (d-d, J=5.5, J=8.5, 2H), 4.47 (t, J=8.3, 2H), 5.43 (q, J=5.9, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

TRV1645



20

Yuvarlak tabanlı bir balon 6-bromo-4-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (3.255 g,

15.0 mmol), dppp (371 mg, 0.9 mmol) ve Pd(OAc)₂ (101 mg, 0.45 mmol) ile yüklenmiştir. Balon birkaç kez nitrojen ile temizlenmiştir ve akabinde kuru DMF (30 ml), etil akrilat (4.9 ml, 45.0 mmol) ve TEA (6.26 ml, 45 mmol) ayrı bir şekilde karışıma eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım akabinde 80°C'ye ısıtılmıştır. 2 saat
 5 boyunca reaksiyonun tamamlanması akabinde, karışıma EtOAc eklenmiştir. Karışım 3 kere tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak etil (E)-3-(7-florobenzo[c] [1,2, 5] oksadiazol-5-il) akrilat (3.3 g, %93) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (2:95, EtOAc/Hekzan ila 6:85 EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

10

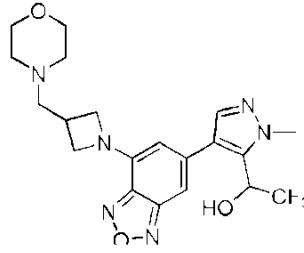
MeMgBr (10 mg, 30 mmol), -5 °C'de THF (35 ml) içinde bir etil (E)-3-(7-florobenzo[c] [1, 2, 5] oksadiazol-5-il) akrilat (1.652 g, 7.0 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışımın 4 saat boyunca karıştırılması akabinde, reaksiyon 3 ml MeOH ile söndürülmüştür. EtOAc (80 ml) karışıma eklenmiştir. Karışım doymuş
 15 NH₄Cl ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, açık sarı bir katı olarak (E)-4-(7-florobenzo[c] [1, 2, 5] oksadiazol-5-il)-2-metilbüt-3-en-2-ol (1.0 g, %64) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (5:95, EtOAc/Hekzan ila 15:85 EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

20

TEA (0.50 ml, 3.6 mmol), MeCN (10 ml) içinde bir (E)-4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-2-metilbüt-3-en-2-ol (200 mg, 0.90 mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil)morfolin 2HCl tuzu (309 mg, 1.35 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım 36 saat boyunca 70°C'ye ısıtılmıştır. Karışımın oda
 25 sıcaklığına soğutulması akabinde, solüsyona EtOAc (30 ml) eklenmiştir. Karışım tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak (E)-2-metil-4-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)büt-3-en-2-ol **TRV1645** (230 mg, %72) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (2:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 4:2:100:500
 30 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.46 (s, 6H), 2.47-2.49 (m, 4H), 2.71 (d, J=7.3, 2H), 3.05-3.11 (m, 1H),

3.72-3.75 (m, 4H), 3.97 (d-d, J=5.8, J=8.2, 2H), 4.41 (t, J=8.2, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.43 (d, J=16.1, 1H), 6.59 (d, J=16.1, 1H), 6.92 (s, 1H).

TRV1647



5

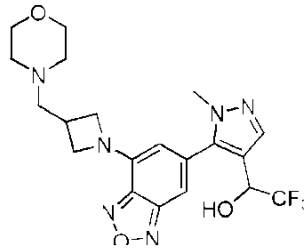
Bir reaksiyon viyali 6-bromo-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.71 g, 2.00 mmol), 1-metil-4-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)-1H-pirazol (0.47 g, 2.30 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.070 g, 0.061 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve argon ile yeniden doldurulması akabinde, dioksan (6 mL) ve aköz Na₂CO₃ (4.0 mL, 2.0 M, 8.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca yeniden gazı giderilmiştir, argon ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, 3 mL 2N NaOH eklenmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak (%99 verim) 0.70 g 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il) benzo[c][1,2,5]oksadiazol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: EtOAc: Hekz 0: 2: 25: 75 ila 5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

20 Bir reaksiyon viyali 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) benzo[c] [1, 2, 5] oksadiazol (0.29 g, 0.82 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve argon ile yeniden doldurulması akabinde, THF (5 mL) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon bir kuru buz banyosunda -78°C'ye soğutulmuştur. *n*-BuLi (0.40 mL, 2.5 M, 1.00 mmol) damlatılarak eklenmiştir. 1 saat boyunca -78°C'de 25 karıştırılması akabinde, etil 2, 2, 2-trifloroasetat (0.36 mL, 3.00 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, metanol ile söndürülmeden önce 2 saat boyunca -78°C'de

karıştırılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.20 g (%55 verim) 2,2,2-trifloro-1-(1-metil-4-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)etan-1-on sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: EtOAc: Hekz 0: 2: 25: 75 ila 5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

Metanol (5 mL) içinde bir 2,2,2-trifloro-1-(1-metil-4-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo [c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)etan-1-on (0.050 g, 0.16 mmol) solüsyonu bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur. Sodyum borohidrit (0.025 g, 0.66 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon 1N aköz HCl ile söndürülmüştür, su ile seyreltilmiştir, aköz NaOH ile bazik hale getirilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.18 g (%90 verim) **TRV1647** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: EtOAc: Hekz 0: 2: 25: 75 ila 5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.55 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.44 (q, J = 7.27 Hz, 1H), 5.08 (geniş, 1H), 4.34 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.16 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.71 (t, J = 4.52 Hz, 4H), 3.01 (yedili, J = 6.90 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 4.27 Hz, 4H).

TRV1651



25

Bir reaksiyon viyali 6-bromo-4-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.65 g, 3.00

mmol), 1-metil-5-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)-1H-pirazol (0.72 g, 3.46 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.10 g, 0.090 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve argon ile yeniden doldurulması akabinde, dioksan (8 mL) ve aköz Na₂CO₃ (6.0 mL, 2.0 M, 12.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca yeniden gazı giderilmiştir, argon ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 90°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, renksiz bir katı olarak 0.45 g 4-floro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (%69 verim) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc: Hekz: DCM 0: 50: 30 ila 8: 50: 30) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

DCM (5.0 mL) içinde bir 4-floro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.23 g, 1.04 mmol) solüsyonu bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur. Bromin (0.65 mL, DCM içinde 2.0 M, 1.30 mmol) yavaş bir şekilde eklenmiştir. Reaksiyon karışımı yavaş bir şekilde oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon konsantre edilmiştir ve ham ürün ayrıca saflaştırma olmadan sonraki adımda doğrudan kullanılmıştır.

Asetonitril (10 mL) içinde bir 6-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.42 g, 1.41 mmol) solüsyonuna 1-(azetidin-3-ilmetil)morfolin dihidroklorür (0.40 g, 1.75 mmol), akabinde TEA (1.10 mL, 7.91 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 50°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı ayrıca saflaştırma olmadan sonraki adımda doğrudan kullanılmıştır.

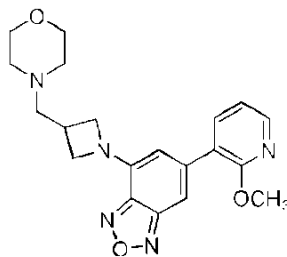
Bir reaksiyon viyali 6-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.11 g, 0.25 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve argon ile yeniden doldurulması akabinde, THF (3 mL) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon bir kuru buz banyosunda -78°C'ye

soğutulmuştur. *n*-BuLi (0.13 mL, 2.5 M, 0.31 mmol) damlatılarak eklenmiştir. 1 saat boyunca -78°C'de karıştırılması akabinde, etil 2, 2, 2-trifloroasetat (0.12 mL, 1.00 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, metanol ile söndürülmeden önce 2 saat boyunca -78°C'de karıştırılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir ve etil asetat ile 5 özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, 0.040 g 2,2,2-trifloro-1-(1-metil-5-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il)etan-1-on sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: EtOAc: Hekz 0: 2: 25: 75 ila 5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

10

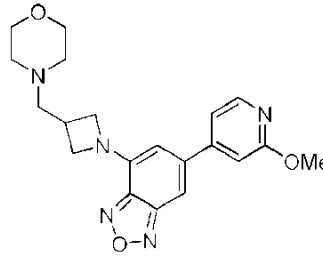
THF (5 mL) içinde bir 2,2,2-trifloro-1-(1-metil-5-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il) benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il)etan-1-on (0.13 g, 0.28 mmol) solüsyonu bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur. Aköz NaOH (0.80 mL, 1 M, 0.80 mmol) içinde sodyum borohidrit (0.016 g, 0.42 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 15 karışımı, tamamlanana kadar buzlu su banyosu sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon etil asetat ile seyreltilmiştir ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.11 g (%88 verim) **TRV1651** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: DCM 0: 100 ila 5: 95) kullanılarak flaş kromatografi ile 20 saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.75 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.84 (q, *J* = 7.03 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.11 (yedili, *J* = 6.53 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 7.28 Hz, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 4H).

25

TRV1658

- 6-(2-metoksipiridin-3-il)-4-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol(0.150g,0.612mmol) ve 4-(azetidin-3-il metil) morfolin hidroklorür tuzu (0.140g, 0.612mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.3ml, 1.85mmol) eklenmiştir ve karışım bir gece boyunca 50°C’de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham ürün vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, kırmızı renkli katı olarak 6-(2-metoksipiridin-3-il)-4-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) benzo[c] [1, 2, 5] oksadiazol **TRV1658** (0.208g, %90) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.23 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.14(s, 1H), 7.02(m, 1H), 6.02(s, 1H), 4.44(t, J=8.0Hz,2H), 4.05(s,3H), 3.98(m,2H), 3.74(m,4H), 3.11(m,1H), 2.73(d, J=8.0Hz, 2H), 2.48(m,4H)

TRV1659

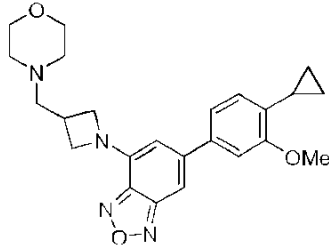


15

- 6-(2-metoksipiridin-4-il)-4-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol(0.150g,0.612mmol) ve 4-(azetidin-3-il metil) morfolin hidroklorür tuzu (0.140g, 0.612mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.3ml, 1.85mmol) eklenmiştir ve karışım bir gece boyunca 50°C’de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham ürün vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, kırmızı renkli katı olarak 6-(2-metoksipiridin-4-il)-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il) benzo[c][1,2,5]oksadiazol **TRV1659** (0.2180g, %92) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.26 (d, J=8.0Hz, 1H),

7.20(s, 1H), 7.12(d, J=8.0Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 5.99(s, 1H), 4.47(t, J=8.0Hz, 2H), 4.05(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.74(m, 4H), 3.14(m, 1H), 2.73(d, J=4.0Hz, 2H), 2.48(m, 4H).

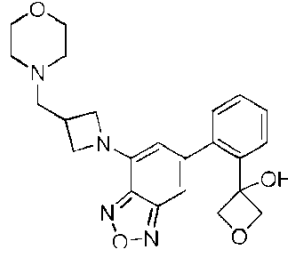
TRV1660



5

- 6-(4-siklopropil-3-metoksifenil)-4-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.142g, 0.5mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin hidroklorür tuzu (0.114g, 0.5mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.2ml, 1.5mmol) eklenmiştir ve karışım bir gece boyunca 50°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham ürün vermek üzere EtOAc ile özütlendirilmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak 6-(4-siklopropil-3-metoksifenil)-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol **TRV1660** (0.1780g, %85) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 7.30(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.05(d, J=8.0Hz, 1H), 7.0(s, 1H), 5.96(s, 1H), 4.42(t, J=8.0Hz, 2H), 3.99(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.74(m, 4H), 3.10(m, 1H), 2.72(d, J=8.0Hz, 2H), 2.47(m, 4H) 1.85(m, 1H), 1.51(m, 2H), 1.26(m, 2H).

