

ÖZET**MGLU2 RESEPTÖRLERİNİN NEGATİF ALLOSTERİK MODÜLATÖRLERİ OLARAK
6,7-DİHİDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZİN-4(5H)-ON BİLEŞİKLERİ VE BUNLARIN
KULLANIMI**

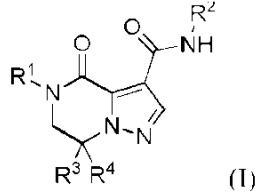
5

Mevcut buluş, metabotropik glutamat reseptör alt tür 2'nin ("mGluR2") negatif allosterik modölatörleri (NAM'ler) olarak yeni 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-on türevleri ile ilgilidir. Buluş ayrıca bu tür bileşikler içeren farmasötik bileşimler, bu tür bileşikler ve bileşimlerin hazırlanmasına yönelik prosesler ve metabotropik reseptörlerin mGluR2 alt türünün dahil edildiği bozuklukların önlenmesi veya tedavisine yönelik olarak bu tür bileşikler ve bileşimlerin kullanımına yöneliktir.

10

İSTEMLER

1. Formülün (I) bir bileşiği



5

ve bunların stereoizomerik formlarıdır, burada

10

R^1 , fenil veya 2-piridinil, her biri halo, C_{1-4} alkil, monohalo- C_{1-4} alkil, polihalo- C_{1-4} alkil, $-C_{1-4}$ alkil-OH, -CN, $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkil, C_{3-7} sikloalkil, -O- C_{1-4} alkil, monohalo- C_{1-4} alkiloksi, polihalo- C_{1-4} alkiloksi, SF_5 , C_{1-4} alkiltiyo, monohalo- C_{1-4} alkiltiyo ve polihalo- C_{1-4} alkiltiyodan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

15

R^2 , hidrojen; C_{1-4} alkil; C_{3-7} sikloalkil; Het¹; Aril; $-C(O)R^5$; $-C(O)Het^2$; Het²; ve her biri halo, C_{3-7} sikloalkil, Aril, Het¹ ve Het²'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkilden oluşan gruptan seçilir;

20

burada

R^5 , hidrojen, C_{1-4} alkil ve C_{3-7} sikloalkilden oluşan gruptan seçilir;

25

Aril, her biri halo, C_{1-4} alkil, $-C_{1-4}$ alkil-OH, monohalo- C_{1-4} alkil, polihalo- C_{1-4} alkil, -CN, -O- C_{1-4} alkil, -OH, $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkil, -NR'R'', -NHC(O) C_{1-4} alkil, -C(O)NR'R'', $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}alkil]$, $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}alkil]$ ve $-SO_2-C_{1-4}alkil$ den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir;

30

Het¹, oksetanil, tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir;

Het², (a) piridinil, pirimidinil, pirazinil ve piridazinilden oluşan gruptan seçilen 6 üyeli bir aromatik heterosiklik sübstitüentidir, bunların her biri halo, C₁₋₄alkil, -C₁₋₄alkil-OH, monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -CN, -O-C₁₋₄alkil, -OH, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil, -NR'R", -NHC(O)C₁₋₄alkil, -C(O)NR'R", -C(O)NH[C(O)C₁₋₄alkil], -S(O)₂NR'R", -S(O)₂NH[C(O)C₁₋₄alkil] ve -SO₂-C₁₋₄alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir; veya (b) tiyazolil, oksazolil, 1*H*-pirazolil ve 1*H*-imidazolilden oluşan gruptan seçilen 5 üyeli aromatik heterosiklik, bunların her biri halo, C₁₋₄alkil, -C₁₋₄alkil-OH, monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -CN, -O-C₁₋₄alkil, -OH, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil, -NR'R", -NHC(O)C₁₋₄alkil, -C(O)NR'R", -C(O)NH[C(O)C₁₋₄alkil], -S(O)₂NR'R", -S(O)₂NH[C(O)C₁₋₄alkil] ve -SO₂-C₁₋₄alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir;

15

R' ve R''nin her biri bağımsız olarak hidrojen ve C₁₋₄alkilden seçilir;

R³, hidrojen ve C₁₋₄alkilden seçilir; ve

20

R⁴, hidrojen, C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil ve -C₁₋₄alkil-OH'den oluşan gruptan seçilir;

veya bir N-oksidi veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvattır.

25

2. İstem 1'e göre bileşik veya bunun stereoizomerik bir formudur, burada

30

R¹, fenil veya 2-piridinildir, her biri halo, C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -CN, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil, -O-C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkiloksi ve polihalo-C₁₋₄alkiloksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

R², hidrojen; C₁₋₄alkil; C₃₋₇sikloalkil; Het¹; Aril; -C(O)R⁵; -C(O)Het²; Het²; ve her biri C₃₋₇sikloalkil, Aril, Het¹ ve Het²'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen

bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkilden oluşan gruptan seçilir;

burada

5

Aril, halo, C_{1-4} alkil, $-O-C_{1-4}$ alkil ve $-SO_2-C_{1-4}$ alkilden oluşan gruptan seçilen bir sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir;

10

Het², (a) piridinil, pirimidinil ve pirazinilden oluşan gruptan seçilen 6 üyeli bir aromatik heterosiklil sübstitüentidir, bunların her biri halo, C_{1-4} alkil, $-O-C_{1-4}$ alkil ve $NR'R''$ 'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir; veya (b) tiyazolil, oksazolil ve 1H-imidazolilden oluşan gruptan seçilen 5 üyeli aromatik heterosiklildir, bunların her biri bir C_{1-4} alkil sübstitüenti ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir;

15

R' ve R'' 'nin her biri bağımsız olarak hidrojen ve C_{1-4} alkilden seçilir;

R^3 , hidrojenidir; ve

20

R^4 , hidrojen, C_{1-4} alkil ve $-C_{1-4}$ alkil- $O-C_{1-4}$ alkilden oluşan gruptan seçilir;

veya bir N-okside veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvattır.

25

3. İstem 1'e göre bileşik veya bunun stereoisomerik bir formudur, burada

R^1 , fenil veya 2-piridinildir, her biri halo, C_{1-4} alkil, polihalo- C_{1-4} alkil, $-C_{1-4}$ alkil- $O-C_{1-4}$ alkil, $-O-C_{1-4}$ alkil ve polihalo- C_{1-4} alkiloksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

30

R^2 , Aril; ve Het^{2'}'den oluşan gruptan seçilir; burada

Aril, bir halo sübstitüenti ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir;

5 Het², (a) piridinil, pirimidinil ve pirazinilden oluşan gruptan seçilen 6 üyeli bir aromatik heterosiklil sübstitüentidir, bunların her biri halo, C₁₋₄alkil, -O-C₁₋₄alkil ve NR'R'''den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir; veya (b) tiyazolil, 1,2-oksazolil, 1,3-oksazolil ve 1*H*-imidazolilden oluşan gruptan seçilen 5 üyeli aromatik heterosiklilidir, bunların her biri bir C₁₋₄alkil sübstitüenti ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir;

10 R' ve R'''nin her biri hidrojenidir;

R³, hidrojenidir; ve

R⁴, hidrojen, C₁₋₄alkil ve -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkilden oluşan gruptan seçilir;

15 veya bir N-oksidil veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvattır.

4. İstem 1'e göre bileşik veya bunun stereoizomerik bir formudur, burada

20 R¹, fenil veya 2-piridinildir, her biri halo, C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil, -O-C₁₋₄alkil ve polihalo-C₁₋₄alkiloksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

25 R², Aril; ve Het^{2'}den oluşan gruptan seçilir; burada

Aril, bir halo sübstitüenti ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir;

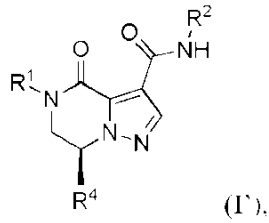
30 Het², (a) piridinil veya pirazinildir, bunların her biri halo, C₁₋₄alkil, -O-C₁₋₄alkil ve NR'R'''den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir; veya (b) bir tiyazolildir;

R' ve R'''nin her biri hidrojenidir; ve

35 >CR³R⁴, >CH(CH₃) ve >CH(CH₂OCH₃) arasından seçilir;

veya bir N-oksidi veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatıdır.

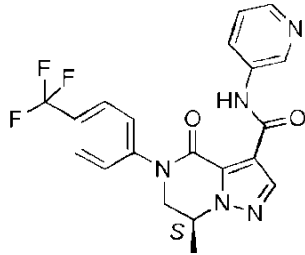
5. İstem 1'e göre bileşik veya bunun stereoizomerik bir formudur, burada R³, hidrojen ve R⁴, istemler 1 ila 4'ten herhangi birinde tanımlandığı üzere (I') içinde gösterildiği gibi bir konfigürasyona sahip olan hidrojenden farklıdır



- 10 burada 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-on çekirdeğidir, R¹ ve R², şekillerin düzleminde ve R⁴, şekillerin düzleminin üzerinde gösterilir ve diğer değişkenler, istemler 1 ila 4'ten herhangi birinde tanımlandığı gibidir, veya bir N-oksidi veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatıdır.

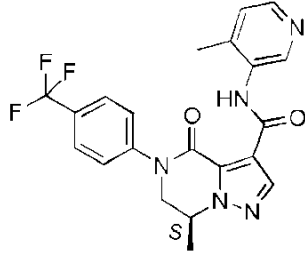
15

6. İstem 1'e göre bileşik olup, özelliği bileşiğin aşağıdaki gibi



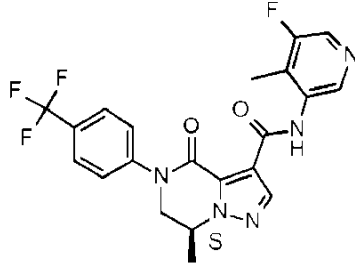
- 20 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatı olmasıdır.

7. İstem 1'e göre bileşik olup, özelliği bileşiğin aşağıdaki gibi



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatı olmasıdır.

- 5 8. İstem 1'e göre bileşik olup, özelliği bileşiğin aşağıdaki gibi



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatı olmasıdır.

10

9. İstemler 1 ila 8'den herhangi birinde tanımlanan bir bileşiğin terapötik olarak etkili bir miktarını ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya ekspiyanti içeren farmasötik bir bileşimdir.

15

10. İstemler 1 ila 8'den herhangi birinde tanımlanan bir bileşik veya istem 9'da tanımlanan farmasötik bir bileşim olup, özelliği bir tıbbi ilaç olarak kullanıma yönelik olmasıdır.

20

11. İstemler 1 ila 8'den herhangi birinde tanımlanan bir bileşik veya istem 10'da tanımlanan bir farmasötik bir bileşim olup, özelliği merkezi sinir sistemi durumları veya duygudurum bozuklukları; hezeyan, demans, amnestik ve diğer kognitif bozukluklar; genellikle öncelikle bebeklik, çocukluk veya yetişkinlikte tanı konan bozukluklar; maddeye bağlı bozukluklar; şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar; somatoform bozukluklar; ve hipersomnik uyku bozukluğundan oluşan gruptan seçilen bir hastalığın tedavisi veya önlenmesinde kullanıma yönelik olmasıdır.