TRV1663

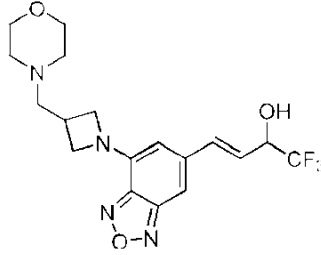


- TRV1470** (0.4480 g, 1.27 mmol) ve 2-bromofenilboronik asit (0.2678 g, 1.33 mmol) bir tüp içinde kapatılmıştır. Tüp boşaltılmıştır ve argon (3 döngü) ile temizlenmiştir. 2M Na₂CO₃ (1.9 mL, 2.0 M *aköz* solüsyon), DME (2.8 mL) ile birlikte eklenmiştir. Akabinde Pd (PPh₃)₄ (0.0734 g, 0.064 mmol) bir seferde eklenmiştir. Tüp yeniden kapatılmıştır ve 5 saat boyunca 95°C'ye ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulması akabinde, karışım su ve EtOAc ile seyreltilmiştir.
- 10 Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman akabinde geri özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar akabinde H₂O (3x), tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde (Na₂SO₄) kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, 0.4642 g (%85 verim) arilbromür sağlamak üzere kromatografi (%40 EtOAc / hekzan + %5 TEA) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. Bu arilbromür (0.4642 g, 1.08 mmol), THF (10 mL) içinde çözünmüştür ve -78 °C'ye soğutulmuştur. nBuLi (0.90 mL, hekzan içinde 1.6 M solüsyon) 5 dakika boyunca damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon 15 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde THF (1 mL) içinde bir 3-oksetanon (0.1247 g, 1.73 mmol) solüsyonu damlatılarak eklenmiştir. Akabinde reaksiyon, yavaş bir şekilde oda sıcaklığına ısıtılırken bir gece boyunca karıştırılmıştır. Bir buz banyosunda yeniden soğutulmuştur ve doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve *aköz* katman EtOAc (3x) ile geri özütlenmiştir. Kombine edilen katmanlar akabinde su (2x), tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal **TRV1663** (0.3337 g, %73 verim) sağlamak üzere kolon kromatografi (%85 EtOAc / hekzan + %5 TEA) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 7.46-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H),

4.41 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H).

TRV1665

5



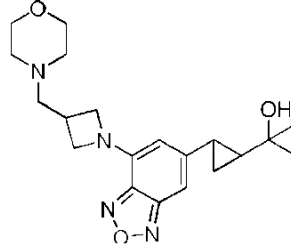
DIBA1 (25.76 ml, 25.76 mmol), -5 °C'de THF (35 ml) içinde bir etil (E)-3-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)akrilat (1.52 g, 6.44 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışımın bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılması akabinde, reaksiyon 3 ml MeOH ile söndürülmüştür. EtOAc (40 ml) karışıma eklenmiştir. Karışım 1 N HCl ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, açık sarı bir katı olarak (E)-3-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)prop-2-en-1-ol (340 mg, %28) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (10:90, EtOAc/Hekzan ila 15:85 EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

TEA (0.98 ml, 7.08 mmol), MeCN (10 ml) içinde bir (E)-3-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)prop-2-en-1-ol (340 mg, 1.77 mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil)morfolin 2HCl tuzu (608 mg, 2.66 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım 48 saat boyunca 70°C'ye ısıtılmıştır. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması akabinde, solüsyona EtOAc (30 ml) eklenmiştir. Karışım tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak (E)-3-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)prop-2-en-1-ol (450 mg, %77) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (2:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 4:2:100:500 MeOH/TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

Dess-Martin periodinan (694 mg, 1.64 mmol), oda sıcaklığında DCM (15 ml) içinde bir (E)-3-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)prop-2-en-1-ol (450 mg, 1.36 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışımın 1 saat
 5 boyunca karıştırılması akabinde, reaksiyon doymuş Sodyum tiyosülfat (10 ml) ile söndürülmüştür. Karışım doymuş sodyum bikarbonat ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak (E)-3-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)akrilaldehit (360 mg, %81) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (2:100:500,
 10 TEA/EtOAc/Hekzan ila 3:2:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

(E)-3-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)akrilaldehit (360 mg, 1.1 mmol) nitrojen atmosferi altında kuru THF solüsyonu
 15 (10 ml) içinde 0°C'ye soğutulmuştur. TMSCF₃ (0.195 ml, 1.32 mmol) ve TBAF (0.22 ml, 0.22 mmol, 1M solüsyon) ayrı olarak karışıma yavaş bir şekilde eklenmiştir. Solüsyon 2 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, karışıma 5 ml su eklenmiştir. Bu karışıma 50 ml EtOAc eklenmiştir ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman anhidroz sodyum
 20 sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak (E)-1,1,1-trifloro-4-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)büt-3-en-2-ol (280 mg, %64) **TRV1665** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (2:100:500, TEA/EtOAc/Hekzan ila 4:2:100:500 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz,
 25 CDC13): 2.48-2.50 (m, 4H), 2.72 (d, J=7.5, 2H), 3.06-3.12 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 4H), 3.99 (d-d, J=5.6, J=8.2, 2H), 4.42 (t, J=8.2, 2H), 4.67-4.74 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.26 (d-d, J=6.0, J=16.1, 1H), 6.86 (d, J=16.1, 1H), 6.98 (s, 1H).

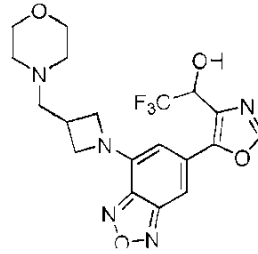
TRV1666



- 250-mL'lik, tek boyunlu, yuvarlak tabanlı bir balon 45 mL kuru diklorometan ve
- 5 1.60 mL (15.0 mmol) 1,2-dimetoksietan (DME) ile yüklenmiştir. Solüsyon -30°C'ye soğutulmuştur ve 1.50 mL (15.0 mmol) dietil çinko eklenmiştir. Bu karıştırılmış solüsyona, sıcaklık -20°C ile -30°C arasında muhafaza edilirken 20 dakikalık bir süre boyunca 2.40 mL (30.0 mmol) diiyodometan eklenmiştir. Eklemenin tamamlanması akabinde, ortaya çıkan berrak solüsyon 1 saat boyunca -
- 10 10°C'de karıştırılmıştır. 10 mL diklorometan içinde bir 500 mg (2.25 mmol) (E)-4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)-2-metilbüt-3-en-2-ol solüsyonu kanül vasıtasıyla argon altında eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Tamamlanmanın TLC ile kontrol edilmesi akabinde, karışıma 5 ml su eklenmiştir. Bu karışım 1 M HCl ve tuzlu su ile
- 15 yıkanmıştır. Organik katman anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, 2-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)siklopropil)propan-2-ol (120 mg, %23) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (10:90, EtOAc/Hekzan ila 20:80 EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.
- 20 TEA (0.28 ml, 2.0 mmol), MeCN (10 ml) içinde bir 2-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)siklopropil)propan-2-ol (120 mg, 0.51 mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil)morfolin 2HCl tuzu (175 mg, 0.76 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım 30 saat boyunca 70°C'ye ısıtılmıştır. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması akabinde, solüsyona EtOAc (30 ml) eklenmiştir. Karışım
- 25 tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 2-(2-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-

il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)siklopropil)propan-2-ol **TRV1666** (150 mg, %79) sağlamak üzere gradyan elüsyonu (2:25:75, TEA/EtOAc/Hekzan ila 4:2:25:75 MeOH /TEA/EtOAc/Hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.93-0.98 (m, 1H), 1.07-1.24 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.42-1.47 (m, 1H), 1.92-1.97 (m, 1H), 2.47 (s, br, 4H), 2.70 (d, J=7.3, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.92-3.95 (m, 2H), 4.36 (t, J=8.0, 2H), 5.59 (s, 1H), 6.67 (s, 1H).

TRV1667



10

Oksazol (0.50 mL, 7.60 mmol) anhidroz THF (20 mL) içinde çözünmüştür. Solüsyon bir kuru buz / aseton banyosu içinde soğutulmuştur. Solüsyona damlatılarak n-BuLi (3.5 mL, 2.5 M, 8.8 mmol) eklenmiştir. Tam ekleme akabinde, solüsyon 1 saat boyunca -78°C'de bekletilmiştir ve akabinde trimetilsilil triflat (3.0 mL, 11.2 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı doğal bir şekilde oda sıcaklığına ısıtılmıştır, doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlülmüştür. Organik katman anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, 1.36 g 2-triizopropilsililoksazol (%79) vermek üzere gradyan elüsyonu (EtOAc: Hekz 0:100 ila 5: 95) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

20

2-Triizopropilsilyloksazol (0.45 g, 2.0 mmol), anhidroz THF (10 mL) içinde çözünmüştür. Solüsyon bir kuru buz / aseton banyosu içinde soğutulmuştur. Solüsyona damlatılarak n-BuLi (1.0 mL, 2.5 M, 2.5 mmol) eklenmiştir. Tam ekleme akabinde, solüsyon 1 saat boyunca -78°C'de bekletilmiştir ve akabinde 2-izopropoksi-4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioksaborolan (0.6 mL, 2.94 mmol)

25

eklenmiştir. Reaksiyon karışımı doğal bir şekilde oda sıcaklığına ısıtılmıştır, doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlenmiştir. Organik katman anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı ayrıca saflaştırma ile sonraki adımda doğrudan kullanılmıştır.

5

Bir reaksiyon viyali yukarıdaki 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-2-(triizopropilsilil)oksazol, 6-bromo-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il) benzo [c] [1,2,5] oksadiazol (0.70 g, 2.0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.070 g, 0.060 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve nitrojen ile yeniden doldurulması akabinde, viyal dioksan dioksan (7.5 mL) ve aköz Na₂CO₃ (4.0 mL, 2.0 M, 8.0 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 95°C'ye ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir.

15 Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.60 g (iki adım için %61 verim) 4-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) -6-(2-(triizopropilsilil) oksazol-5-il) benzo [c] [1, 2, 5] oksadiazol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: EtOAc: Hekz 0: 2: 25: 75 ila 1.5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)-6-(2-(triizopropilsilil)oksazol-5-il)benzo[c] [1,2,5] oksadiazol (0.48 g, 0.97 mmol), anhidroz THF (7.5 mL) içinde çözünmüştür.

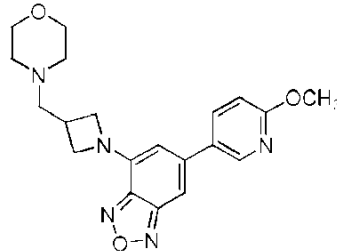
20 Solüsyon bir kuru buz / aseton banyosu içinde soğutulmuştur. Solüsyona damlatılarak LDA (0.65 mL, 2.0 M, 1.30 mmol) eklenmiştir. Tam ekleme akabinde, solüsyon 1 saat boyunca -78°C'de bekletilmiştir ve akabinde etil trifloroasetat (0.24 mL, 2.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı doğal bir şekilde oda sıcaklığına

25 ısıtılmıştır, doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlenmiştir. Organik katman anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.26 g ürün sağlamak üzere gradyan elüsyonu (TEA: EtOAc: Hekz 0.5: 10: 90 ila 0.5: 80: 20) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

30

2,2,2-Trifloro-1-(5-(7-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c])[1,2,5]oksadiazol-

- 5-il)-2-(triizopropilsilil)oksazol-4-il)etan-1-on (0.26 g, 0.44 mmol), THF (5 mL) içinde çözünmüştür. Solüsyon bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur. 0.5 mL 0.5 N aköz NaOH içinde sodyum borohidrit (0.025 g, 0.66 mmol) eklenmiştir. Solüsyon 10 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır.
- 5 Reaksiyon tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur, 1N aköz HCl ile söndürülmüştür, 1 saat boyunca karıştırılmıştır, doymuş sodyum bikarbonat ile bazik hale getirilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak 0.20 g **TRV1667**
- 10 sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: EtOAc: Hekz 0: 2: 25: 75 ila 5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.27 (q, *J* = 6.19 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 7.53 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.78 Hz, 2H), 3.79 (geniş, 1H), 3.74 (t, *J* = 4.52 Hz, 4H), 3.12 (yedili, *J* = 6.90 Hz, 1H), 2.73 (t, *J* = 7.53 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 4.14 Hz,
- 15 4H).

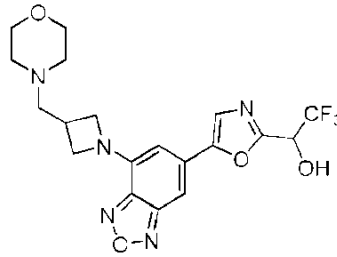
TRV1670

- 6-(6-metoksipiridin-3-il)-4-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol(0.150g,0.612mmol) ve 4-(azetidin-3-il metil) morfolin hidroklorür tuzu (0.140g, 0.612mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.3ml, 1.85mmol) eklenmiştir ve karışım bir gece boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham ürün vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, kırmızı renkli katı olarak 6-(6-metoksipiridin-3-il)-4-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) benzo [c] [1, 2, 5] oksadiazol **TRV1670** (0.218g, %93) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde
- 20
- 25

gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.45 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.84(d, J=4.0Hz, 1H), 7.82(d, J=4.0Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.86(d, J=8.0Hz, 1H), 5.98(s, 1H), 4.47(t, J=8.0Hz, 2H), 4.04(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.75(m, 4H), 3.13(m, 1H), 2.74(d, J=8.0Hz, 2H), 2.48(m, 4H).

5

TRV1677



Oksazol (0.50 mL, 7.60 mmol), anhidroz THF (20 mL) içinde çözünmüştür. Solüsyon bir kuru buz / aseton banyosu içinde soğutulmuştur. Solüsyona damlatılarak n-BuLi (3.5 mL, 2.5 M, 8.8 mmol) eklenmiştir. Tam ekleme akabinde, solüsyon 1 saat boyunca -78°C'de bekletilmiştir ve akabinde trimetilsilil triflat (3.0 mL, 11.2 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı doğal bir şekilde oda sıcaklığına ısıtılmıştır, doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlenmiştir. Organik katman anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, 1.36 g 2-triizopropilsililoksazol (%79) vermek üzere gradyan elüsyonu (EtOAc: Hekz 0:100 ila 5: 95) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

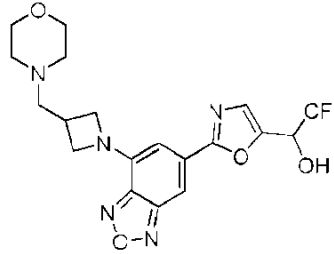
2-Triizopropilsililoksazol (0.45 g, 2.0 mmol), anhidroz THF (10 mL) içinde çözünmüştür. Solüsyon bir kuru buz / aseton banyosu içinde soğutulmuştur. Solüsyona damlatılarak n-BuLi (1.0 mL, 2.5 M, 2.5 mmol) eklenmiştir. Tam ekleme akabinde, solüsyon 1 saat boyunca -78°C'de bekletilmiştir ve akabinde 2-izopropoksi-4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioksaborolan (0.6 mL, 2.94 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı doğal bir şekilde oda sıcaklığına ısıtılmıştır, doymuş amonyum klorür ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlenmiştir. Organik

katman anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı ayrıca saflaştırma ile sonraki adımda doğrudan kullanılmıştır.

Bir reaksiyon viyali yukarıdaki 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-2-(triizopropilsilil)oksazol, 6-bromo-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il) benzo [c] [1,2,5] oksadiazol (0.76 g, 2.0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.070 g, 0.060 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve nitrojen ile yeniden doldurulması akabinde, viyal dioksan (7.5 mL) ve aköz Na₂CO₃ (4.0 mL, 2.0 M, 8.0 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden 10 doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde reaksiyon tamamlanana kadar 95°C'ye ısıtılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur, IN HCl ile çalıştırılmıştır, 1 saat boyunca karıştırılmıştır ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, kırmızı bir katı olarak 0.55 g (iki adım için %62 verim) 4-(3- 15 (morfolinometil)azetidin-1-il)-6-(oksazol-5-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: EtOAc: Hekz 0: 2: 25: 75 ila 7.5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

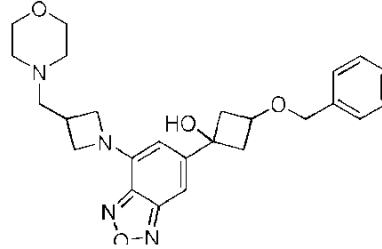
4-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)-6-(oksazol-5-il) benzo[c] [1,2,5]oksadiazol 20 (0.36 g, 1.06 mmol), anhidroz THF (7.5 mL) içinde çözünmüştür. Solüsyon bir kuru buz / aseton banyosu içinde soğutulmuştur. Solüsyona damlatılarak LDA (1.60 mL, 2.0 M, 3.20 mmol) eklenmiştir. Tam ekleme akabinde, solüsyon 1 saat boyunca -78°C'de bekletilmiştir ve akabinde trifloroasetat (0.54 mL, 4.54 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı doğal bir şekilde oda sıcaklığına ısıtılmıştır, su ile 25 söndürülmüştür ve sodyum borohidrit (0.17 g, 4.54 mmol) eklenmeden önce bir buzlu su banyosu içinde yeniden soğutulmuştur. Solüsyon 10 dakika boyunca karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı bir buzlu su banyosu içinde soğutulmuştur, IN aköz HCl ile söndürülmüştür, 1 saat boyunca karıştırılmıştır, doymuş sodyum 30 bikarbonat ile bazik hale getirilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir.

Kalıntı, turuncu bir katı olarak 0.27 g (%58'lik bir verim) **TRV 1677** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: EtOAc: Hekz 0: 2: 25: 75 ila 7.5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.03 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.62 - 5.52 (m, 1H), 4.38 (t, *J* = 8.28 Hz, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 8.28 Hz, 4H), 3.07 (yedili, *J* = 6.78 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 7.53 Hz, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 4H).

TRV1686

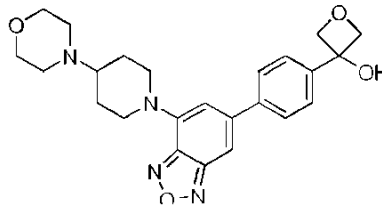
2,2,2-trifloro-1-(2-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)oksazol-5-il)etan-1-ol (0.152g, 0.5mmol) ve 4-(azetidin-3-ilmetil) morfolin hidroklorür tuzu (0.114g, 0.5mmol) oda sıcaklığında Asetonitril (5ml) içinde çözünmüştür, trietilamin (0.2ml, 1.5mmol) eklenmiştir ve karışım bir gece boyunca 50oC'de ısıtılmıştır. TLC ile reaksiyonun tamamlanması akabinde bu, Na₂CO₃ (2M) ile söndürülmüştür ve ham TRV-1660 vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir. Saflaştırma, turuncu renkli katı olarak 2,2,2-trifloro-1-(2-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)oksazol-5-il)etan-1-ol **TRV1686**(0.1400g, %68) elde etmek üzere solvent olarak diklorometan: metanol (95:5) kullanılarak ISCO flaş kromatografi sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ 7.59(s,1H), 7.53(s,1H), 7.36(d, *J*=4.0Hz,1H), 6.45(s,1H), 5.57(m,1H), 4.41(t, *J*=8.0Hz, 2H), 3.98(m,2H), 3.57(m,4H), 3.08(m,1H), 2.65(d, *J*=8.0Hz,2H), 2.38(m,4H).

TRV1692



- 6-bromo-4-(3-(morfolinometil)azetidin-1-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (0.353g, 1.0 mmol) kuru THF (5ml) içinde çözünmüştür ve argon atm altında -78°C'ye soğutulmuştur. 2.5M n-BuLi (0.48ml, 1.2mmol) damlatılarak eklenmiştir ve karışım 20 dakika boyunca -78°C'de karıştırılmıştır. Akabinde 3-(benziloksi)siklobütan-1-on reaksiyon karışımına eklenmiştir ve ilave 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve oda sıcaklığına getirilmiştir, akabinde diğer bir 30 dakika boyunca karıştırılmıştır, daha sonra amonyum klorür ile söndürülmüştür ve diklorometan ile özütlenmiştir. Solventin buharlaştırılması, 3-(benziloksi)-1-(7-(3-(morfolinometil) azetidin-1-il) benzo[c] [1, 2, 5] oksadiazol-5-il) siklobütan-1-ol **TRV1692** (%47) Sentezini elde etmek üzere ISCO üzerinde saflaştırılan ham ürünü vermiştir. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.36(m,5H), 7.01(s,1H), 5.98(s,1H), 4.49(s,2H), 4.40(t, J=8.0Hz, 2H), 3.98(m,2H), 3.94(m,1H), 3.73(m,4H), 3.08(m,1H), 2.94(m,2H), 2.71(d, J=8.0Hz,2H), 2.47(m,6H).

TRV1717



20

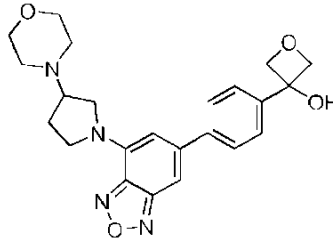
1, 4-Dibromobenzen (4.72 g, 20.00 mmol) argon altında anhidroz THF (50 mL) içinde çözünmüştür. Solüsyon -78°C'ye soğutulmuştur ve n-BuLi (2.5 M, 8.8 mL,

20.5 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Solüsyon, oksetan-3-on (1.2 mL, 20.5 mmol) eklenmeden önce 0.5 saat boyunca -78°C'de karıştırılmıştır. Solüsyon 1 saat boyunca -78°C'de karıştırılmıştır, akabinde doymuş aköz amonyum klorür ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlenmiştir. Organik katman tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyaz bir katı (%86 verim) olarak 3.94 g 3-(4-bromofenil) oksetan-3-ol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc: Hekz 10:90 ila 50: 50) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

10 Bir reaksiyon viyali -(4-bromofenil)oksetan-3-ol (1.72 g, 7.5 mmol), 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (2.28 g, 8.64 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.26 g, 0.23 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve nitrojen ile yeniden doldurulması akabinde, viyal dioksan (15 mL) ve aköz Na₂CO₃ (10.0 mL, 2.0 M, 20.0 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca 15 yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde tamamlanana kadar 95°C'ye ısıtılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyaz bir katı olarak 1.95 g (%91 verim) 3-(4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)fenil)oksetan-3-ol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc: Hekz 10: 90 ila 50: 50) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

MeCN (10 mL) içinde 3-(4-(7-Florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)fenil)oksetan-3-ol (0.43 g, 1.50 mmol), 4-(piperidin-4-il)morfolin (0.30 g, 1.80 mmol), Hunig bazı (0.78 mL, 4.49 mmol) bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak toplamda 0.63 g (%96 verim) **TRV1717** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: EtOAc: Hekz: 0: 2: 25: 75 ila 5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H

NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.75 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.98 (d, J = 7.03 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 7.03 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.65 Hz, 4H), 3.05 (dt, J_1 = 1.76 Hz, J_2 = 12.30 Hz, 2H), 2.71 (geniş, 1H), 2.62 (t, J = 4.52 Hz, 4H), 2.49 (tt, J_1 = 1.76 Hz, J_2 = 11.04 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 1.78 (dq, J_1 = 3.51 Hz, J_2 = 12.05 Hz, 2H).

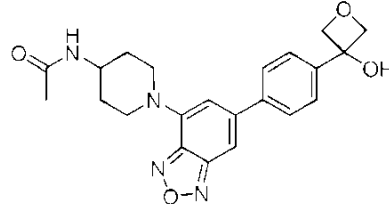
TRV1719

10 MeCN (7.5 mL) içinde 3-(4-(7-Fluorobenzofuro[2,3-b]pyridin-5-yl)fenil)oksetan-3-ol (0.29 g, 1.00 mmol), 4-(piperidin-3-il) morfolin (0.19 g, 1.20 mmol), Hunig bazı (0.52 mL, 3.00 mmol) bir gece boyunca 80°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve

15 konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak toplamda 0.36 g (%85 verim) **TRV1719** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: THF: Hekz: 0: 2: 25: 75 ila 5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 7.84 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.81 (d, J = 6.53 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.53 Hz, 2H),

20 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.75 (q, J = 9.20 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 4.40 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 9.29 Hz, 1H), 3.00 (beşli, J = 7.91 Hz, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 4H, DMSO pikleri ile örtüşür), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.91 (beşli, J = 9.98 Hz, 1H).

TRV1735

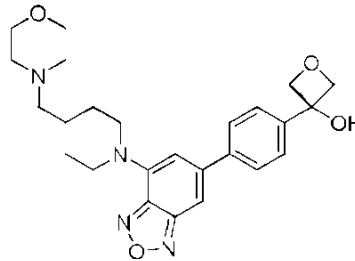


- 1,4-Dibromobenzen (4.72 g, 20.00 mmol) argon altında anhidröz THF (50 mL) içinde çözünmüştür. Solüsyon -78°C'ye soğutulmuştur ve n-BuLi (2.5 M, 8.8 mL, 20.5 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Solüsyon, oksetan-3-on (1.2 mL, 20.5 mmol) eklenmeden önce 0.5 saat boyunca -78°C'de karıştırılmıştır. Solüsyon 1 saat boyunca -78°C'de karıştırılmıştır, akabinde doymuş aköz amonyum klorür ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlenmiştir. Organik katman tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidröz sodyum sülfat ile kurutulmuştur ve akabinde konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyaz bir katı (%86 verim) olarak 3.94 g 3-(4-bromofenil)oksetan-3-ol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc: Hekz 10:90 ila 50: 50) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.
- 15 Bir reaksiyon viyali 3-(4-bromofenil)oksetan-3-ol (1.72 g, 7.5 mmol), 4-floro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oksadiazol (2.28 g, 8.64 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.26 g, 0.23 mmol) ile yüklenmiştir. Gazı giderilmesi ve nitrojen ile yeniden doldurulması akabinde, viyal dioksan (15 mL) ve aköz Na₂CO₃ (10.0 mL, 2.0 M, 20.0 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon viyalinin ayrıca
- 20 yeniden gazı giderilmiştir, nitrojen ile yeniden doldurulmuştur, kapatılmıştır ve akabinde tamamlanana kadar 95°C'ye ısıtılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Etil asetat fazı anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyaz bir katı olarak 1.95 g (%91 verim) 3-(4-(7-florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)fenil)oksetan-3-ol sağlamak üzere gradyan elüsyonu (EtOAc: Hekz 10: 90 ila 50: 50) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.
- 25

MeCN (7.5 mL) içinde 3-(4-(7-Florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)fenil)oksetan-3-ol (0.29 g, 1.00 mmol), N-(4-piperidinil)asetamid hidroklorür (0.22 g, 1.25 mmol), Hunig bazı (0.80 mL, 4.60 mmol) 48 saat boyunca 100°C'ye ısıtılmıştır.