25

12. İstemler 1 ila 8'den herhangi birinde tanımlanan bir bileşik veya istem 9'da tanımlanan farmasötik bir bileşim olup, özelliği merkezi sinir sistemi bozuklukları veya depresif bozukluklar; nörokognitif bozukluklar; nörogelişimsel bozukluklar; maddeye bağlı ve bağımlılık bozuklukları; şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar; somatik semptom ve ilişkili bozukluklar; ve hipersomnolans bozukluğundan oluşan gruptan seçilen hastalıkların tedavisi veya önlenmesinde kullanıma yönelik olmasıdır.
13. İstem 11 veya 12'ye göre kullanıma yönelik bileşik veya farmasötik bileşim olup, özelliği merkezi sinir sistemi durumları veya hastalıklarının demans veya nörokognitif bozukluk, major depresif bozukluk, depresyon, tedaviye dirençli depresyon, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve şizofreniden oluşan gruptan seçilmesidir.
14. İstem 9'a göre farmasötik bileşimin hazırlanmasına yönelik bir proses olup, özelliği farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya ekspiyanın istemler 1 ila 8'den herhangi birinde tanımlanan bir bileşiğin terapötik olarak etkili bir miktarı ile derinlemesine karıştırılması ile karakterize edilmesidir.
15. İstemler 1 ila 8'den herhangi birinde tanımlanan bir bileşik ve ek bir farmasötik ajan içeren bir ürün olup, özelliği merkezi sinir sistemi durumları veya depresif bozukluklar; nörokognitif bozukluklar; nörogelişimsel bozukluklar; maddeye bağlı ve bağımlılık bozuklukları; şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar; somatik semptom ve ilişkili bozukluklar ve hipersomnolans bozukluğundan seçilen hastalıkların tedavisi veya önlenmesinde eş zamanlı, ayrı veya sıralı kullanıma yönelik kombine edilmiş bir preparat olmasıdır.
16. İstemler 6 ila 8'den herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği bir majör depresif bozukluk, depresyon veya tedaviye dirençli depresyonun tedavisi veya önlenmesinde kullanıma yönelik olmasıdır.

TARİFNAME

MGLU2 RESEPTÖRLERİNİN NEGATİF ALLOSTERİK MODÜLATÖRLERİ OLARAK 6,7-DİHİDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZİN-4(5H)-ON BİLEŞİKLERİ VE BUNLARIN KULLANIMI

5

BULUŞ SAHASI

Mevcut buluş, metabotropik glutamat reseptör alt tür 2'nin ("mGluR2") negatif allosterik modülatörleri (NAM'ler) olarak yeni 6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-4(5H-on deriveleri ile ilgilidir. Buluş ayrıca bu tür bileşikler içeren farmasötik bileşimler, bu tür bileşikler ve bileşimlerin hazırlanmasına yönelik prosesler ve metabotropik reseptörlerin mGluR2 alt türünün dahil edildiği bozuklukların önlenmesi veya tedavisine yönelik olarak bu tür bileşikler ve bileşimlerin kullanımına yöneliktir.

15 **BULUŞUN ALTYAPISI**

CNS'deki glutamaterjik sistem, birkaç beyin fonksiyonunda önemli bir rol oynayan nörotransmitter sistemlerin bir tanesidir. Metabotropik glutamat reseptörler (mGluR), G-protein-birleşik familyasına aittir ve bugüne kadar çeşitli beyin bölgelerine dağıtılan sekiz farklı alt tür tanımlanmıştır (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research, 326:483-504, 2006). mGluR'ler, glutamat bağlaması yoluyla CNS'de sinaptik iletim ve nöronal heyecanın modülasyonunda çöker. Bu, hücrel durumlara neden olarak hücre içi sinyalleme partnerlerini bağlamak üzere reseptörü aktive eder (Niswender & Conn, Annual Review of Pharmacology & Toksikology 50:295-322,2010).

25 mGluR'ler bunların farmakolojik ve yapısal özelliklerine dayanarak üç alt gruba bölünür: grup-I (mGluR1 ve mGluR5), grup-II (mGluR2 ve mGluR3) ve grup-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 ve mGluR8). Grup-II ligandlarının, hem ortosterik hem de allosterik modüle etme, psikoz, duygudurum bozukluğu, Alzheimer hastalığı ve kognitif veya hafıza yetersizlikleri dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bozuklukların tedavisinde potansiyel olarak faydalı olduğu düşünülür. Bu, korteks, hipokampus ve striatum gibi beyin alanlarında bunların primer lokalizasyonu ile tutarlıdır (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research 326:483-504, 2006). Özellikle antagonistler ve negatif allosterik modülatörlerin, duygudurum bozuklukları ve kognitif veya hafıza disfonksiyonu tedavisine yönelik potansiyeli bulundurduğu belirtilir. Bu, bu klinik sendromlar ile ilgili olarak atfedilen bir dizi deneysel koşula tabi tutulan laboratuvar hayvanlarında test

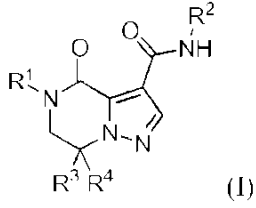
edilen grup-II reseptör antagonistleri ve negatif allosterik modölatörler ile ilgili bulgulara dayanır (Goeldner et al, Neuropharmacology 64:337-346, 2013).

- Klinik denemeler örneğin devam eden antidepresan tedaviye yetersiz yanıt veren Major Depresif Bozukluğu olan hastalardaki birleşik tedavide (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01457677, 19 Şubat 2014 tarihinde alınmıştır) mGluR2/3 antagonist dekoglurant RO4995819 ile çalışma aşamasındadır (F. Hoffmann-La Roche Ltd.).
- WO 2013066736 (Merck Sharp & Dohme Corp.) mGluR2 NAM'leri olarak kinolin karboksamid ve kinolin karbonitril bileşiklerini açıklar. WO2013174822 (Domain Therapeutics), 4H-pirazol[1,5-a]kinazolin-5-on ve 4H-pirol[1,2-a]kinazolin-5-on ve bunların in vitro mGluR2 NAM aktivitesini açıklar. WO 2014064028 (F. Hoffman-La Roche AG) mGlu2/3 negatif allosterik modölatörlerin bir seçimi ve bunların Otistik Spektrum Bozuklukların (ASD) tedavisinde potansiyel kullanımını açıklar.
- Grup-II reseptörleri çoğunlukla presinaptik sinir terminalleri üzerine yerleştirilir burada bunlar sinapta glutamat salımına negatif bir geribesleme döngüsü uygular (Kelmendi et al, Primary Psychiatry 13:80-86, 2006). Bu reseptörlerin antagonistler veya negatif allosterik modölatörler ile fonksiyonel inhibisyonu bu nedenle yüksek glutamaterjik sinyalleme ile sonuçlanarak glutamat salımı üzerindeki freni kaldırır. Bu etkinin Grup-II reseptör inhibitörleri ile klinik öncesi türlerde gözlenen antidepresan benzeri ve prokognitif etkilerin temelini oluşturduğu düşünülür. Ek olarak farelerin grup-II ortosterik antagonistler ile tedavisinin beyin deriveli nörotrofik faktör (BDNF) gibi büyüme faktörleri ile sinyalleme arttırdığı gösterilmiştir (Koike et al, Behavioural Brain Research 238:48-52, 2013). BDNF ve diğer büyüme faktörlerinin sinaptik plastikliğe aracılık etmeye kritik olarak dahil edildiği gösterildiğinde bu mekanizma muhtemelen bu bileşiklerin hem antidepresan hem de prokognitif özelliklerine katkıda bulunur. Grup-II reseptör familyasına ait mGluR'lerin inhibisyonunun bu nedenle depresyon ve kognitif veya hafıza disfonksiyonu dahil olmak üzere nörolojik bozukluklara yönelik potansiyel terapötik bir mekanizmayı temsil ettiği düşünülür.

30

BULUŞUN AÇIKLAMASI

Mevcut buluş, Formülün (I) 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-on türevlerine



ve bunların stereoizomerik formlarına, burada

- 5 R^1 , fenil veya 2-piridinildir, her biri halo, C_{1-4} alkil, monohalo- C_{1-4} alkil, polihalo- C_{1-4} alkil, $-C_{1-4}$ alkil-OH, -CN, $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkil, C_{3-7} sikloalkil, $-O-C_{1-4}$ alkil, monohalo- C_{1-4} alkiloksi, polihalo- C_{1-4} alkiloksi, SF_5 , C_{1-4} alkiltiyo, monohalo- C_{1-4} alkiltiyo ve polihalo- C_{1-4} alkiltiyodan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;
- 10 R^2 , hidrojen; C_{1-4} alkil; C_{3-7} sikloalkil; Het¹; Aril; $-C(O)R^5$; $-C(O)Het^2$; Het²; ve her biri halo, C_{3-7} sikloalkil, Aril, Het¹ ve Het²'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkilden oluşan gruptan seçilir; burada
- R^5 , hidrojen, C_{1-4} alkil ve C_{3-7} sikloalkilden oluşan gruptan seçilir;
- 15 Aril, her biri halo, C_{1-4} alkil, $-C_{1-4}$ alkil-OH, monohalo- C_{1-4} alkil, polihalo- C_{1-4} alkil, -CN, $-O-C_{1-4}$ alkil, -OH, $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkil, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkil, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ alkil], $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}$ alkil] ve $-SO_2-C_{1-4}$ alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir;
- 20 Het¹, oksetanil, tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir;
- Het², (a) piridinil, pirimidinil, pirazinil ve piridazinilden oluşan gruptan seçilen 6 üyeli bir aromatik heterosiklik sübstitüentidir, bunların her biri, halo, C_{1-4} alkil, $-C_{1-4}$ alkil-OH, monohalo- C_{1-4} alkil, polihalo- C_{1-4} alkil, -CN, $-O-C_{1-4}$ alkil, -OH, $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkil, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkil, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ alkil], $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}$ alkil] ve $-SO_2-C_{1-4}$ alkilden oluşan gruptan
- 25 bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir; veya
- (b) tiyazolil, oksazolil, 1*H*-pirazolil ve 1*H*-imidazolilden oluşan gruptan seçilen 5 üyeli bir aromatik heterosiklikdir, bunların her biri halo, C_{1-4} alkil, $-C_{1-4}$ alkil-OH,
- 30 monohalo- C_{1-4} alkil, polihalo- C_{1-4} alkil, -CN, $-O-C_{1-4}$ alkil, -OH, $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkil, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkil, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ alkil], $-S(O)_2NR'R''$, -

- S(O)₂NH[C(O)C₁₋₄alkil] ve -SO₂-C₁₋₄alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir; R' ve R''nin her biri bağımsız olarak hidrojen ve C₁₋₄alkilden seçilir; ve R³, hidrojen ve C₁₋₄alkilden seçilir;
- 5 R⁴, hidrojen, C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil ve -C₁₋₄alkil-OH'den oluşan gruptan seçilir;

ve N-oksitler ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatlarına yöneliktir.

10

Mevcut buluş ayrıca Formülün (I) terapötik olarak etkili bir miktarı ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ve ekspiyantı içeren farmasötik bir bileşim ile ilgilidir.

- Ek olarak buluş, bir ilaç olarak kullanıma yönelik bir Formül (I) bileşiği ve merkezi sinir sistemi durumları veya duygudurum bozuklukları; hezeyan, demans, amnestik ve diğer
- 15 kognitif bozukluklar; genellikle öncelikle bebeklik, çocukluk veya yetişkinlikte tanı konan bozukluklar; maddeye bağlı bozukluklar; şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar; somatoform bozukluklar; ve hipersomnik uyku bozukluğundan seçilen hastalıkların tedavisinde veya önlenmesinde kullanıma yönelik bir Formül (I) bileşiği ile ilgilidir.

20

- Buluş ayrıca duygudurum bozuklukları; hezeyan, demans, amnestik ve diğer kognitif bozukluklar; genellikle öncelikle bebeklik, çocukluk veya yetişkinlikte tanı konan bozukluklar; maddeye bağlı bozukluklar; şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar; somatoform bozukluklar; ve hipersomnik uyku bozukluğundan seçilen merkezi sinir
- 25 sistemi durumları veya hastalıklarının tedavisi veya önlenmesine kullanıma yönelik ek farmasötik bir ajan ile kombinasyon halinde bir Formül (I) bileşiği ile ilgilidir.

- Ayrıca buluş, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcının bir Formül (I) bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarı ile derinlemesine karıştırılması ile karakterize edilen,
- 30 buluşa göre farmasötik bir bileşimin hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir.

- Ayrıca burada Formül (I) bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarı veya buluşa göre farmasötik bir bileşimin terapötik olarak etkili bir miktarının buna ihtiyacı olan bir özneye uygulanmasını içeren, duygudurum bozuklukları; hezeyan, demans, amnestik ve diğer
- 35 kognitif bozukluklar; genellikle öncelikle bebeklik, çocukluk veya yetişkinlikte tanı konan

bozukluklar; maddeye bağlı bozukluklar; şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar; somatoform bozukluklar; ve hipersomnik uyku bozukluğundan seçilen bir merkezi sinir sistemi bozukluğunun tedavi edilmesi veya önlenmesine yönelik bir yöntem açıklanır.

- 5 Buluş ayrıca duygudurum bozuklukları; hezeyan, demans, amnestik ve diğer kognitif bozukluklar; genellikle öncelikle bebeklik, çocukluk veya yetişkinlikte tanı konan bozukluklar; maddeye bağlı bozukluklar; şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar; somatoform bozukluklar; ve hipersomnik uyku bozukluğundan seçilen merkezi sinir sistemi durumları veya hastalıklarının tedavisi veya önlenmesinde eş zamanlı, ayrı
- 10 veya sıralı kullanıma yönelik kombine edilmiş bir preparat olarak bir Formül (I) bileşiği veya ek bir farmasötik ajan içeren bir ürün ile ilgilidir.

Buluş aynı zamanda, mGluR2 reseptörünü değiştirilemez bir şekilde bağlamak üzere tasarlanan 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-on türevleri ile ilgilidir.

15

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Mevcut buluş özellikle yukarıda tanımlandığı üzere Formülün (I) bileşikleri ve stereoizomerik formları ile, burada

- 20 R¹, fenil veya 2-piridinildir, her biri halo, C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -C₁₋₄alkil-OH, -CN, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil, C₃₋₇sikloalkil, -O-C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkiloksi, polihalo-C₁₋₄alkiloksi, SF₅, C₁₋₄alkiltiyo, monohalo-C₁₋₄alkiltiyo ve polihalo-C₁₋₄alkiltiyodan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;
- 25 R², hidrojen; C₁₋₄alkil; C₁₋₄sikloalkil; Het¹; Aril; -C(O)R⁵; -C(O)Het²; Het²; ve her biri C₃₋₇sikloalkil, Aril, Het¹ ve Het²'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilmiş C₁₋₄alkilden oluşan gruptan seçilir; burada R⁵, hidrojen, C₁₋₄alkil ve C₃₋₇sikloalkilden oluşan gruptan seçilir;
- 30 Aril, her biri halo, C₁₋₄alkil, -O-C₁₋₄alkil, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil ve -SO₂-C₁₋₄alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir;
- Het¹, oksetanil, tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir;
- Het², (a) piridinil, pirimidinil, pirazinil ve piridazinilden oluşan gruptan seçilen 6 üyeli bir aromatik heterosiklil sübstitüentidir, bunların her biri halo, C₁₋₄alkil, -CN, -OH, -O-C₁₋

- 4alkil, -C(O)NR'R" ve -NR'R"'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir; veya
- (b) tiyazolil, oksazolil, 1*H*-pirazolil ve 1*H*-imidazolilden oluşan gruptan seçilen 5 üyeli bir aromatik heterosiklil, bunların her biri halo, C₁₋₄alkil, -CN, -OH, -O-C₁₋₄alkil, -C(O)NR'R" ve -NR'R"'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir;
- R' ve R"'nin her biri bağımsız olarak hidrojen ve C₁₋₄alkilden seçilir; ve
- R³, hidrojen ve C₁₋₄alkilden seçilir;
- R⁴, hidrojen, C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil ve -C₁₋₄alkil-OH'den oluşan gruptan seçilir;
- ve N-oksitler ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatlarına yöneliktir.

- Ek bir düzenlemede mevcut buluş, yukarıda tanımlandığı üzere Formülün (I) bileşikleri ve bunun stereoizomerik formları ile ilgilidir, burada
- R¹, fenil veya 2-piridinil, her biri halo, C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -CN, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil, -O-C₁₋₄alkil ve monohalo-C₁₋₄alkiloksi ve polihalo-C₁₋₄alkiloksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;
- R², hidrojen; C₁₋₄alkil; C₃₋₇sikloalkil; Het¹; Aril; -C(O)R⁵; -C(O)Het²; Het²; ve her biri C₃₋₇sikloalkil, Aril, Het¹ ve Het²'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilmiş C₁₋₄alkilden oluşan gruptan seçilir; burada
- R⁵, hidrojen, C₁₋₄alkil ve C₃₋₇sikloalkilden oluşan gruptan seçilir;
- Aril, halo, C₁₋₄alkil, -O-C₁₋₄alkil ve -SO₂-C₁₋₄alkilden oluşan gruptan seçilen bir sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir;
- Het¹, oksetanil, tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir;
- Het², (a) piridinil, pirimidinil ve pirazinilden oluşan gruptan seçilen 6 üyeli bir aromatik heterosiklil sübstitüentidir, bunların her biri halo, C₁₋₄alkil, -O-C₁₋₄alkil ve -NR'R"'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir; veya
- (b) tiyazolil, oksazolil ve 1*H*-imidazolilden oluşan gruptan seçilen 5 üyeli aromatik heterosiklil, bunların her biri bir C₁₋₄alkil sübstitüenti ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir;
- R' ve R"'nin her biri bağımsız olarak hidrojen ve C₁₋₄alkilden seçilir; ve
- R³, hidrojen;

R^4 , hidrojen, C_{1-4} alkil ve $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkilden oluşan gruptan seçilir;
ve N-oksitler ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları.

- Diğer bir düzenlemede mevcut buluş, yukarıda tanımlandığı üzere Formülün (I)
- 5 bileşikleri ve bunun stereoizomerik formları ile ilgilidir, burada
 R^1 , fenil veya 2-piridinildir, her biri halo, C_{1-4} alkil, polihalo- C_{1-4} alkil, $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkil, -
 O- C_{1-4} alkil ve polihalo- C_{1-4} alkiloksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya
 iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;
 R^2 , Aril; ve Het^{2'}den oluşan gruptan seçilir; burada
- 10 Aril, bir halo sübstitüenti ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir;
 Het¹, oksetanil, tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir;
 Het², (a) piridinil, pirimidinil ve pirazinilden oluşan gruptan seçilen 6 üyeli bir aromatik
 heterosiklil sübstitüentidir, bunların her biri halo, C_{1-4} alkil, -O- C_{1-4} alkil ve NR'R''den
 oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak
 15 sübstitüe edilebilir; veya
 (b) tiyazolil, 1,2-oksazolil, 1,3-oksazolil ve 1H-imidazolilden oluşan gruptan seçilen 5
 üyeli aromatik heterosiklil, bunların her biri bir C_{1-4} alkil sübstitüenti ile isteğe bağlı
 olarak sübstitüe edilebilir;
 R' ve R'' 'nin her biri hidrojenidir; ve
- 20 R^3 , hidrojenidir;
 R^4 , hidrojen, C_{1-4} alkil ve $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkilden oluşan gruptan seçilir;
 ve N-oksitler ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları.

- Diğer bir düzenlemede mevcut buluş, yukarıda tanımlandığı üzere Formülün (I)
- 25 bileşikleri ve bunun stereoizomerik formları ile ilgilidir, burada
 R^1 , fenil veya 2-piridinildir, her biri halo, C_{1-4} alkil, polihalo- C_{1-4} alkil, $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkil, -
 O- C_{1-4} alkil ve polihalo- C_{1-4} alkiloksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya
 iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;
 R^2 , Aril; ve Het^{2'}den oluşan gruptan seçilir; burada
- 30 Aril, bir halo sübstitüenti ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir;
 Het¹, oksetanil, tetrahidrofuranil ve tetrahidropiranilden oluşan gruptan seçilir;
 Het², (a) piridinil veya pirazinildir, bunların her biri halo, C_{1-4} alkil, -O- C_{1-4} alkil ve
 NR'R''den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya iki sübstitüent ile isteğe
 bağlı olarak sübstitüe edilebilir; veya (b) bir tiyazolildir;
- 35 R' ve R'' 'nin her biri hidrojenidir; ve

$>CR^3R^4$, $>CH(CH_3)$ ve $>CH(CH_2OCH_3)$ arasından seçilir;

ve N-oksitler ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları.

Diğer bir düzenlemede mevcut buluş, yukarıda tanımlandığı üzere Formülün (I)

5 bileşikleri ve bunun stereoizomerik formları ile ilgilidir, burada

R^1 , halo, C_{1-4} alkil, polihalo- C_{1-4} alkil ve $-O-C_{1-4}$ alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilmiş fenildir;

R^2 , Het²'dir; burada

Het², piridinil veya pirazinildir, bunların her biri halo, C_{1-4} alkil, $-O-C_{1-4}$ alkil ve NH_2 'den

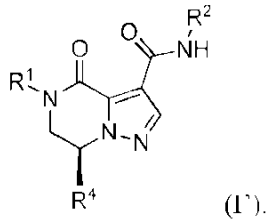
10 oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya iki sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir;

$>CR^3R^4$, $>CH(CH_3)$ 'tür;

ve N-oksitler ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları.

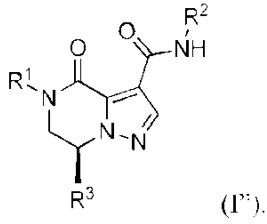
15 İlave bir düzenlemede mevcut buluş, burada tanımlandığı üzere Formül (I) bileşikleriyle ilgilidir burada R^3 hidrojen ve R^4 , aşağıdaki Formülde (I') gösterilen şekilde bir konfigürasyona sahip hidrojenden farklı bir sübstitüenttir, burada 6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-4(5H-on çekirdeği, R^1 ve R^2 şekil düzleminde ve R^4 şekil düzlemi üzerinde çıkıntı oluşturur (bağ koyu bir dolgu ile gösterilir) ve değişkenlerin geri kalanı burada

20 Formülde (I) tanımlanan şekildedir



Yine ilave bir düzenlemede mevcut buluş, burada açıklandığı üzere Formül (I)

25 bileşikleriyle ilgilidir burada R^4 hidrojen ve R^3 hidrojenden farklı bir sübstitüenttir, örneğin aşağıdaki Formülde (I'') gösterilen şekilde bir konfigürasyona sahip olan bir C_{1-4} alkil sübstitüentidir, burada 6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-4(5H-on çekirdeği, R^1 ve R^2 şekil düzleminde ve R^3 şekil düzlemi üzerinde çıkıntı oluşturur (bağ koyu bir dolgu ile gösterilir) ve değişkenlerin geri kalanı burada Formülde (I) tanımlanan şekildedir



Buluşa göre spesifik bileşikler aşağıdakileri içerir:

- 5 (7S)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
(7S)-N-(6-floro-3-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
(7S)-N-(6-amino-3-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 10 (7S)-N-formil-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
(7S)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 15 (7S)-7-metil-N-(2-metilpiridin-4-karbonil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
(7S)-N,7-dimetil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
(7S)-7-metil-4-okso-N-tetrahidropiran-4-il-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 20 (7S)-7-metil-4-okso-N-fenil-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
(7S)-N-tert-bütil-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 25 (7S)-N-sikloheksil-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
(7S)-N-benzil-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 30 (7S)-N-[(6-amino-3-piridil)metil]-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
(7S)-N-(4-florofenil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;

- (7S)-N-(siklopentilmetil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-4-okso-N-(2-piridil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 5 (7S)-7-metil-N-(2-metilpirimidin-5-il)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-[(2-metil-4-piridil)metil]-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(siklopropilmetil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 10 (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-N-(6-floro-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-(3-metilsülfonilfenil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 15 (7S)-7-metil-N-(4-metilsülfonilfenil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7*S)-N-(1-siklopropiletil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 20 (7S)-5-(4-klorofenil)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 25 (7S)-5-[3-siyano-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-metoksi-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-5-[5-(triflorometil)-2-piridil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 30 (7S)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(siklobütilmetil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;