- 5 Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, sarı bir katı olarak toplamda 0.25 g (%82 verim) **TRV1735** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: THF: Hekz: 0: 2: 25: 75 ila 7.5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile
- 10 saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 7.89 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.81 (d, J = 6.78 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.53 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.63 - 1.49 (m, 2H).

15

TRV1736

- MeCN (7.5 mL) içinde 3-(4-(7-Florobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)fenil)oksetan-3-ol (0.21 g, 0.75 mmol), 4-(piperidin-4-ilmetil)morfolin dihidroklorür (0.26 g, 1.00 mmol), Hunig bazı (0.80 mL, 4.60 mmol) 48 saat boyunca 100°C'ye
- 20 ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, su ile seyreltilmiştir ve akabinde etil asetat ile özütlenmiştir. Organik faz anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, turuncu bir katı olarak toplamda 0.30 g (%88 verim) **TRV1736** sağlamak üzere gradyan elüsyonu (MeOH: TEA: THF: Hekz: 0: 2: 25: 75 ila 5: 2: 25: 75) kullanılarak flaş kromatografi ile
- 25 saflaştırılmıştır. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 7.85 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.81 (d, J = 6.53 Hz,

2H), 4.71 (d, $J = 6.53$ Hz, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.57 (t, $J = 4.40$ Hz, 4H), 3.02 (t, $J = 12.30$ Hz, 2H), 2.43 - 2.25 (m, 4H), 2.18 (d, $J = 6.78$ Hz, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 2H).

5 BİYOLOJİK VERİLER

Aşağıdaki metodolojiler kullanılmıştır:

A β ₄₀ stok çözeltilerinin hazırlanması

10

A β ₄₀ (1.0 mg), HFIP (1 mL) ile 1.5 mL'lik bir mikrofüj içinde önceden işleme tabi tutulmuştur ve herhangi bir önceden oluşturulmuş Ap agregatını ayırmak üzere 20 dakika boyunca sonikleştirilmiştir. HFIP, bir argon akımı ile çıkarılmıştır ve A β Tris bazında (5.8 mL, 20 mM, pH~10) çözündürülmüştür. Konsantre HCl (~ 10 μ L) ile pH 7.4'e ayarlanmıştır ve çözelti, kullanılmadan önce bir şırınga filtresi (0.2 μ m) kullanılarak süzölmüştür.

15

A β ₄₂ ve tau proteinleri, yukarıdaki prosedürde olduğu gibi benzer bir şekilde hazırlanmıştır.

20

ThT A β toplanma tahlili

A β toplanmasına yönelik kinetik ThT tahlili, Chalifour et al (Chalifour et al, 2003, J. Biol. Chem. 278:34874-81)'ye benzerdir. Kısaca, önceden işleme tabi tutulmuş A β ₄₀ veya A β ₄₂ (20 mM Tris içinde 40 μ M, pH 7.4), Tris (20 mM, pH 7.4, 300 mM NaCl) içinde eşit bir hacimde 8 μ M Tioflavin T (ThT) ile seyreltilmiştir. A β /ThT (200 μ L) bölüntüleri, bir siyah polistiren 96 oyuklu plakanın oyuklarına ilave edilmiştir, bunu DMSO (değişken konsantrasyon) veya sadece DMSO (kontroller) içerisinde 2 μ L'lik bir bileşik takip etmiştir. İnkübasyonlar üç kopya halinde gerçekleştirilmiştir ve 20 mM Tris, 20 mM Tris, pH 7.4, 150 mM NaCl, %1 DMSO

25

30

içinde 20 µM Aβ, çeşitli bileşik konsantrasyonu içerecek şekilde alınmıştır. Plakalar şeffaf polistiren kapaklar ile kapatılmıştır ve 37 °C'de bir Tecan Genios mikropilok okuyucusunda inkübe edilmiştir.

5 **ThS tau toplanma tahlili**

Tau toplanmasına yönelik kinetik ThS tahlili, genel olarak, Thioflavin S'nin (ThS) ThT yerine kullanılması ve tau proteinin Aβ yerine kullanılması haricinde, yukarıdaki prosedürü takip eder.

10

ThT ve ThS toplanma tahlillerinin analizi

Floresan okumaları ($\lambda_{ex} = 450$ nm, $\lambda_{em} = 480$ nm), 15 saniye boyunca yüksek yoğunlukta ilk çalkamadan ve her bir okumadan önce 10 saniye boyunca yerleşmeye bırakıldıktan sonra 15 dakikada bir alınmıştır. Aktif bileşikler, zamanla kontrollerde meydana gelen floresanstaki artışı azaltmıştır. Şekiller 1-7'de, bu prosedürün gerçekleştirildiği zaman 80 saate genişletilmiştir (X ekseninin en sağ kısmı), bu noktada floresan artışı genel olarak bir asimptota ulaşmıştır. %100 toplanma (%0 inhibisyon) olarak 80 saatte bir DMSO kontrolü tanımının ve %0 toplanma (%100 inhibisyon) olarak 0 saatte DMSO kontrolünün uygulanmasıyla, belirli bir bileşik konsantrasyonuna yönelik olarak daha yüksek olanın daha iyi olduğu bir % inhibisyon skoru hesaplanabilir. Bu prosedürün birkaç konsantrasyonda tekrar edilmesiyle, bazı bileşiklere yönelik olarak aşağıdaki tabloda verildiği üzere, bir ortalama inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) ölçülebilir.

25

Aβ42 biyotinile edilmiş tahlil

Terminal olarak biyotinile edilmiş beta-amiloid (biotin-AB), HFIP içinde 1 mg/ml konsantrasyonunda çözündürülmüştür ve 0.65 ml renkli mikrofij tüplerinde (Fisher 02-681-248) 50 µl/tüpe bölünmüştür. Bölüntüler, 0.1 mg/ml'ye 450 µl HFIP ilave edilmesiyle hemen seyreltilmiştir. Bir tüpten yaklaşık olarak 46 ul (yaklaşık olarak

4.6 ug biotin-AB içeren) alınmıştır, 100 ul HFIP ilave edilmiştir, vortekslenmiştir ve bir N₂ akımı altında ince bir filme kurutulmuştur. 100 µl trifloroasetik asit (TFA) ilave edilmiştir ve vortekslenmiştir. Tohumların ayrıştırılmasıyla sonuçlanan oda sıcaklığında bir kaput içinde 10 dakikalık inkübasyondan sonra, numune yeniden vortekslenmiştir ve vortekslenmiştir bir N₂ akımı altında ince bir filme kurutulmuştur. 100 µl HFIP ilave edilmiştir, karıştırılmıştır ve biotin-AB numunesi kalıntı TFA'yı çıkarmak üzere bir N₂ akışı altında bir üçüncü kez kurutulmuştur. İşleme tabi tutulan biotin-AB, 2.3 µg/ml (50X)'lik bir nihai peptit konsantrasyonuna DMSO içinde çözündürülmüştür.

10

Bir ELISA "yakalama" plakası (Costar 9018), 10 mM sodyum fosfat tamponu, pH 7.5 içinde 50 µl 1 µg/ml NeutrAvidin™ (NA) ile kaplanmıştır. (NeutrAvidin, miliQ su/%10 gliserol içinde 1 mg/ml (1000X) olarak hazırlanabilir ve kullanımdan önce -80 °C'de saklanabilir.) Plaka, yapışkan film ile mühürlenmiştir ve 4 ° C'de gece boyunca saklanmıştır, daha sonra 200 µl/oyuk OFB + %0.1 v/v Tween 20 ile oda sıcaklığında 2 saat (mühürlenmemiş) boyunca bloke edilmiştir. "Yakalama" plakasının oda sıcaklığına gelmesine izin verilmiştir.

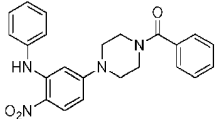
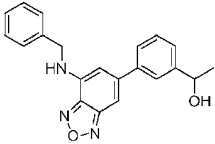
Test edilecek istenen konsantrasyona göre, %100 DMSO ile birkaç test bileşiği seyreltisi hazırlanmıştır. 2.5 µl seyreltilmiş test bileşiği, 250 µl Oligomer Oluşum Tamponu (OFB: 20 mM sodyum fosfat, pH 7.5 - 150 mM NaCl) ilave edilmiş olan 96 oyuklu bir "seyreltme" polipropilen plakanın (Costar 3365) her bir oyuğunun tabanına pipetlenmiştir. Oligomerizasyona başlamak üzere, 96 oyuklu bir "reaksiyon" polipropilen plakanın (Costar 3365) her bir oyuğunun tabanına 2 µl/oyuk biotin-AB ilave edilmiştir ve "seyreltme" plakasının her bir oyuğunun 100 µl'si "reaksiyon" plakasına (nihai DMSO konsantrasyonu %1'e kadar) aktarılmıştır. Reaksiyon plakası mühürlenmiştir ve çalkalamadan 1 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Reaksiyon daha sonra su içinde 50 µl %0.3 Tween 20 ilave edilmesiyle durdurulmuştur.

30

"Yakalama" plakası bloke etme çözeltisi çıkarılmıştır ve "reaksiyon" plakasının her bir oyuğunun 50 ul'si "yakalama" plakasının her bir oyuğuna aktarılmıştır. "Yakalama" plakası mühürlenmiştir ve 150 rpm'de çalkama ile 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. "Yakalama" plakası daha sonra bir plaka yıkayıcıda (3x) 200 ul/oyuk TBST (20 mM Tris-HCL, pH 7.5/150 mM NaCl/%0.1 Tween 20) ile yıkanmıştır. OFB + %0.1 Tween 20 içindeki 50 ul Streptavidin-yaban turpu proteini (1: 20.000 seyreltme) her bir oyuğa ilave edilmiştir, "yakalama" plakası mühürlenmiştir ve 150 rpm'de çalkama ile 1 saat boyunca inkübe edilmiştir. Daha önce olduğu gibi, plaka yıkanmıştır, daha sonra her bir oyuğa 100 ul TMB/H₂O₂ substrat çözeltisi ilave edilmiştir. 5-10 dakika sonra, 100 ul %1 v/v sülfürik asit ilave edilmiştir ve her bir oyuğun emiciliği bir standart plaka okuyucusu kullanılarak 450 nm'de okunmuştur.

Veriler aşağıdaki tabloda özetlenir; A β 40 Thioflavin T tahlillerine yönelik olarak parantez içinde verilen sayılar, yapısal karşılaştırmaya yönelik olarak bu tabloda ilk giriş olarak verildiği üzere, bileşik ID 1027'ye yönelik bu özel deneydeki değerlerdir. "IC₅₀ A β 42-bio" kolonu, A β 42 biyotinile edilmiş tahlil IC₅₀'nin mikromoller/L cinsinden yaklaşık değerine refere eder.

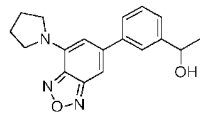
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1-40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm (42-IC50) içinde % bio
1027					
1259				66.34 (66.24)	

02424-P-0001

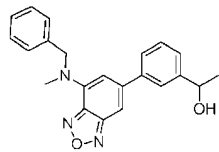
ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyo flav bio inhib.