- (7S)-7-metil-4-okso-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-4-okso-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 5 (7S)-N-(2-metoksifenil)-5-[6-metoksi-5-(triflorometil)-2-piridil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(5-kloro-6-metoksi-2-piridil)-7-metil-4-okso-N-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(3-metoksifenil)-5-[6-metoksi-5-(triflorometil)-2-piridil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 10 (7S)-5-[6-metoksi-5-(triflorometil)-2-piridil]-7-metil-4-okso-N-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(4-metoksifenil)-5-[6-metoksi-5-(triflorometil)-2-piridil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 15 (7S)-7-metil-4-okso-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-4-okso-N-(4-piridil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(5-metoksi-3-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 20 (7S)-7-metil-4-okso-N-(3-piridil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-(2-metil-3-piridil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 25 (7S)-N-(3-floro-4-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 30 (7S)-5-[3-(metoksimetil)-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(5-floro-3-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;

- (7S)-5-[3-kloro-4-(diflorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(6-metoksi-2-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 5 (7S)-N-(siklobütankarbonil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(5-floro-2-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-4-okso-N-pirimidin-2-il-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 10 (7S)-N-(5-metoksi-2-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-(metoksimetil)-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-N-(2-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 15 7-(metoksimetil)-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(3-floro-2-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(3-metoksi-2-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 20 (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-7-metil-4-okso-N-(2-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-N-(2-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 25 (7S)-7-metil-N-(oksetan-3-il)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-siklobütil-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7*R)-7-(metoksimetil)-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 30 (7*S)-7-(metoksimetil)-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-N-(2-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;

- (7S)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-4-okso-N-pirazin-2-il-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 5 (7S)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-N-(2-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-asetil-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[4-kloro-3-(diflorometoksi)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 10 (7S)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-5-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-oksazol-2-il-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 15 (7S)-5-[3-(florometil)-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-(florometil)-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-4-okso-N-tiyazol-2-il-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 20 (7S)-7-metil-4-okso-N-pirimidin-4-il-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-(6-metil-2-piridil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 25 (7S)-N-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(3-metoksi-4-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-(florometil)-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-N-(4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 30 (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-(3-metil-2-piridil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;

- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-N-(5-floro-2-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 5 (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-7-metil-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-(4-metil-2-piridil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 10 (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 15 (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 20 (7S)-N-(5-floro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-N-(5-floro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 25 (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-7-metil-4-okso-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 30 (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-N-(5-floro-2-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-N-(4,5-dimetil-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;

- (7S)-N-(5-metoksi-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-N-(5-metoksi-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 5 (7S)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(5-floro-2-piridil)-7-metil-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 10 (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(5-floro-3-piridil)-7-metil-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 15 (7S)-N-(5-metoksi-3-piridil)-7-metil-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(4-klorofenil)-7-metil-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 20 (7S)-N-(5-floro-2-piridil)-5-[3-metoksi-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-N-(5-metoksi-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 25 (7S)-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-metoksi-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(5-floro-3-piridil)-5-[3-metoksi-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 30 (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-N-(5-floro-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(5-floro-2-piridil)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;

- (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-metoksi-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 5 (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(3-metilzoksazol-5-il)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(5-metoksi-3-piridil)-5-[3-metoksi-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 10 (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-N-(5-floro-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-metoksi-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 15 (7S)-N-(5-floro-3-piridil)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-metoksi-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(5-floro-4-metil-3-piridil)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 20 (7S)-N-(5-floro-4-metil-3-piridil)-7-metil-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-N-(5-floro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 25 (7S)-5-(4-klorofenil)-N-(5-floro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(4-kloro-3-metil-fenil)-N-(5-floro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-5-[3-metoksi-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 30 (7S)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-N-(5-metoksi-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;

- (7S)-7-metil-N-(6-metilpirazin-2-il)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(4-klorofenil)-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 5 (7S)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(4-kloro-3-metil-fenil)-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 10 (7S)-5-(4-kloro-3-metil-fenil)-N-(5-floro-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 15 (7S)-5-(4-klorofenil)-N-(5-floro-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-floro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 20 (7S)-5-(4-klorofenil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 7-(metoksimetil)-4-okso-N-pirazin-2-il-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 25 (7S)-5-(4-klorofenil)-7-metil-4-okso-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(4-kloro-3-metil-fenil)-7-metil-4-okso-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(4-kloro-3-metil-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 30 (7R*)-7-(metoksimetil)-4-okso-N-(3-piridil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S*)-7-(metoksimetil)-4-okso-N-(3-piridil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;

- (7R*)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-(metoksimetil)-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S*)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-(metoksimetil)-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 5 (7R*)-7-(metoksimetil)-4-okso-N-pirazin-2-il-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S*)-7-(metoksimetil)-4-okso-N-pirazin-2-il-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 10 4-okso-N-(3-piridil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometoksi)fenil]-7-metil-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-[2-(florometil)-4-piridil]-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 15 (7S)-N-[2-(hidroksimetil)-4-piridil]-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-[2-(metoksimetil)-4-piridil]-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-N-[5-(hidroksimetil)-3-piridil]-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 20 (7S)-N-[4-(hidroksimetil)-3-piridil]-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- (7S)-5-(3,4-diklorofenil)-N-(6-floropirazin-2-il)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 25 (7S)-N-(6-floropirazin-2-il)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-(metoksimetil)-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 7-(metoksimetil)-4-okso-N-(3-piridil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 30 (7S)-5-(4-kloro-3-metil-fenil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid;
- 4-[(7S)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karbonil]amino]benzensülfonil florid;

ve bu tür bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları.

Buluşa göre belirli bileşikler, aşağıdakileri içerir:

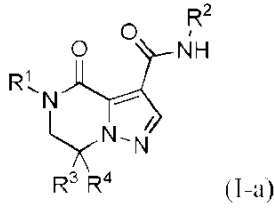
- 5 (7S)-N-(5-floro-3-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid hidroklorid tuzu;
- (7S)-N-(3-floro-2-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid hidroklorid tuzu;
- (7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid hidroklorid tuzu.

10

Mevcut buluş ayrıca mGluR2 reseptörünü değiştirilemez bir şekilde bağlamak üzere tasarlanan türevler, özellikle bunun allosterik paketi ile ilgilidir.

Bir düzenlemede, bu bileşikler formüle (I-a) sahiptir

15



ve bunların stereoizomerik formlarına, burada

- 20 R¹, fenil veya 2-piridinildir, her biri halo, C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -C₁₋₄alkil-OH, -CN, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil, C₃₋₇sikloalkil, -O-C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkiloksi, polihalo-C₁₋₄alkiloksi, SF₅, C₁₋₄alkiltiyo, monohalo-C₁₋₄alkiltiyo ve polihalo-C₁₋₄alkiltiyodan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya daha fazla sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;
- 25 R², -S(O)₂F ile sübstitüe edilmiş fenildir;
- R³, hidrojen ve C₁₋₄alkilden seçilir;
- R⁴, hidrojen, C₁₋₄alkil, monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil, -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil ve -C₁₋₄alkil-OH'den oluşan gruptan seçilir;

ve N-oksitler ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları.

30

Mevcut buluşun bileşiklerinin isimleri, Accelrys Direct, Revision 8.0 SP1 (Microsoft Windows 64-bit Oracle11) (8.0.100.4), OpenEye:1.2.0 tarafından oluşturulan

Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne (IUPAC) göre kabul edilen terminoloji kurallarına göre oluşturulmuştur. Totomerik formlar durumunda yapının gösterilen totomerik formunun adı oluşturulmuştur. Ancak diğer gösterilmeyen totomerik formun ayrıca mevcut buluş kapsamına dahil edildiği belirgin olmalıdır.

5

Tanımlar

Burada tek başına veya bir diğer grubun parçası olarak kullanıldığı üzere "C₁₋₄alkil" gösterimi, aksi belirtilmedikçe, as metil, etil, 1-propil, 1-metiletil, bütül, 1-metil-propil, 2-metil-1-propil, 1,1-dimetiletil ve benzeri gibi 1 ila 4 karbon atomuna sahip doymuş, düz veya dallanmış bir hidrokarbon radikalini tanımlar. Burada tak başına veya bir diğer grubun parçası olarak kullanıldığı üzere "-C₁₋₄alkil-OH" gösterimi, uygun herhangi bir karbon atomunda bir OH grubu ile süstitüe edilen, daha önce tanımlanan C₁₋₄alkile refere eder.

15

Burada tek başına veya bir diğer grubun parçası olarak kullanıldığı üzere "halojen" veya "halo" gösterimi, tercihen floro veya kloro ile olmak üzere floro, kloro, bromo veya iyodoya refere eder.

20 Burada tek başına veya bir diğer grubun parçası olarak kullanıldığı üzere "monohalo-C₁₋₄alkil, polihalo-C₁₋₄alkil" gösterimi, 1, 2, 3 veya mümkün olduğu yerde daha önce tanımlandığı üzere daha çok halo atomu ile süstitüe edilen daha önce tanımlanan C₁₋₄alkile refere eder.

25 Burada daha önce kullanıldığı üzere "C₃₋₇sikloalkil" gösterimi, siklopropil, siklobütül, siklopentil, sikloheksil ve sikloheptil gibi 3 ila 7 karbon atomuna sahip doymuş, siklik bir hidrokarbon radikaline refere eder. Özellikle C₃₋₇sikloalkil grubu siklopropildir.

30 Formüle (I) göre bileşiklerin N-oksit formlarının, Formül (I) bileşiklerini içerdiği ifade edilir, burada bir veya birkaç nitrojen atomu, N-oksit adlı, özellikle bir piridinil radikalindeki bir nitrojen atomunun oksidize edildiği bu N-oksitlere oksidize edilir. N-oksitler, uzman kişilerce bilinen prosedürler takip edilerek oluşturulabilir. N-oksidasyon reaksiyonu genellikle Formülün (I) başlangıç materyalinin uygun organik veya inorganik bir peroksit ile reakte edilmesi ile gerçekleştirilebilir. Uygun inorganik peroksitler 35 örneğin hidrojen peroksit içerir, alkali metal veya alkalin metal peroksitler, örneğin

sodyum peroksit, potasyum peroksit/ uygun organik peroksitler benzenkarboperoksoik asit veya halo sübstitüe edilmiş benzenkarboperoksoik asit, örneğin 3-kloroperoksibenzoik asit (veya 3-kloroperbenzoik asit), peroksoalkanoik asits, örneğin peroksoasetik asit, alkilhidroperoksitler, örneğin tert-bütil hidroperoksit gibi peroksi asitleri içerebilir. Uygun solventler örneğin su, düşük alkanoller, örneğin etanol ve benzeri, hidrokarbonlar örneğin tolüen, ketonlar örneğin 2-bütan, halojenize hidrokarbonlar örneğin diklorometan ve bu tür solventlerin karışımlarıdır.

Mevcut buluşta “sübstitüe edilen” terimi her kullanıldığında aksi belirtilmedikçe veya bağlamdan belirgin olmadıkça “sübstitüe edilen” teriminin kullanıldığı ifadede gösterilen atom veya radikal üzerindeki bir veya daha fazla hidrojen, tercihen 1 ila 3 hidrojen, daha çok tercihen 1 ila 2 hidrojen, daha çok tercihen 1 hidrojenin gösterilen gruptan bir seçim ile değiştirildiği ifade edilir, bunun koşulu normal değerliğin aşılmamasıdır ve sübstitüsyonun kimyasal olarak stabil bir bileşik, diğer bir ifadeyle bir reaksiyon karışımından faydalı bir saflık derecesine kadar izolasyonu sürdürmek üzere yeterince güçlü olan bir bileşik ve terapötik bir ajanda formülasyon ile sonuçlanmasıdır.

Burada daha önce kullanıldığı üzere “özne” terimi tedavi, gözlem veya deneyin amacı olan veya olmuş bir hayvan, tercihen bir memeli, en çok tercihen bir insana refere eder.

Burada daha önce kullanıldığı üzere “terapötik olarak etkili miktar” terimi, tedavi edilen hastalık veya bozukluğun semptomlarının hafifletilmesini içeren, bir araştırmacı, veteriner, tıp doktoru veya diğer hekim tarafından araştırılan bir doku sistem, hayvan veya insandaki biyolojik veya medikal yanıtı sağlayan aktif bileşik veya farmasötik ajanın miktarını ifade eder.

Burada daha önce kullanıldığı üzere “bileşim” teriminin, doğrudan veya dolaylı olarak belirtilen miktarlarda belirtilen bileşenlerin kombinasyonlarından kaynaklanan herhangi bir ürünün yanı sıra belirtilen miktarlarda belirtilen bileşenleri içeren bir ürünü içermesi tasarlanır.

Bazı Formül (I) bileşikleri ve bunların farmasötik olarak kabule dileyebilir ilave tuzları veya solvatlarının bir veya daha fazla kiralite merkezi içerebildiği ve stereoizomerik formlar olarak bulunabildiği kabul edilecektir.

Burada daha önce kullanıldığı üzere “buluş bileşikleri” teriminin Formül (I) bileşikleri ve tuzları ve solvatlarını içerdiği ifade edilir.

5 Burada daha önce kullanıldığı üzere sadece düz çizgiler olarak gösterilen ve düz dolgulu veya kesikli dolgulu bağlar olarak gösterilmeyen veya başka şekilde bir veya daha fazla atom etrafında belirli bir konfigürasyonuna (örneğin R, S) sahip olarak gösterilen bağlara sahip herhangi bir kimyasal formül muhtemel her bir stereoizomeri veya iki veya daha fazla stereoizomerin karışımı olarak tasarlanır.

10 Burada daha önce ve daha sonra “Formül (I) bileşiği” teriminin stereoizomerlerini ve totomerik formlarını içerdiği ifade edilir.

Burada daha önce ve daha sonra "stereoizomerler", "stereoizomerik formlar" veya "stereokimyasal izomerik formlar" terimleri değiştirilebilir şekilde kullanılır.

15

Buluş, saf bir stereoizomer olarak veya iki veya daha fazla stereoizomerin bir karışımı olarak buluş bileşiklerinin tüm stereoizomerlerini içerir.

20 Enantiyomerler, birbirinin üzerine ilave edilebilir olmayan aynı görüntüleri olan stereoizomerlerdir. Bir çift enantiyomerin 1:1 olan bir karışımı bir rasemat veya rasemik karışımıdır.

25 Diastereomerler (veya diastereoizomerler), enantiyomerler olmayan stereoizomerlerdir, diğer bir ifadeyle bunlar aynı görüntüleri olarak ilişkili değildir. Bir bileşiğin bir çift bağ içermesi halinde sübstitüentler E veya Z konfigürasyonunda olabilir.

İki değerlikli siklik (kısmen) doymuş radikaller üzerindeki sübstitüsyonlar cis- veya trans-konfigürasyonuna sahip olabilir; bir bileşiğin disübstitüe edilmiş bir sikloalkil grubu içermesi halinde sübstitüsyonlar cis veya trans konfigürasyonunda olabilir.

30

Bu nedenle buluş, kimyasal olarak mümkün olduğunda enantiyomerler, diastereomerler, rasematlar, E izomerleri, Z izomerleri, cis izomerler, trans izomerler ve karışımlarını içerir.

Tüm bu terimlerin anlamı, diğer bir ifadeyle enantiyomerler, diastereomerler, rasematlar, E izomerleri, Z izomerleri, cis izomerler, trans izomerler ve karışımları uzman kişi tarafından bilinir.

- 5 Mutlak konfigürasyon, Cahn-Ingold-Prelog sistemine göre belirtilir. Asimetrik bir atomdaki konfigürasyon, mutlak konfigürasyonu bilinmeyen R veya S. Çözünmüş stereoizomerler ile belirtilir, bunların düzlem polarize ışığı döndürdükleri yöne bağlı olarak (+) veya (-) ile gösterilebilir. Örneğin mutlak konfigürasyonu bilinmeyen çözünmüş enantiyomerler, bunların düzlem polarize ışığı döndürdüğü yöne bağlı olarak (+) veya (-) ile gösterilebilir.

- Spesifik bir stereoizomer tanımlandığında bu, söz konusu stereoizomerin büyük ölçüde diğer izomerlerden serbest olduğu, diğer bir ifadeyle %50'den daha az, tercihen %20'den daha az, daha çok tercihen %10'dan daha az, hatta daha çok tercihen %5'ten daha az, özellikle %2'den daha az ve en çok tercih edildiği üzere %1'den daha az ilişkili olduğu anlamına gelir. Dolayısıyla bir Formül (I) bileşiği örneğin (R) olarak belirtildiğinde bu, bileşiğin büyük ölçüde (S) izomerden serbest olduğu anlamına gelir; bir Formül (I) bileşiği örneğin E olarak belirtildiğinde bu, bileşiğin büyük ölçüde Z izomerinden serbest olduğu anlamına gelir; bir Formül (I) bileşiği örneğin cis olarak belirtildiğinde bu, bileşiğin büyük ölçüde trans izomerinden serbest olduğu anlamına gelir.

- Formüle (I) göre bazı bileşikler ayrıca bunların totomerik formunda bulunabilir. Bu tür formlar var olabildikleri sürece yukarıdaki formülde açık bir şekilde gösterilmemesine rağmen mevcut buluş kapsamına dahil edilmek üzere tasarlanır.

Tek bir bileşiğin stereoizomerik veya totomerik formları halinde var olabildiği anlaşılır.

- Terapötik kullanıma yönelik olarak Formül (I) bileşiklerinin tuzları, burada karşı iyonun farmasötik olarak kabul edilebilir oldukları tuzlardır. Ancak farmasötik olarak kabul edilebilir olmayan asitler ve bazların tuzları örneğin farmasötik olarak kabul edilebilir bir bileşiğin hazırlanması veya saflaştırılmasında kullanım bulabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir olsa da olmasa da tüm tuzlar mevcut buluş kapsamına dahil edilir.

Burada daha önce veya daha sonra açıklandığı üzere farmasötik olarak kabul edilebilir asit ve baz ilave tuzlarının Formül (I) bileşiklerinin oluşturabildiği terapötik olarak aktif toksik olmayan asit ve baz ilave tuzu formlarını içerdiği ifade edilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir asit ilave tuzları klasik olarak baz formunun bu tür uygun asit ile muamele edilmesi ile elde edilebilir. Uygun asitler örneğin inorganik asitler örneğin hidrohalik asitler, örneğin hidroklorik veya hidrobromik asit, sülfürik, nitrik, fosforik ve benzeri asitleri; veya organik asitler örneğin, asetik, propanoik, hidroksiasetik, laktik, piruvik, oksalik (diğer bir ifadeyle etandioik), malonik, süksinik (diğer bir ifadeyle bütandioik asit), maleik, fumarik, malik, tartarik, sitrik, metansülfonik, etansülfonik, benzensülfonik, p-tolüensülfonik, siklamik, salisilik, p-aminosalisilik, pamoik ve benzeri asitleri içerir. Buna karşılık söz konusu asit formları, uygun bir baz ile serbest baz formunda muamele edilmesi ile dönüştürülebilir.

Bir asidik proton içeren Formül (I) bileşikleri ayrıca uygun organik ve inorganik bazlar ile muamele ile toksik olmayan metal veya amin ilave tuzu formlarına dönüştürülebilir. Uygun baz tuzu formları örneğin amonyum tuzları, alkali ve toprak alkalin metal tuzları, örneğin lityum, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum tuzları ve benzeri, organik bazları olan tuzları örneğin primer, sekonder ve tersiyer alifatik ve aromatik aminler örneğin metilamin, etilamin, propilamin, izopropilamin, the four bütilamin izomers, dimetilamin, dietilamin, dietanolamin, dipropilamin, diizopropilamin, di-n-bütilamin, pirolidine, piperidin, morfolin, trimetilamin, trietilamin, tripropilamin, kinuklidin, piridin, kinolin ve izokinolin; benzatin, *N*-metil-D-glukamin, hidrabamin tuzları ve amino asitleri olan tuzlar örneğin arjinin, lisin ve benzeri içerir. Buna karşılık tuz formu asit ile serbest baz formunda muamele ile dönüştürülebilir.

Solvat terimi, Formül (I) bileşiklerinin oluşturabildiği tuzlarının yanı sıra solvent ilave tuzlarını içerir. Bu tür solvent ilave formlarının örnekleri örneğin hidratlar, alkolatlar ve benzeridir.

Bu uygulama çerçevesinde bir eleman, özellikle Formüle (I) göre bir bileşik ile ilişkili olarak açıklandığında doğal olarak meydana gelen veya sentetik olarak üretilen, doğal bolluk ile veya örneğin ^2H gibi izotopik olarak zenginleştirilmiş bir formda bu elemanın tüm izotoplarını ve izotopik karışımlarını içerir. Formülün (I) radyo etiketlenmiş bileşikler, ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br ve ^{82}Br 'den oluşan gruptan

seçilen bir radyo aktif izotopu içerebilir. Tercihen radyoaktif izotop, ^3H , ^{11}C ve ^{18}F 'den oluşan gruptan seçilir.

HAZIRLANIŞ

5

Buluşa göre bileşikler genellikle ardışık adımlar ile hazırlanabilir, bunların her biri uzman kişi tarafından bilinir. Özellikle bileşikler aşağıdaki sentez yöntemlerine göre hazırlanabilir.

- 10 Formülün (I) bileşikler, birbirinden teknikte bilinen ayırıştırma prosedürler ile ayrılabilen enantiyomerlerin rasemik karışımları formunda sentezlenebilir. Formülün (I) rasemik bileşikler, uygun kiral bir asit ile reaksiyon yoluyla ilgili diastereomerik tuz formlarına dönüştürülebilir. Söz konusu diastereomerik tuz formları akabinde örneğin selektif veya fraksiyonel kristalizasyon ile ayrılır ve enantiyomerler alkali ile bundan serbest bırakılır.
- 15 Formülün (I) bileşiklerinin enantiyomerik formlarının alternatif bir ayrılma şekli, kiral durgun fazın kullanıldığı sıvı kromatografisi veya kiral süper kritik sıvı kromatografisini (SFC) içerir. Söz konusu saf stereokimyasal olarak izomerik formlar aynı zamanda, reaksiyonun stereospesifik olarak meydana gelmesi koşuluyla uygun başlangıç materyallerinin ilgili saf stereokimyasal olarak izomerik formlarından derive edilebilir.
- 20 Burada bildirilen buluş bileşiklerinin mutlak konfigürasyonu, süper kritik sıvı kromatografisi (SFC) ile rasemik karışımın analizi, akabinde asimetrik sentez akabinde belirli enantiyomer(ler)in vibrasyonlu dairesel dikroizm (VCD) analizi ile elde edilen ayrı enantiyomer(ler)in SFC karşılaştırması yoluyla belirlenmiştir.