1310



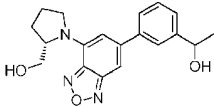
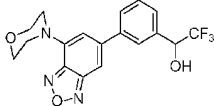
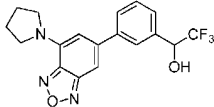
81.54
(64.67)

1358

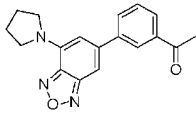
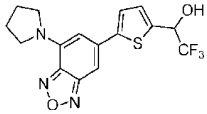


72.72
(67.72)

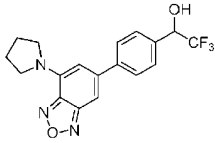
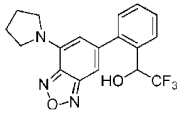
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1359			75.19 (67.72)			
1360			58.91 (67.72)			
1361			88.94 (67.72)			

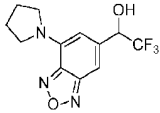
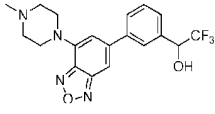
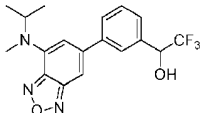
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm (1.5μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio inhib.
1362			41.36	(65.29)		
1364		1.00	(10.47)			

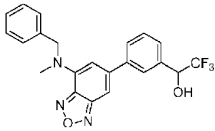
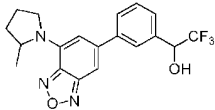
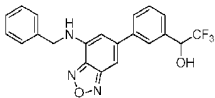
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 5 μM (3μm)	T Aβ 40 3 μM (1.5μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
		inhib.	inhib.	inhib.	inhib.	
1365		0.92 (10.47)				
1366		3.03 (10.47)				

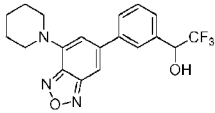
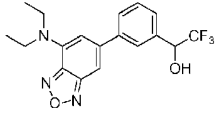
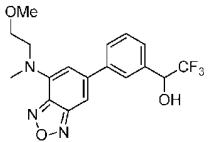
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1368			61.43 (53.47)			
1376			51.7 (14.7)			
1377			1.86 (22.1)			

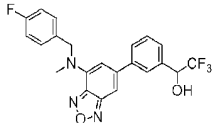
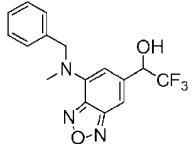
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 3μm)	T Aβ 40 3μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio inhib.
1378		2.38 (22.1)				
1379		1.65 (22.1)				
1380				57.10 (55.8)		

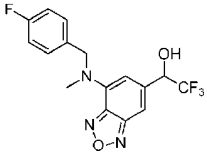
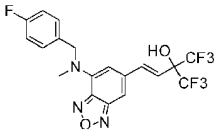
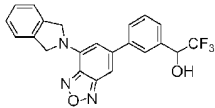
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) % inhib.	T Aβ 40 3μm % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1381				70.36 (55.78)		
1382				60.02 (55.78)		
1383				54.94 (55.78)		

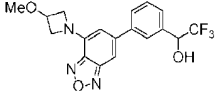
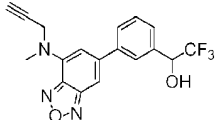
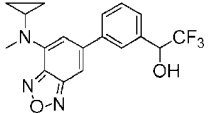
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1390		75 (69)		51 (48)		
1392		69(53)		36 (28)		

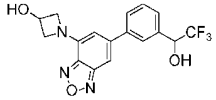
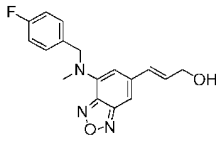
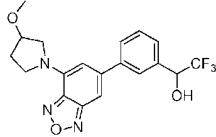
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde IC50 Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 (20 μM) % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 (3μm) % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 IC50 Aβ 42- bio
1397		61(53)		38(28)		
1400		80 (58)		48 (34)		
1401		58 (58)		39 (34)		

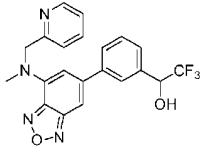
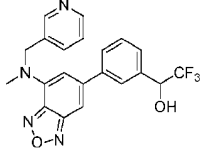
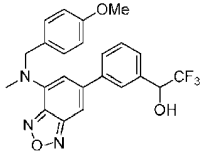
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) IC50	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1403		81 (58)		51 (34)		
1404		69 (52)		39 (28)		
1405		76 (52)		46 (28)		

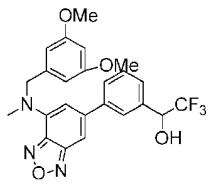
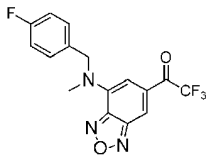
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) % inhib.	T Aβ 40 3 μM % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1406		83 (52)		53 (28)		
1409		69 (52)		50(28)		
1411		81 (53)		56(28)		

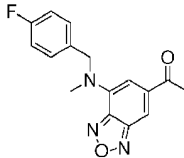
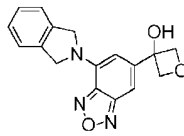
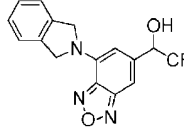
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) 10 μM (5μm) Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1412		64 (53)		51(28)			
1413		61.3(53)		53(28)			
1414		69(53)		53(28)			

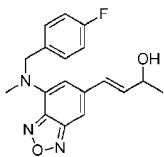
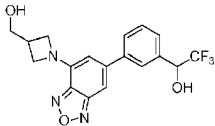
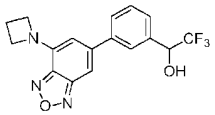
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μM (2μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1415		53 (51)		52 (33)		
1417		75 (51)		52 (33)		

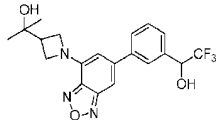
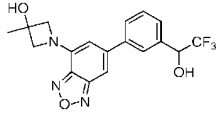
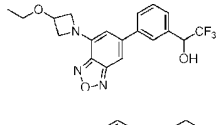
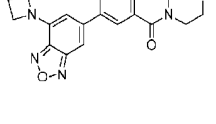
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde IC50	T Aβ 40 (20 μM) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1418			55 (51)		34 (33)		
1419			55 (51)		48 (33)		
1420			48 (51)		44 (33)		

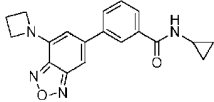
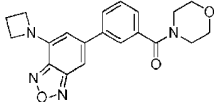
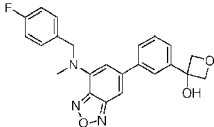
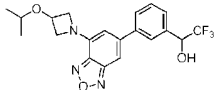
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm (26) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1427			41 (38)		18 (18)	
1428			78 (47)		52 (26)	
1432			51 (47)		23 (26)	

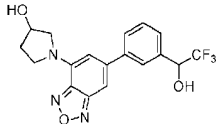
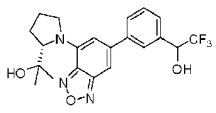
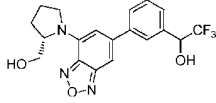
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % Tiyoflav inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1435			66 (50)	52 (34)			
1436			67 (50)	48 (33)			
1437			50 (50)	44 (33)			
1440			60 (50)	52 (33)			

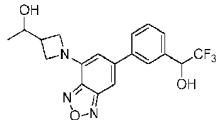
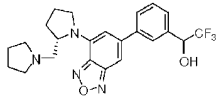
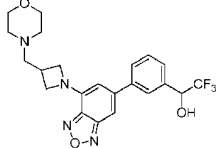
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 (3μm) içinde % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 içinde % Tiyoflav inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1441			64 (50)	47 (33)			
1442			43 (50)	29 (33)			
1446			50 (50)	29 (36)			
1447			70 (50)	54 (36)			

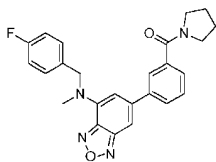
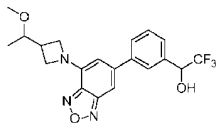
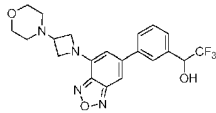
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) % inhib.	T Aβ 40 2 μM (1μm) % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1448			55 (50)	45 (36)		
1449			72 (50)	55 (36)		
1450			79 (50)	57 (36)		

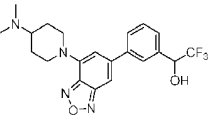
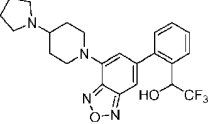
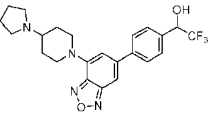
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 5 μM (3μm)	T Aβ 40 3 μM (2μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav inhib.
1451			73 (56)	54 (38)		
1452			63 (47)	50 (23)		
1455			60 (47)	41 (23)		

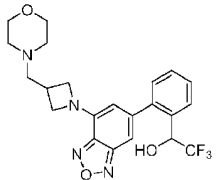
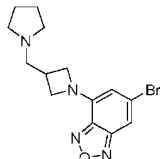
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 5 μM (3μm)	T Aβ 40 3 μM (2μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav inhib.
1460			44 (56)	36 (38)		
1461			71.7 (46.8)	58.9 (22.9)		
1462			48 (56)	53 (38)		

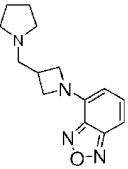
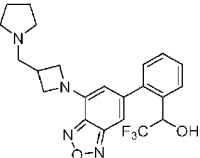
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) IC50 Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) % içinde Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) % içinde Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 3 μM (2μm) % içinde Tiyoflav inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1466			49 (64)	37 (42)		4.1
1467			43 (64)	28 (42)		5.1
1468			65 (64)	44 (42)		2.4

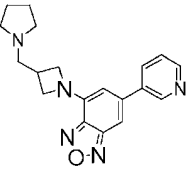
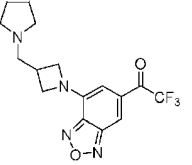
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav inhib.
1471			29 (55)				4.4
1472			65 (55)				3.6

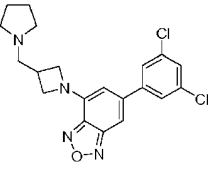
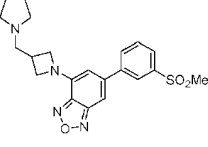
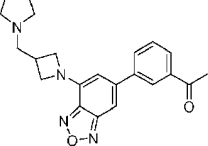
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 3 μm	IC50 Aβ 42- Tiyoflav inhib.
1473			31 (55)			18.1
1474			77 (55)			3.1

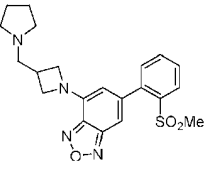
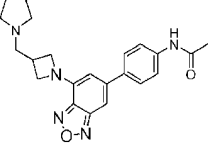
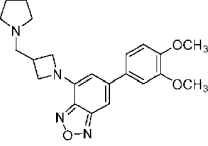
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1476			36 (55)				12.2
1477			30 (51)				1.83

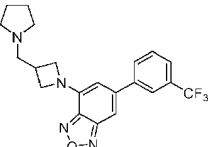
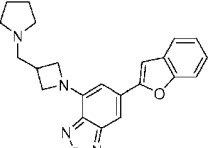
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1478			63 (61)			1.82
1479			24 (51)			7.94
1480			31 (51)			6.33

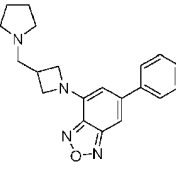
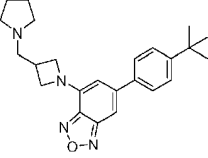
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μM (3μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1481			11 (51)			6.14
1482			41 (51)			5.52
1483			36 (51)			8.21

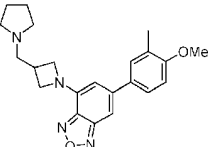
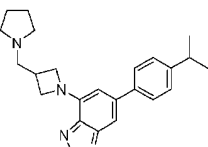
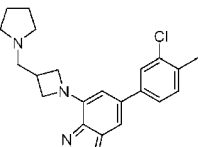
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyo flav bio
1484			56 (61)			6.5
1485			26 (61)			2.63

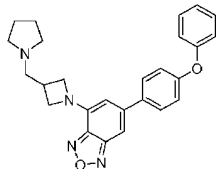
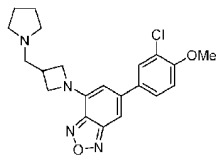
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1486			32 (61)			19.7
1487			33 (61)			0.62

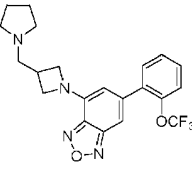
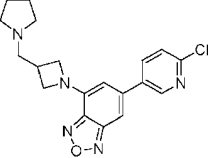
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 5 μM (3μm)	T Aβ 40 3 μM (1.5μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav inhib.
1488			31 (61)			8.69
1489			34 (61)			1.6
1490			27 (61)			4.4

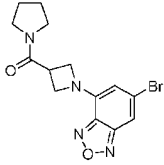
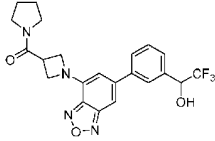
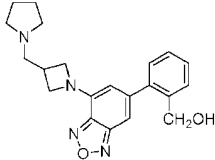
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1491			32 (61)			0.52
1492			22 (61)			4.8