25 **A. Nihai bileşiklerin hazırlanışı**

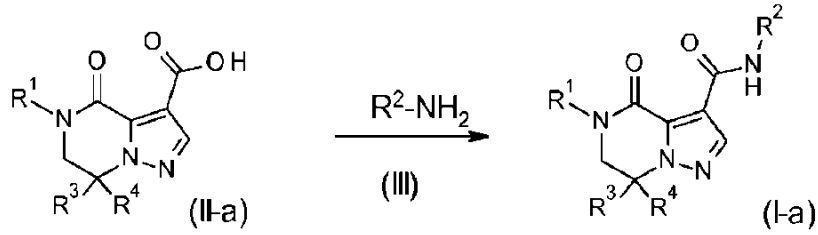
Deney prosedürü 1

- 30 Formüle (I-a) göre nihai bileşikler, Formülün (II-a) bir bileşiğinin teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre Formülün (III) bir bileşiği ile bir kenetlenme reaksiyonu ile hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere belirli bir zaman periyodu boyunca uygun bir sıcaklık, tipik olarak oda sıcaklığı (rt) gibi uygun reaksiyon koşulları altında *N,N*-dimetilformamid (DMF) veya diklorometan (DCM) gibi uygun bir solventin içinde *N,N*-diizopropiletilamin (DIPEA), trietilamin (Et_3N)
- 35 veya 4-(dimetilamino)piridin (DMAP) gibi uygun bir baz varlığında O-(benzotriazol-1-il)-

N,N,N',N'-tetrametiluronyum hekzaflorofosfat (HBTU), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilkarbodiimid (EDCI) veya 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronyum hekzaflorofosfat (HATU) gibi uygun bir kenetleme ajanını içerir. Formülün (III) bir bileşiği, ticari olarak temin edilebilir veya teknikte bilinen prosedürlere göre yapılabilir.

- 5 Reaksiyon Şeması 1'de tüm değişkenler, Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

Reaksiyon Şeması 1



Deney prosedürü 2

10

Alternatif olarak Formüle (I-a) göre nihai bileşikler, teknikte uzman bir kişi tarafından bilinen koşullara göre X'in halo olduğu Formülün (IV) uygun aril/heteroaril halidi ile Formülün (II-b) bir bileşiğinin Goldberg kenetlenme reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman

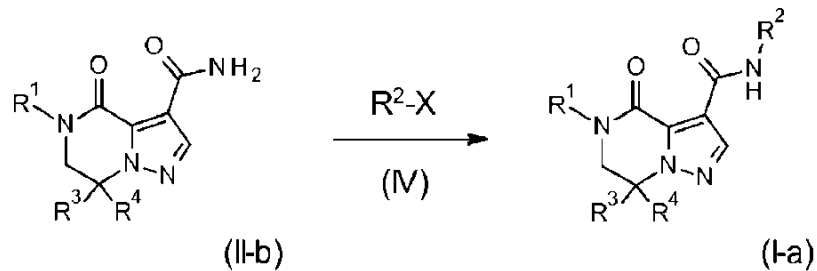
15

periyodu boyunca tipik olarak $80^\circ C$ ve $100^\circ C$, özellikle $90^\circ C$ aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında tetrahidrofuran (THF) gibi uygun bir solvent içinde potasyum fosfat (K_3PO_4) gibi uygun bir baz varlığında 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksantan (Xantphos) gibi uygun bir ligand varlığında

20

sisteminin kullanımını içerir. Formülün (IV) bir bileşiği, ticari olarak temin edilebilir veya teknikte bilinen prosedürlere göre yapılabilir. Reaksiyon Şeması 2'de tüm değişkenler, Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

Reaksiyon Şeması 2



Alternatif olarak Formüle (I-a) göre nihai bileşikler, teknikte uzman bir kişi tarafından bilinen koşullara göre X'in halo olduğu Formülün (IV) uygun aril/heteroaril halidi ile Formülün (II-b) bir bileşiğinin Goldberg kenetlenme reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir.

- 5 Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 80°C ve 120°C, özellikle 100°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içinde trietilamin (TEA) gibi uygun bir organik baz ile veya bu olmadan potasyum fosfat (K_3PO_4) gibi uygun bir baz varlığında (+/-)-trans-1,2-sikloheksandiamin gibi uygun bir
- 10 ligand varlığında bakır(I) iyodid gibi uygun bir bakır katalizörün kullanımını içerir. Formülün (IV) bir bileşiği, ticari olarak temin edilebilir veya teknikte bilinen prosedürlere göre yapılabilir. Reaksiyon Şeması 2'de tüm değişkenler, Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

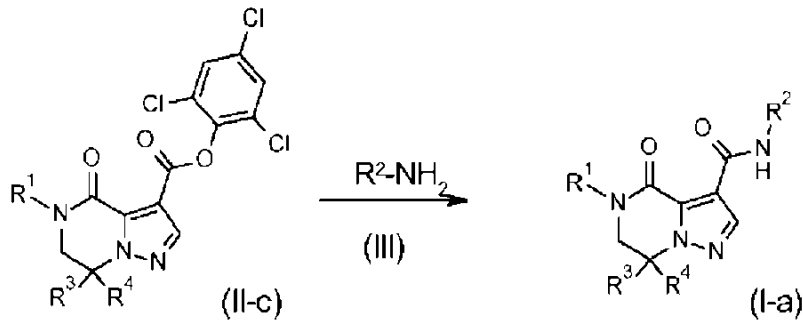
15 Deney prosedürü 3

Alternatif olarak Formüle (I-a) göre nihai bileşikler, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre Formülün (III) bir bileşiği ile Formülün (II-c) bir aktif esteri arasında bir reaksiyon ile hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun

20 tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 60°C ile 80°C, özellikle 70°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında THF gibi uygun bir solvent içinde Et_3N gibi uygun bir baz ve DMAP gibi uygun bir aktive edici ajanın kullanımını içerir. Formülün (III) bir bileşiği, ticari olarak temin edilebilir veya teknikte bilinen prosedürlere göre yapılabilir. Reaksiyon Şeması 3'te tüm değişkenler,

25 Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

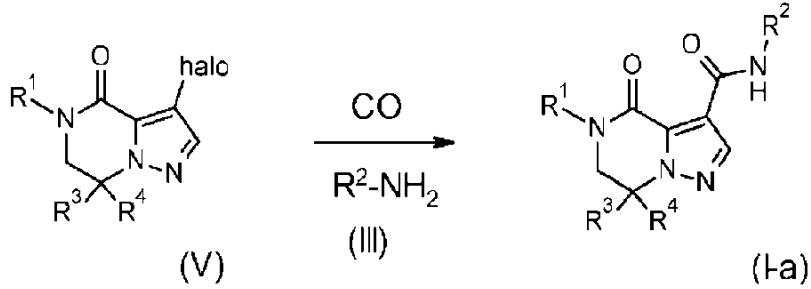
Reaksiyon Şeması 3



Deney prosedürü 4

Alternatif olarak Formülün (I-a) nihai bileşikler, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre Formülün (III) uygun bir bileşiği ile bir peptit türü kenetlenme reaksiyonu ile kombine edilen Formülün (V) bir bileşiğinin karbonilasyonunun bir pota reaksiyonu ile hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 80°C ve 100°C, özellikle 90°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içinde Et₃N gibi uygun bir baz varlığında 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrosen (dppf) gibi uygun bir ligand varlığında karbon monoksit ve paladyum(II) asetat gibi uygun bir paladyum katalizör sisteminin kullanımını içerir. Formülün (III) bir bileşiği, ticari olarak temin edilebilir veya teknikte bilinen prosedürlere göre yapılabilir. Reaksiyon Şeması 4'te tüm değişkenler, Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

Reaksiyon Şeması 4

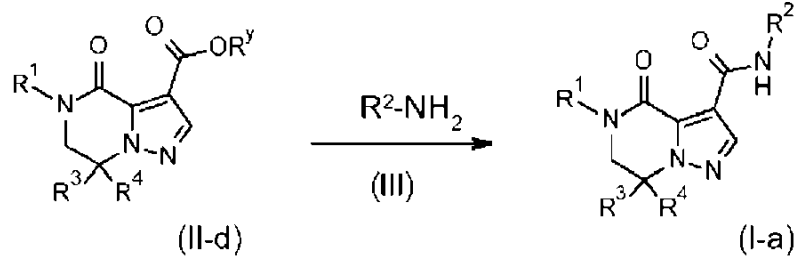


15

Deney prosedürü 5

Alternatif olarak Formüle (I-a) göre nihai bileşikler, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre Formülün (III) bir bileşiği ile R^y'nin C₁₋₄alkil olduğu Formülün (II-d) bir esteri arasındaki bir reaksiyon ile hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin, reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 0°C ile 30°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında THF gibi uygun bir solvent içinde örneğin izopropilmagnezyum klorid lityum klorid kompleks solüsyonu veya etilmagnezyum bromid gibi trimetilalüminyum (AlMe₃) veya bir Grignard reaktifi gibi veya lityum bis(trimetilsilil)amid gibi uygun bir baz gibi uygun bir Lewis Asidinin kullanımını içerir. Formülün (III) bir bileşiği, ticari olarak temin edilebilir veya teknikte bilinen prosedürlere göre yapılabilir. Reaksiyon Şeması 5'te tüm değişkenler, Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

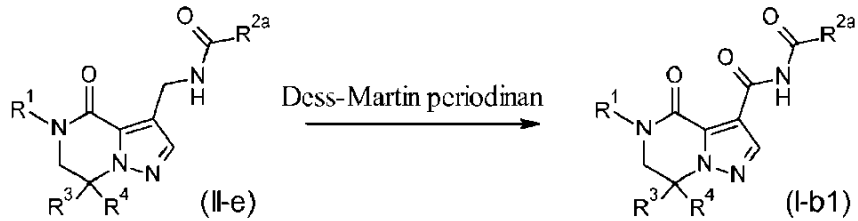
Reaksiyon Şeması 5



Deney prosedürü 6

- 5 Alternatif olarak R^{2'}'nin -C(O)R⁵ veya Het² olduğu ve R⁵'in hidrojen (burada sübstituent R^{2a} olarak refere edilen) haricinde daha önceden burada açıklandığı gibi olduğu, burada Formülün (I-b1) bileşikleri olarak refere edilen Formüle (I) göre nihai bileşikler, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre Formülün (II-e) bir bileşiğinin bir
- 10 adımlı oksidasyonu ile hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin, florobenzen ve dimetilsülfoksit (DMSO) gibi uygun bir solvent karışımı içinde ve reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 80°C ile 100°C, özellikle 85°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında örneğin Dess-Martin periodinane® gibi uygun bir oksitleme reaktifinin kullanımı içerir. Reaksiyon Şeması 6'da tüm değişkenler, Formülde (I) olduğu gibi
- 15 tanımlanır.

Reaksiyon Şeması 6



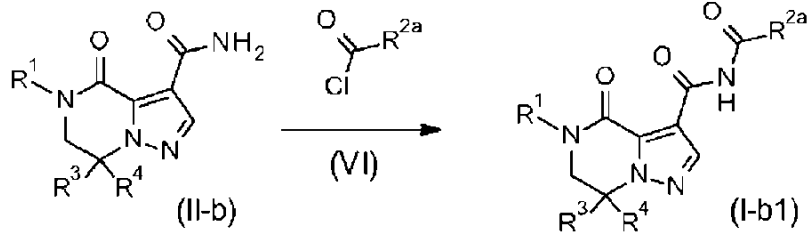
Deney prosedürü 7

- 20 Alternatif olarak Formüle (I-b1) göre nihai bileşikler (deney prosedürü 6'da tanımlandığı gibi), teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre Formülün (VI) uygun bir asit kloridi ile Formülün (II-b) bir bileşiğinin asilasyonu ile hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca
- 25 tipik olarak 40°C ile 60°C, özellikle 50°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun

reaksiyon koşulları altında örneğin piridin gibi uygun bir bazın kullanımını içerir. Formülün (VI) bir bileşiği, ticari olarak temin edilebilir veya teknikte bilinen prosedürlere göre yapılabilir. Reaksiyon Şeması 7'de tüm değişkenler, Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

5

Reaksiyon Şeması 7

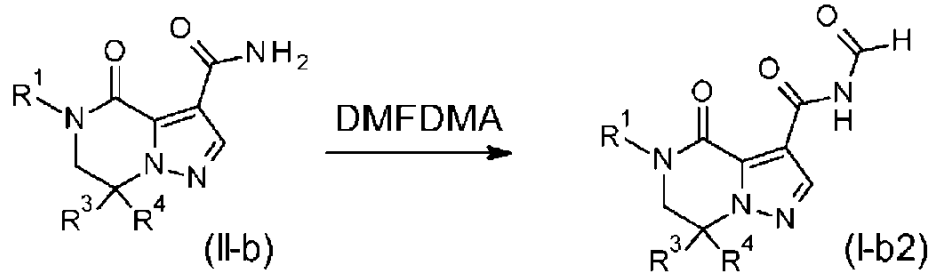


Deney prosedürü 8

- 10 Alternatif olarak R²'nin -C(O)R⁵ olduğu ve R⁵'in burada Formülün (I-b2) bileşikler olarak refere edilen hidrojen olduğu Formüle (I) göre nihai bileşikler, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre *N,N*-dimetilformamid dimetil asetal (DMFDMA) ile Formülün (II-b) bir bileşiğinin formüllemesi ile hazırlanabilir. Reaksiyon Şeması 8'de tüm değişkenler, Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

15

Reaksiyon Şeması 8

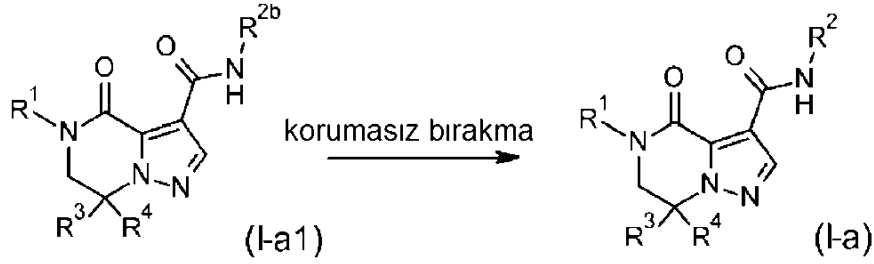


Deney prosedürü 9

- 20 Alternatif olarak Formüle (I-a) göre nihai bileşikler, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre Formülün (I-a1) bir bileşiğinin korumasız bırakma reaksiyonu ile hazırlanabilir. Formülün (I-a1) bir bileşiği, reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere tipik olarak 80°C ile 120°C, özellikle 100°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında bir etanol/su karışımı gibi atıl bir solvent içinde

hidroksilamin hidroklorid ve Et₃N gibi bazik ortam varlığında Formülün (-a1) bileşiğinde örneğin bir dimetilpirrol koruma grubu gibi bir koruyucu grubun uzaklaştırılmasıyla elde edilebilir. Reaksiyon Şeması 9'da bütün değişkenler, Formülde (I) tanımlanır ve R^{2b}, bunların korumalı formlarının yanı sıra R² olarak kapsam dahilinde gösterilen kalıntıları içerir.

Reaksiyon Şeması 9



B. Ara Ürün Bileşiklerinin Hazırlanışı

Deney prosedürü 10

Formüle (II-a) göre ara ürün bileşikleri, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre örneğin Formülün (V) bir ara ürün bileşiğinin bir geçiş metali katalizeli karbon monoksit ekleme reaksiyonu gibi teknikte bilinen prosedürler takip edilerek hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 70°C ve 90°C, özellikle 80°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında 1,4-dioksan ve su gibi uygun bir solvent içinde Et₃N gibi uygun bir baz varlığında dppf gibi uygun bir ligand varlığında karbon monoksit ve paladyum(II) asetat gibi uygun bir paladyum katalizör sisteminin kullanımını içerir. Alternatif olarak Formülün (II-d) bir ester, Formülün (II-a) ara ürün bileşiğini vermek üzere sabunlaştırılabilir. Reaksiyon, örneğin metanol (MeOH) gibi uygun bir polar solvent içinde Formülün (II-d) bir ester solüsyonuna sodyum hidroksit (NaOH) gibi bir hidroksit eklenerek gerçekleştirilebilir. Reaksiyon karışımının ısıtılması, reaksiyon çıkışını geliştirebilir. Alternatif olarak Formülün (II-f) bir nitril, Formülün (II-a) bir ara ürün bileşiğini vermek üzere hidrolize edilebilir. Reaksiyon, örneğin hidroklorik asit gibi bir aköz solüsyon gibi uygun bir solvent içinde Formülün (II-f) bir nitril solüsyonu ısıtılarak gerçekleştirilebilir. Reaksiyon karışımının ısıtılması, reaksiyon çıkışını geliştirebilir.

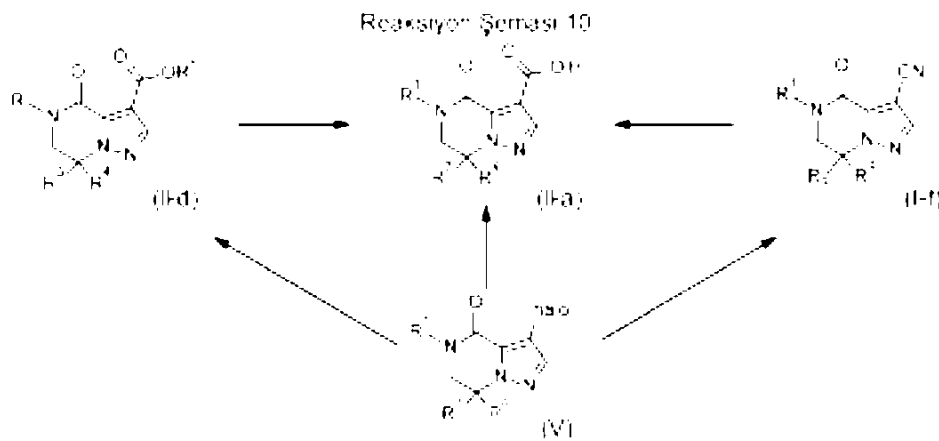
R^y'nin C₁₋₄alkil olduğu Formüle (II- d) göre ara ürün bileşikleri, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre örneğin Formülün (V) bir ara ürün bileşiğinin bir geçiş metali katalizeli karbon monoksit ekleme reaksiyonu gibi teknikte bilinen prosedürler takip edilerek hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 80°C ve 100°C, özellikle 95°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında 1,4-dioksan ve etanol (EtOH) gibi uygun bir solvent içinde Et₃N gibi uygun bir baz varlığında dppf gibi uygun bir ligand varlığında karbon monoksit ve paladyum(II) asetat gibi uygun bir paladyum katalizör sisteminin kullanımını içerir.

10

Formüle (II- f) göre ara ürün bileşikleri, örneğin Formülün (V) bir ara ürününün çinko siyanidi ile bir paladyum katalizeli reaksiyonu gibi teknikte bilinen prosedürler takip edilerek hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 130°C ile 170°C, özellikle 150°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında DMF gibi uygun bir solvent içinde 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen dikloropaladyum(II) gibi uygun bir paladyum katalizör sistemi ile Formülün (V) bir ara ürün bileşiğinin Negishi türü reaksiyonunu içerir. Karıştırma ve mikrodalga ışınlaması, reaksiyon hızını geliştirebilir.

15

20 Reaksiyon Şeması 10'da halo, Cl, Br veya I olarak tanımlanır, R^y, C₁₋₄alkildir ve diğer bütün değişkenler, Formül (I) içinde tanımlandığı gibidir.



Deney prosedürü 11

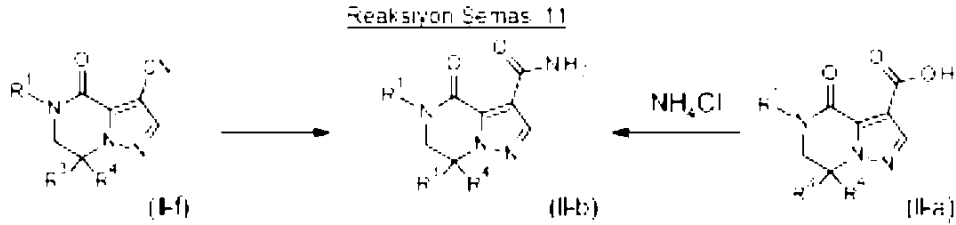
25

Formüle (II-b) göre ara ürün bileşikleri, örneğin Formülün (II-f) bir ara ürününün asidik hidrolizi ile olduğu gibi teknikte bilinen prosedürler takip edilerek hazırlanabilir.

Reaksiyon, örneğin konsantre edilmiş sülfürik solüsyonu gibi uygun bir solvent içinde Formülün (II-f) bir nitril solüsyonu ısıtılarak gerçekleştirilebilir. Alternatif olarak Formülün (II-b) bir ara ürünü, Formülün (II-a) bir bileşiğinin teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre amonyum klorid (NH_4Cl) ile bir kenetlenme reaksiyonu ile hazırlanabilir.

- 5 Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak oda sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında DMF gibi uygun bir solvent içinde DIPEA gibi uygun bir baz varlığında HBTU gibi uygun bir kenetlenme ajanını içerir. Reaksiyon Şeması 11'de tüm değişkenler, Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

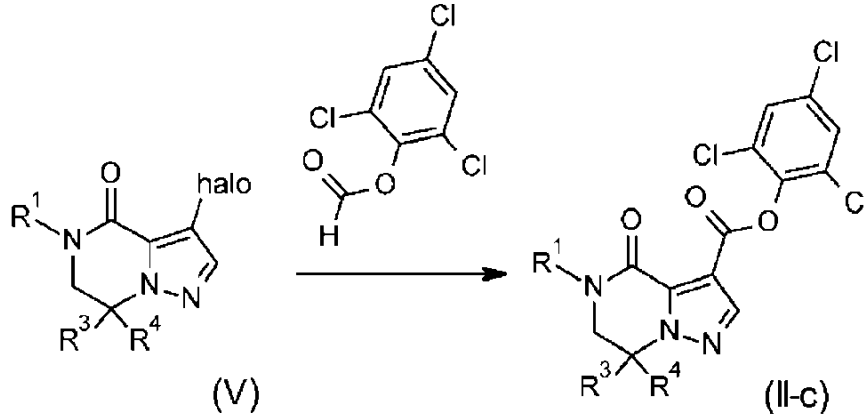
10



Deney prosedürü 12

- 15 Formüle (II-c) göre ara ürün bileşikler, örneğin bir fenilformat türü türev gibi bir karbon monoksit yerini tutucu kullanılarak Formülün (V) bir ara ürün bileşiğinin paladyum katalizeli karbonilasyon reaksiyonu ile olduğu gibi teknikte bilinen prosedürler takip edilerek hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 60°C ve 80°C , özellikle 70°C aralığında
- 20 uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında toluen gibi uygun bir solvent içinde Et_3N gibi uygun bir baz varlığında 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksantan (Xantphos) gibi uygun bir ligand varlığında (2,4,6-triklorofenil)format ve paladyum(II) asetat gibi uygun bir paladyum katalizör sisteminin kullanımını içerir. Fenilformat türü türev, literatür prosedürlerine göre sentezlenebilir. Reaksiyon Şeması 12'de halo, Br
- 25 veya I olarak tanımlanır ve diğer bütün değişkenler, Formül (I) içinde tanımlandığı gibidir.

Reaksiyon Şeması 12



Deney prosedürü 13

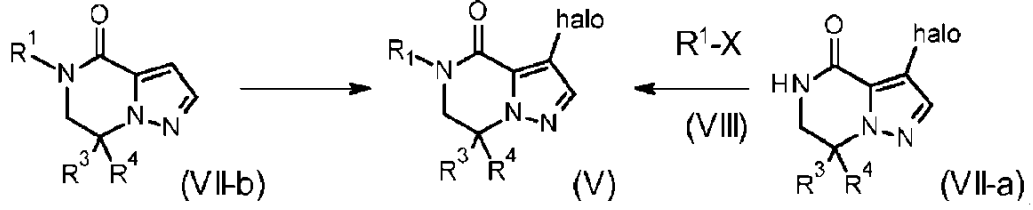
- 5 Formüle (V) göre ara ürün bileşikler, teknikte uzman bir kişi tarafından bilinen koşullara göre X'in halo, özellikle bromo veya iyodo olduğu Formülün (VIII) uygun aril/heteroaril halidi ile Formülün (VII-a) bir bileşiğinin Goldberg kenetlenme reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin, reaksiyonun tamamlanmasını sağlayacak zaman periyodunda tipik olarak 100°C ile 140°C arasında değişen, özellikle 110°C olan uygun
- 10 bir sıcaklıkta olmak üzere uygun reaksiyon koşulları altında toluen veya toluen ve DMF karışımı gibi uygun bir solvent içinde organik olmayan karbonatlar örneğin sodyum karbonat (Na₂CO₃) veya potasyum karbonat (K₂CO₃) gibi bir baz varlığında N,N'-dimetiletildiamin gibi bir ligand varlığında bakır(I) iyodid gibi uygun bir bakır(I) katalizörünün kullanılmasını içerir. Formülün (VIII) bir bileşiği, ticari olarak temin
- 15 edilebilir veya teknikte bilinen prosedürlere göre yapılabilir.