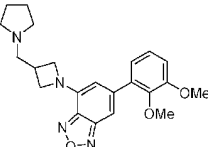
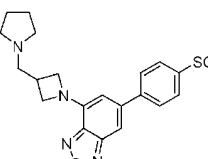
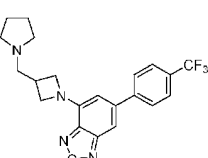
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) 10 μM (5μm) Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1495			64 (61)			5.91
1496			41 (61)			13.5

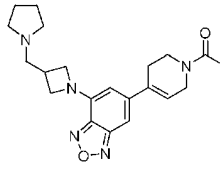
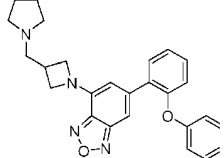
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1497			65 (61)			>20	
1498			48 (61)			10.8	
1499			34 (57)			23.3	

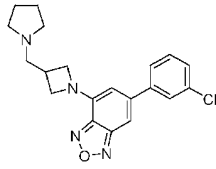
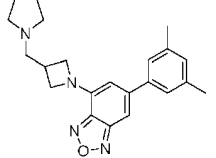
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1500			51 (57)			>20	
1501			48 (57)			>20	
1502			55 (57)			4.78	

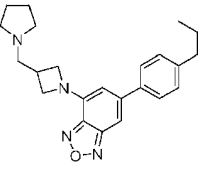
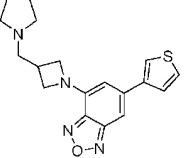
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav inhib.
1503			33 (57)				>20
1504			72 (67)				5.27

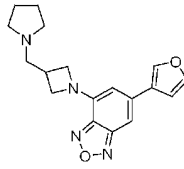
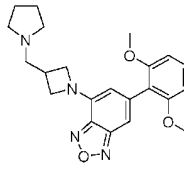
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μM (3μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1505			62 (57)			4.62
1506			44 (61)			4.44

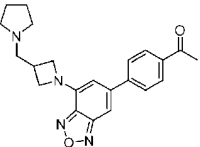
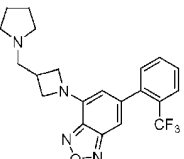
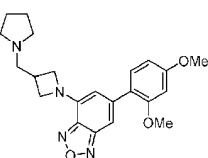
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) 10 μM (5μm) 3μm)	T Aβ 40 içinde % inhib.	T Aβ 40 içinde % inhib.	T Aβ 40 içinde % inhib.	T Aβ 40 içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1507			83 (69)				2.46
1509			71 (69)				>20

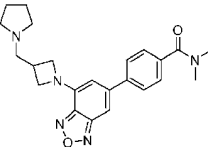
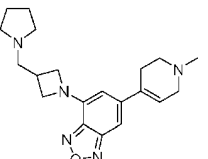
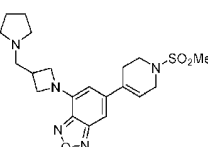
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μM (3μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1510			65 (69)			>20
1511			27 (69)			21.3

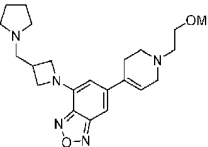
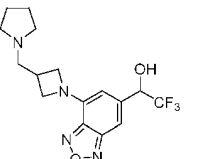
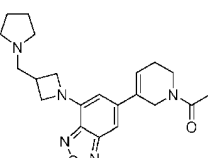
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1512			77 (69)			12.0
1514			57 (69)			11.2
1515			61 (69)			16.7

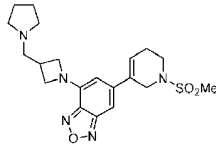
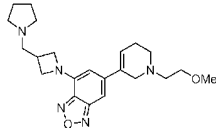
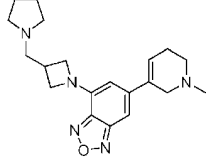
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1516			47 (69)			>20
1517			33 (69)			6.8
1518			35 (69)			>20

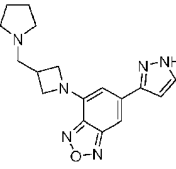
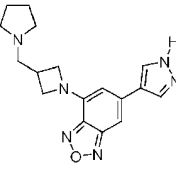
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μM (3μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1519			53 (69)			8.2
1520			46 (69)			6.1
1521			20 (70)			30.1

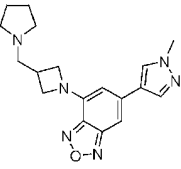
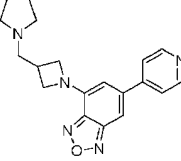
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1522			44 (70)			10.1
1523			55 (73)			1.3
1524			61 (73)			14.9

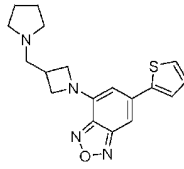
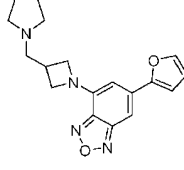
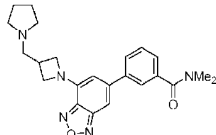
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μM (1μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1525			63 (73)			13.2
1526			60 (73)			5.8

02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1527			49 (73)			7.5	
1528			50 (73)			7.8	

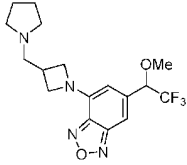
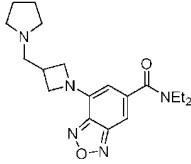
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1529			74 (73)			9.0
1530			79 (73)			10.5
1531			45 (73)			2.7

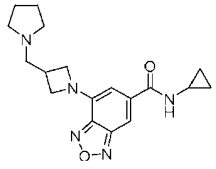
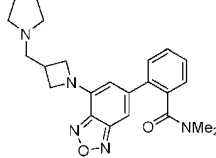
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) % inhib.	T Aβ 40 3 μM (2μm) % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1532			68 (73)			27.1
1533			35 (73)			5.6
1534			67 (77)			3.5

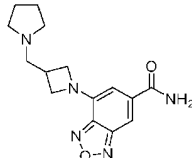
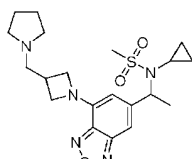
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) Tiyo flav inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) Tiyo flav inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) Tiyo flav inhib.	T Aβ 40 3μm Tiyo flav inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1539			55 (78)	53 (59)		7.8
1540			50 (78)	41 (59)		1.8

02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyo flav bio
1541			31 (68)	19 (53)		4.0
1542			36 (68)	15 (53)		>20

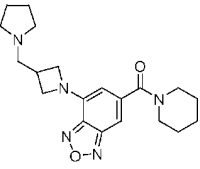
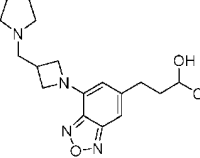
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1548			NA	NA		25.3
1549			NA	NA		5.5

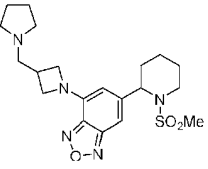
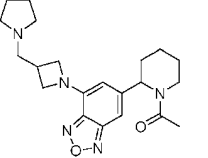
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) 10 μM (5μm) Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1550			NA	NA			5.3
1551			NA	NA			6.8

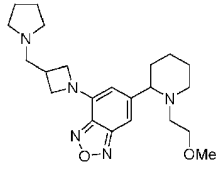
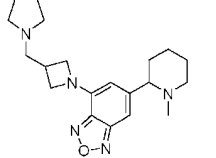
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3 μm içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1552			NA	NA		5.7
1553			NA	NA		12.1

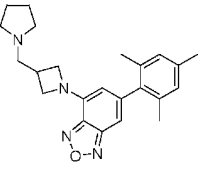
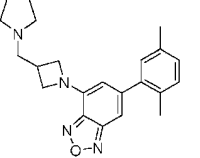
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) 10 μM (5μm) Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1554			NA	NA			8.3
1555			NA	NA			5.0

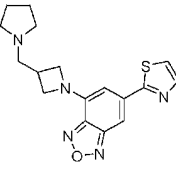
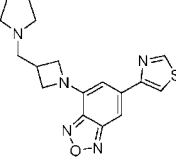
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) 10 μM (5μm) Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1556			NA	NA			6.6
1557			NA	NA			18.7

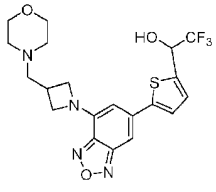
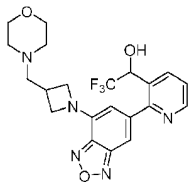
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde IC50	T Aβ 40 (20 μM) içinde % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 (3μm) içinde % Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 içinde % Tiyoflav inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1558			NA	NA			5.9
1559			NA	NA			7.6

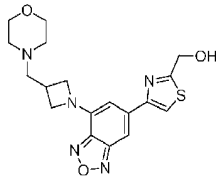
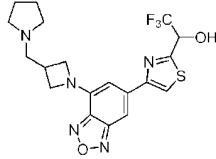
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM) 10 μM (5μm) Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	T Aβ 40 inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1560			NA	NA			6.7
1561			NA	NA			6.9

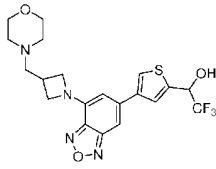
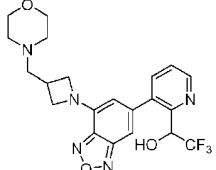
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 3μm)	T Aβ 40 42- Tiyoflav bio	IC50
		inhib.	inhib.	inhib.	inhib.	
1562						2.7
1563						>20

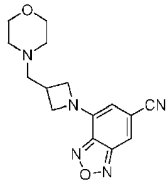
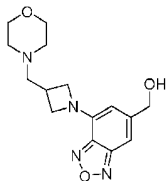
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm (2μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1566						>20
1567						26.9

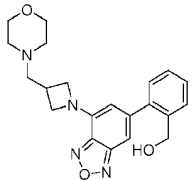
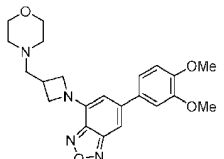
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 5 μM (3μm)	T Aβ 40 3 μM (2μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav inhib.
1568						5.5
1569						11.5

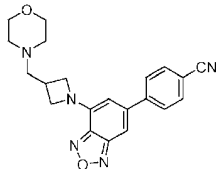
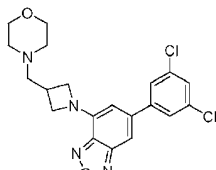
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 3μm) içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1570							>20
1571							>20

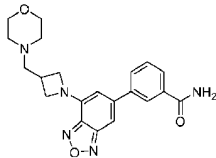
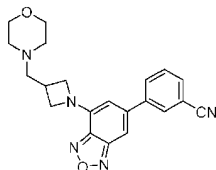
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde IC50	T Aβ 40 (20 μM) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1572							>20
1573							12.9

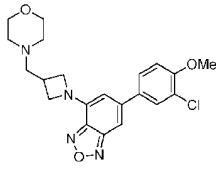
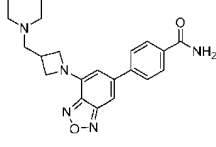
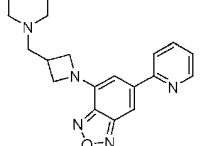
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- bio
		Tiyoflav inhib.	Tiyoflav inhib.	Tiyoflav inhib.	Tiyoflav inhib.	Tiyoflav inhib.	
1574							16.5
1575							4.0

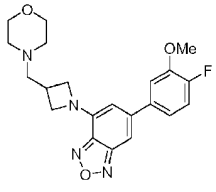
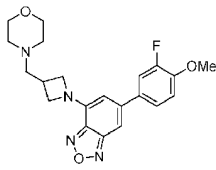
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde %	T Aβ 40 3 μM (3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio inhib.
1576						46.0
1577						14.8

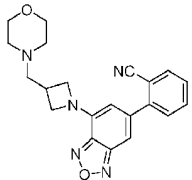
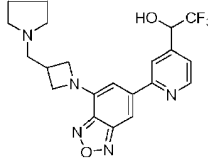
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde IC50	T Aβ 40 (20 μM) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1578							2.9
1579							96.0
1580							>20

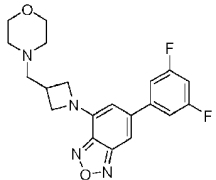
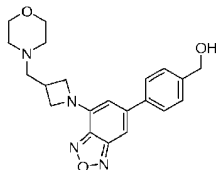
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1584							7.0
1585							5.8

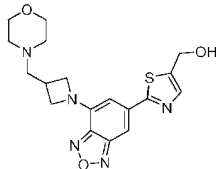
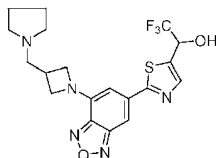
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 5 μM (3μm)	T Aβ 40 3 μM (2μm)	IC50 Aβ 42-Tiyoflav bio
1586						41.9
1587						12.3

02424-P-0001

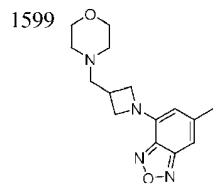
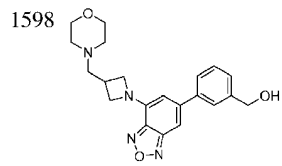
ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde IC50	T Aβ 40 (20 μM) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1588							30.2
1592							15.1

02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio inhib.
1594							>20
1597							7.5

02424-P-0001

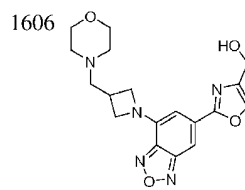
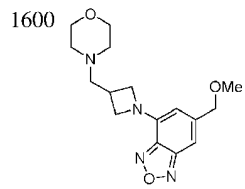
ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
		inhib.	inhib.	inhib.	inhib.		



9,9

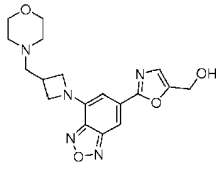
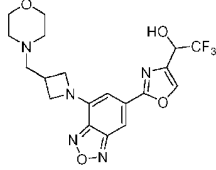
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyo flav bio

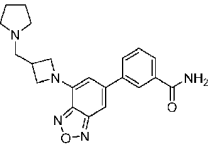
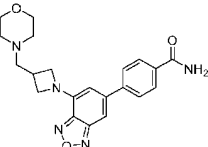


>20

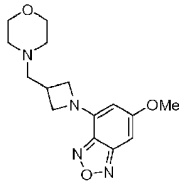
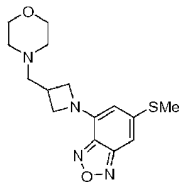
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde %	T Aβ 40 3 μM (3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio inhib.
1607						>20
1608						8.6

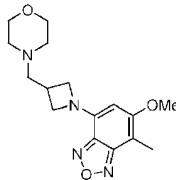
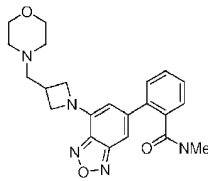
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde IC50	T Aβ 40 (20 μM) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1609							2.4
1610							>20

02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde IC50	T Aβ 40 (20 μM) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1611							>20
1612							>20

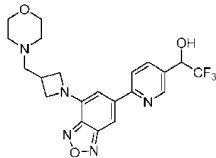
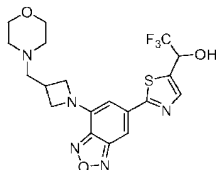
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyo flav bio
1613							>20
1615							>20

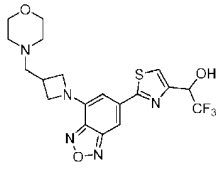
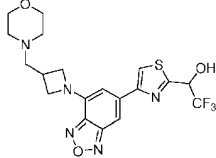
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 5 μM (3μm)	T Aβ 40 3 μM (2μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav inhib.
1616						16.2
1617						14.6

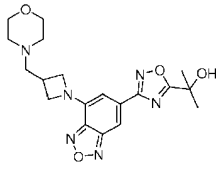
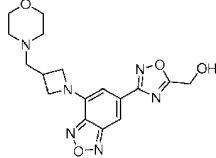
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio inhib.
1622						5.8
1625						4.2

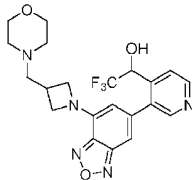
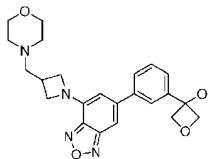
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio inhib.
1626						10.9
1627						10.4

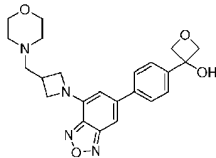
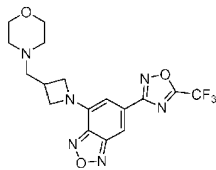
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm (3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
		inhib.	inhib.	inhib.	inhib.	
1628						33.1
1629						15.7

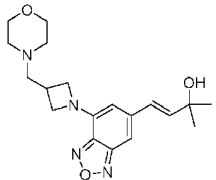
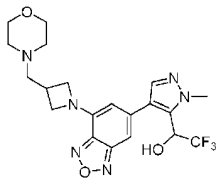
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 (3μm)	T Aβ 40 IC50
		40 içinde % Tiyoflav inhib.	inhib.	inhib.	inhib.
1636					10.3
1638					3.0

02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde %	T Aβ 40 3 μM (3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
1639						3.2
1643						14.2

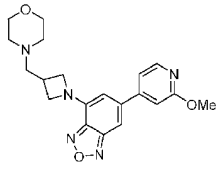
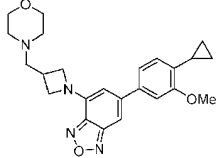
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde IC50	T Aβ 40 (20 μM) içinde % inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 (3μm) içinde % inhib.	T Aβ 40 içinde % inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1645							>20
1647							14.7

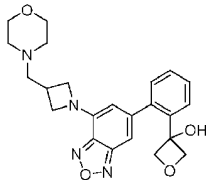
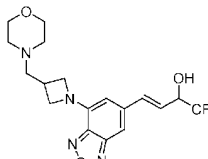
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav inhib.
1651							30.1
1658							>20

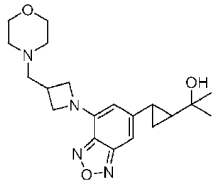
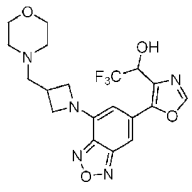
02424-P-0001

ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 5μm (3μm) içinde %	T Aβ 40 3μm (3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
		inhib.	inhib.	inhib.	inhib.	
1659						12.4
1660						3.9

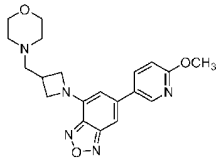
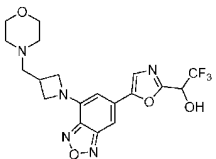
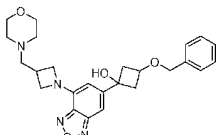
02424-P-0001

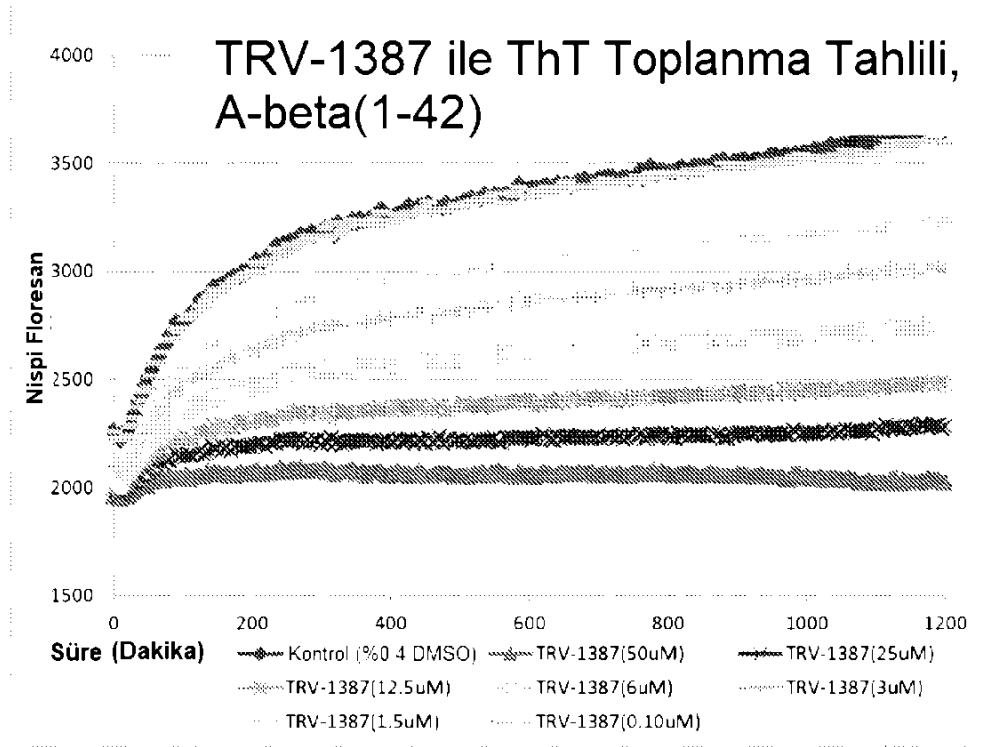
ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde IC50 Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 10 μM (5μm) Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 5 μM (3μm) Tiyoflav inhib.	T Aβ 40 3 μM (3μm) Tiyoflav inhib.	IC50 Aβ 42- bio
1663						>20
1665						21.8

02424-P-0001

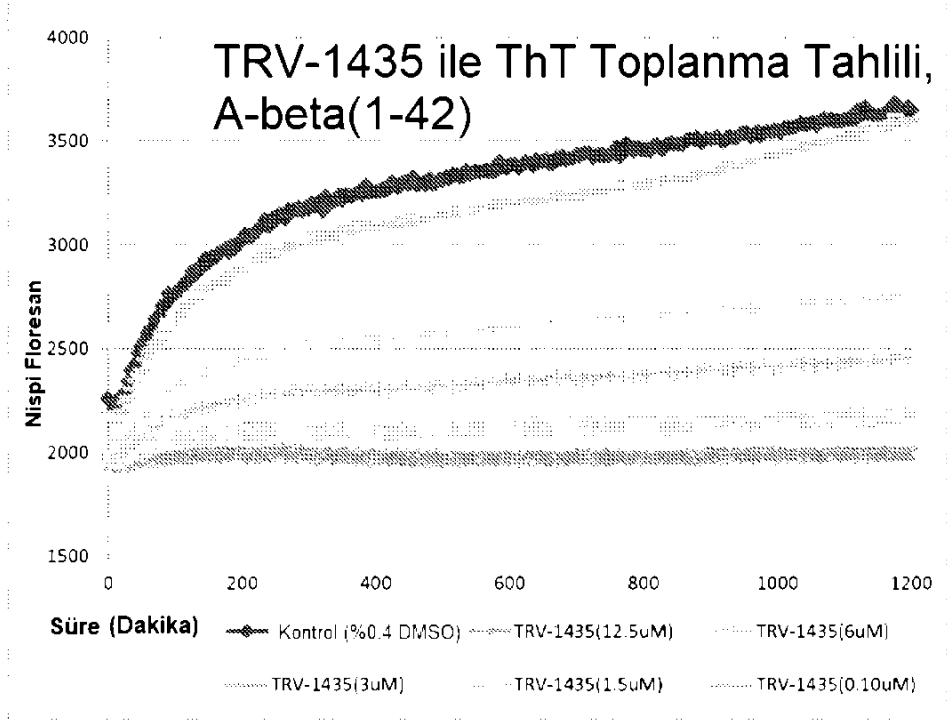
ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm) içinde %	T Aβ 40 5 μM (3μm) içinde %	T Aβ 40 3 μM (3μm) içinde %	IC50 Aβ 42- Tiyoflav bio
		inhib.	inhib.	inhib.	inhib.	
1666						>20
1667						17.5

02424-P-0001

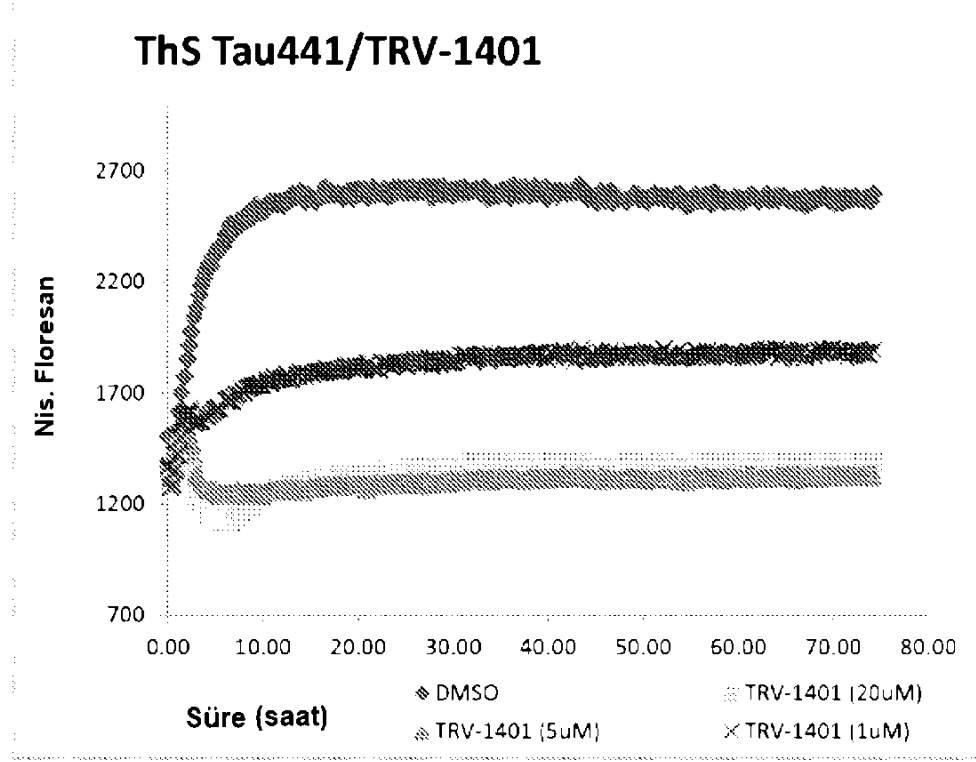
ID	Yapı	T Aβ1- 40 içinde (20 μM)	T Aβ 40 10 μM (5μm)	T Aβ 40 5 μM (3μm)	T Aβ 40 3 μM (1.5μm)	IC50 Aβ 42- Tiyoflav inhib.
1670						11.2
1677						26.1
1692						5.6



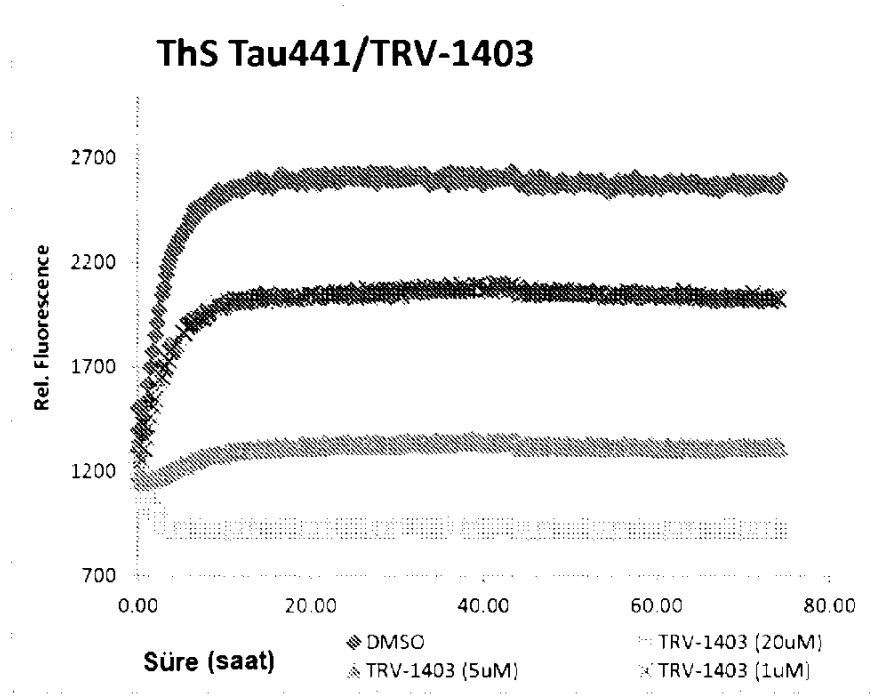
ŞEKİL 1



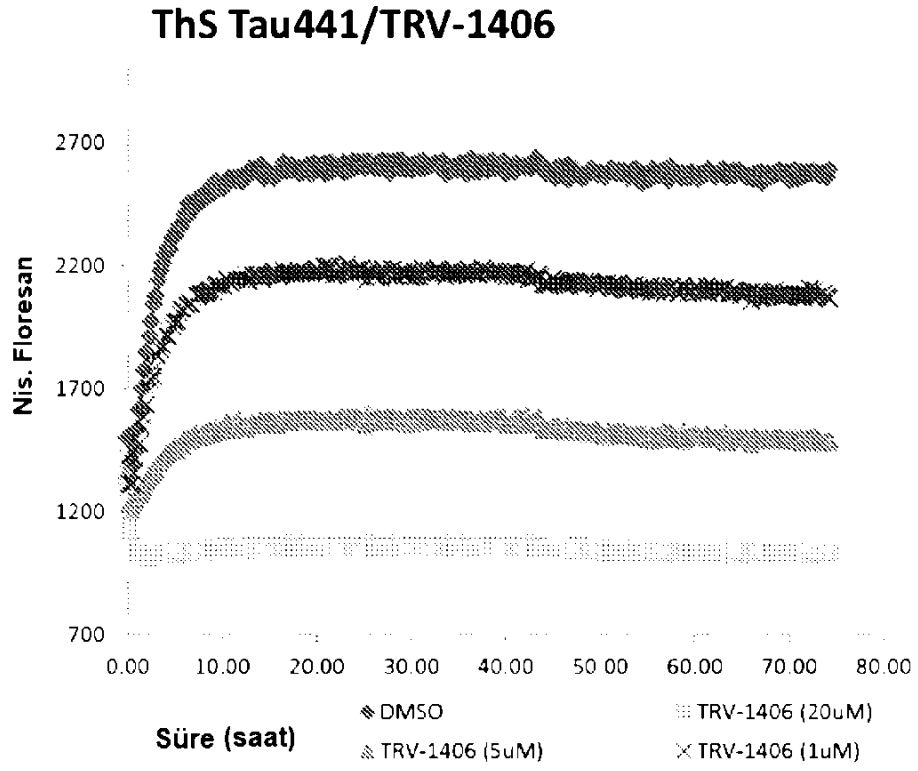
ŞEKİL 2



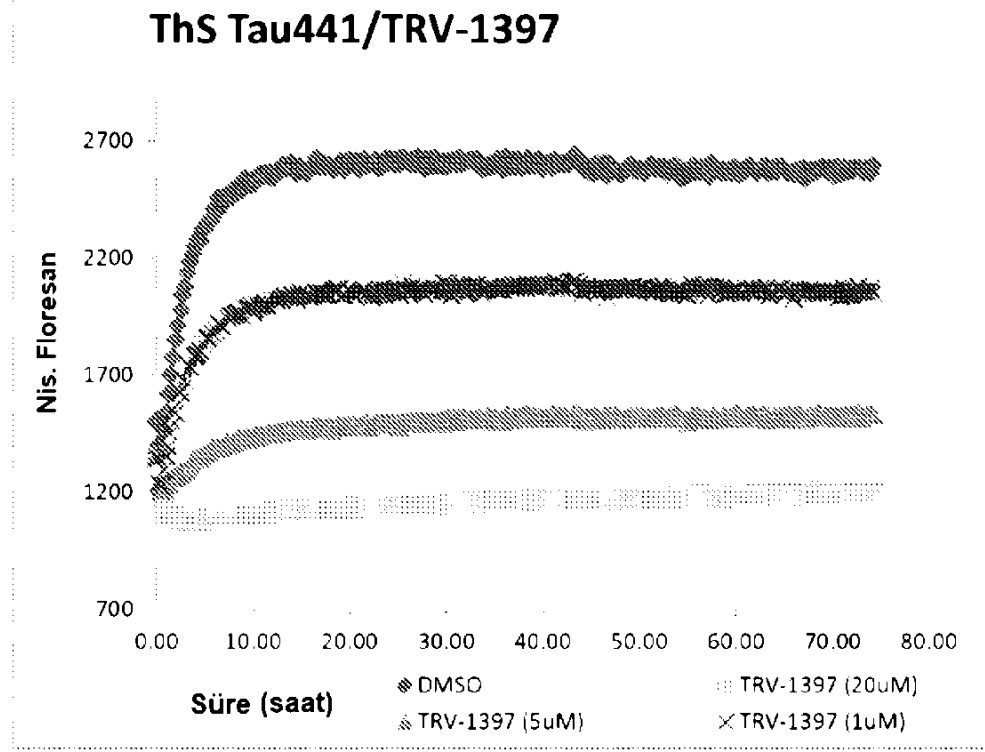
ŞEKİL 3



ŞEKİL 4

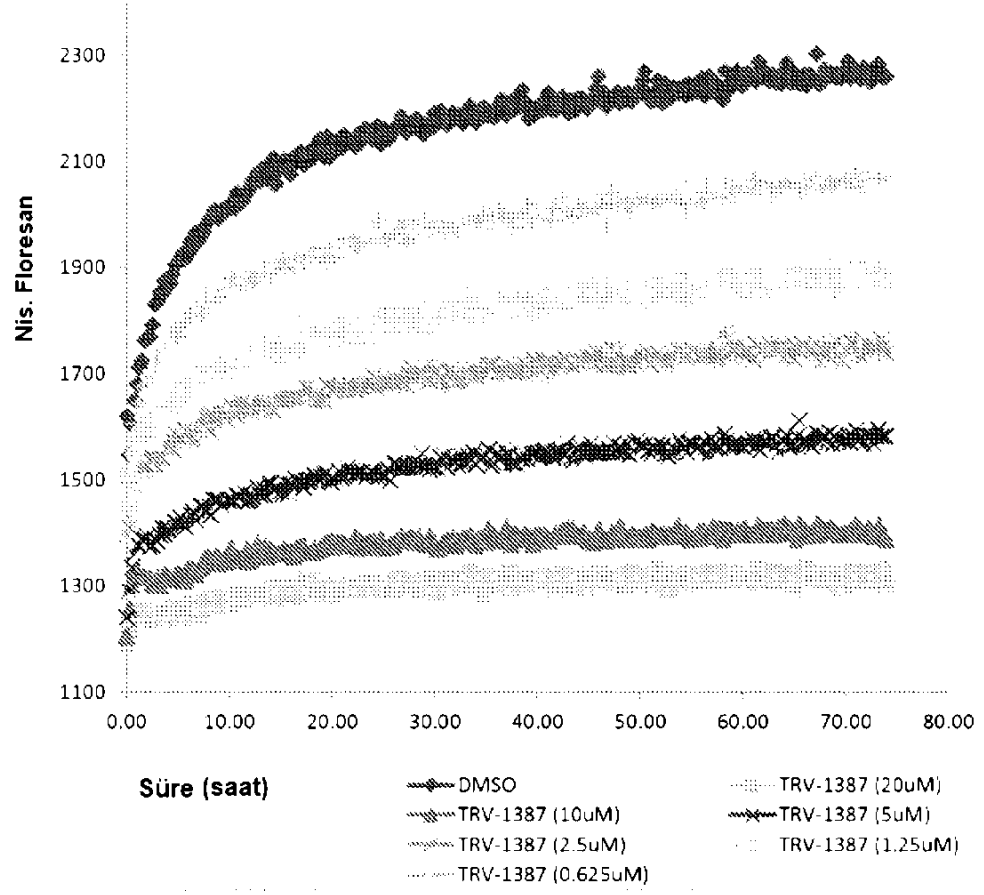


ŞEKİL 5

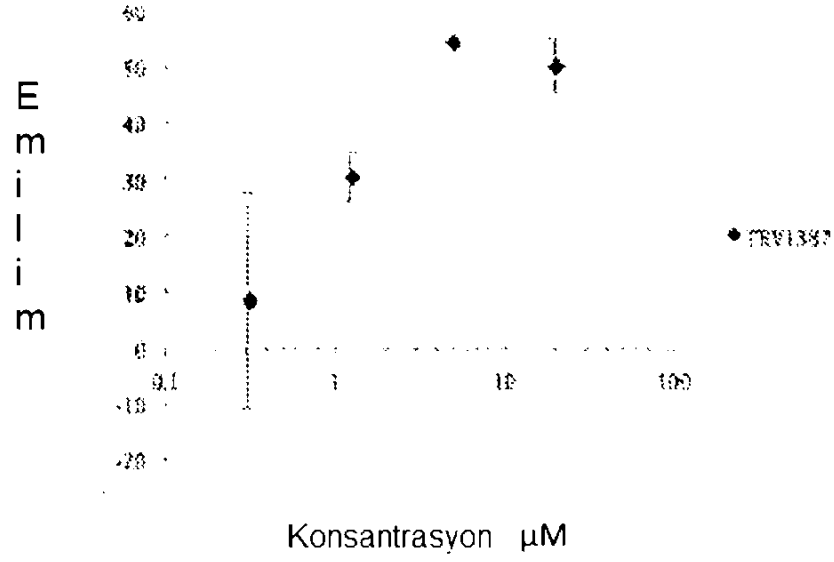


ŞEKİL 6

ThS Tau441/TRV-1387



ŞEKİL 7



ŞEKİL 8