Alternatif olarak Formülün (V) ara ürün bileşikler, reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak için yeterli bir sürede uygun bir sıcaklıkta olduğu gibi uygun reaksiyon koşulları altında, tipik olarak 70°C'de asetonyitril gibi atıl bir solvent içinde ve amonyum seryum(IV) nitrat varlığında iyodin gibi bir halojenleme reaktifi ile Formülün (VII-b) bir

20 ara ürünün halojenleme reaksiyonu *aracılığıyla* hazırlanabilir.

Reaksiyon Şeması 13'te halo, Br veya I olarak tanımlanır ve diğer bütün değişkenler, Formül (I) içinde tanımlandığı gibidir.

Reaksiyon Şeması 13

**Deney prosedürü 14**

- 5 Formüle (VII-b) göre ara ürün bileşikler, teknikte uzman bir kişi tarafından bilinen koşullara göre X'in halo, özellikle bromo veya iyodo olduğu Formülün (VIII) uygun aril/heteroaril halidi ile Formülün (IX-a) bir bileşiğinin Goldberg kenetlenme reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin, reaksiyonun tamamlanmasını sağlayacak zaman periyodunda tipik olarak 100°C ile 140°C arasında değişen, özellikle 110°C olan
- 10 uygun bir sıcaklıkta olmak üzere uygun reaksiyon koşulları altında toluen veya toluen ve DMF karışımı gibi uygun bir solvent içinde organik olmayan karbonatlar örneğin Na₂CO₃ veya K₂CO₃ gibi bir baz varlığında N,N'-dimetiletildiamin gibi bir ligand varlığında bakır(I) iyodid gibi uygun bir bakır(I) katalizörünün kullanılmasını içerir. Formülün (VIII) bir bileşiği, ticari olarak temin edilebilir veya teknikte bilinen
- 15 prosedürlere göre yapılabilir.

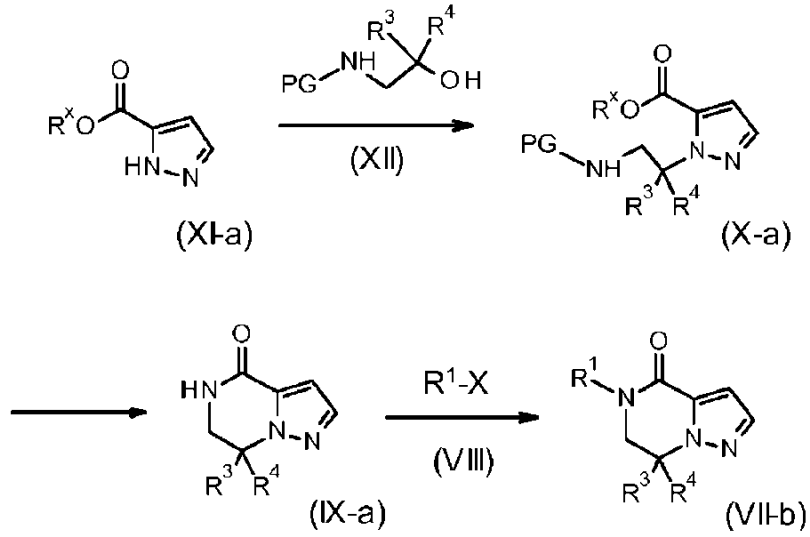
- Formülün (IX-a) ara ürün bileşiği, örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak için yeterli bir sürede solvent sistemine bağlı olarak 15 ila 80°C, tipik olarak 80°C veya 15-30°C gibi uygun bir sıcaklıkta olduğu gibi uygun reaksiyon koşulları altında 1,4-dioksan
- 20 veya asetonitril veya etil asetat (EtOAc) gibi atıl bir solvent içinde hidroklorik asit gibi asidik ortam varlığında Formülün (X-a) bir ara ürününde koruyucu grubun, örneğin bir Boc grubunun (*tert*-büoksikarbonil) uzaklaştırılmasıyla akabinde reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 0°C ile 40°C, özellikle 15 ila 30°C aralığında uygun bir sıcaklıkta olmak üzere uygun reaksiyon
- 25 koşulları altında Na₂CO₃, K₂CO₃ veya NaHCO₃ gibi bir baz ile işlem ile hazırlanabilir.

- R^x'in C₁₋₄alkil olduğu ve PG'nin bir koruyucu grup, örneğin Boc olduğu Formüle (X-a) göre bir ara ürün bileşiği, reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere uygun bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 0°C ile oda sıcaklığı, örneğin 20°C aralığında
- 30 uygun bir sıcaklıkta uygun reaksiyon koşulları altında THF gibi uygun bir atıl solvent içinde di-*tert*-bütil azodikarboksilat veya dietil azodikarboksilat gibi uygun bir

trifenilfosfin, trialkilfosfin ve uygun bir azodikarboksilat reaktifi gibi uygun bir triarilfosfin varlığında Formülün (XI-a) bir ara ürün bileşiği ile Formülün (XII) uygun bir alkolü arasında bir Mitsunobu türü reaksiyon ile hazırlanabilir. Formülün (XII) ve Formülün (IX-a) ara ürün bileşikler ticari olarak elde edilebilir veya literatür prosedürlerine göre sentezlenebilir.

Reaksiyon Şeması 14'te, R^x , C_{1-4} alkildir, PG bir koruma grubu, örneğin Boc'dir ve tüm değişkenler Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

Reaksiyon Şeması 14



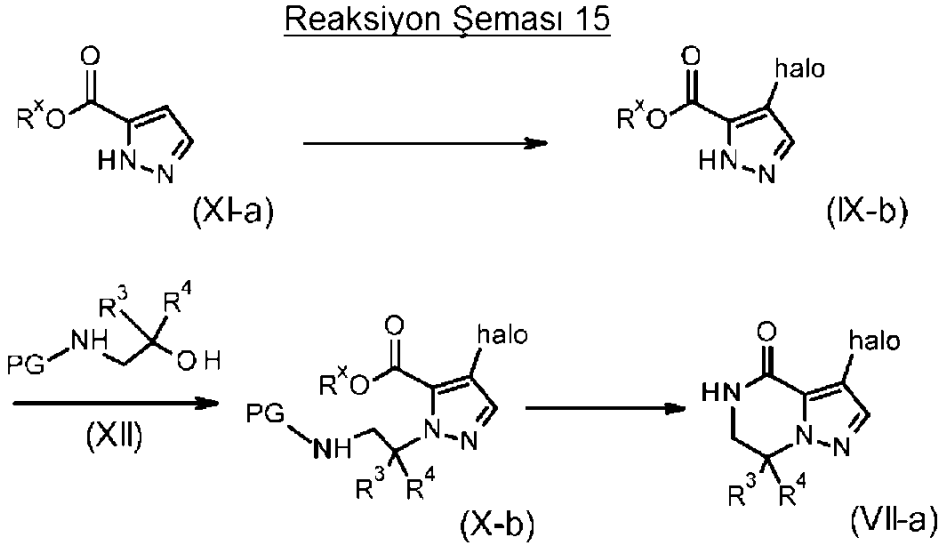
Deney prosedürü 15

Halonun bromo veya iyodo olduğu Formüle (VII-a) göre ara ürün bileşikler, örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak için yeterli bir sürede solvent sistemine bağlı olarak 15 ila 80°C, tipik olarak 80°C veya 15-30°C gibi uygun bir sıcaklıkta olduğu gibi uygun reaksiyon koşulları altında 1,4-dioksan veya asetonyitril veya etil asetat (EtOAc) gibi atıl bir solvent içinde hidroklorik asit gibi asidik ortam varlığında Formülün (X-b) bir ara ürününde koruyucu grubun, örneğin bir Boc grubunun uzaklaştırılmasıyla akabinde reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 0°C ile 40°C, özellikle 15 ila 30°C aralığında uygun bir sıcaklıkta olmak üzere uygun reaksiyon koşulları altında Na_2CO_3 , K_2CO_3 veya $NaHCO_3$ gibi bir baz ile işlem ile hazırlanabilir.

Halonun Br veya I olarak tanımlandığı, R^x'in C₁₋₄alkil olduğu ve PG'nin bir koruyucu grup, örneğin Boc olduğu Formülün (X-b) ara ürün bileşikler, reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere uygun bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 0°C ile oda sıcaklığı, örneğin 20°C aralığında uygun bir sıcaklıkta uygun reaksiyon koşulları altında THF gibi uygun bir atıl solvent içinde di-*tert*-bütil azodikarboksilat veya dietil azodikarboksilat gibi uygun bir trifenilfosfin, trialkilfosfin ve uygun bir azodikarboksilat reaktifi gibi uygun bir triarilfosfin varlığında Formülün (XI-b) bir ara ürün bileşiği ile Formülün (XII) uygun bir alkolü arasında bir Mitsunobu türü reaksiyon ile hazırlanabilir. Formülün (XII) ara ürün bileşikler ticari olarak elde edilebilir veya literatür prosedürlerine göre sentezlenebilir.

R^x'in C₁₋₄alkil olduğu Formülün (IX-b) ara ürün bileşikler, reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak oda sıcaklığı olmak üzere uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında DCM gibi atıl bir solvent içinde N-iyodosüksinimid gibi bir halojenleme reaktifi ile Formülün (XI-a) ara ürününün halojenleme reaksiyonu *aracılığ*ıyla hazırlanabilir. R^x'in metil olduğu ve halonun bromo olduğu Formülün (IX-b) ara ürün bileşiği, ticari olarak elde edilebilir ve burada açıklanan genel prosedürlere göre büyük ölçekli dahil olmak üzere Formülün (I) çeşitli nihai bileşiklerinin sentezinde kullanılmaya yönelik özellikle tercih edilen bir materyaldir. Formülün (XI-a) ara ürün bileşikler ticari olarak elde edilebilir veya literatür prosedürlerine göre sentezlenebilir.

Reaksiyon Şeması 15'te, halo, özellikle bromo veya iyododur, R^x, C₁₋₄alkildir, PG örneğin Boc gibi bir koruma grubudur ve tüm değişkenler Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.

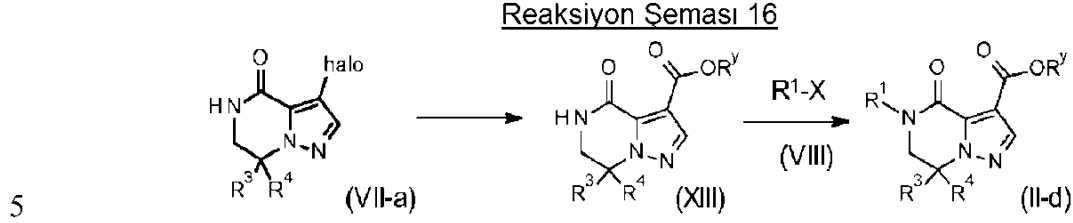


Deney prosedürü 16

- 5 Formüle (II-d) göre ara ürün bileşikleri, teknikte uzman bir kişi tarafından bilinen koşullara göre X'in halo, özellikle bromo veya iyodo olduğu Formülün (VIII) uygun aril/heteroaril halidi ile Formülün (XIII) bir bileşiğinin Goldberg kenetlenme reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin, reaksiyonun tamamlanmasını sağlayacak zaman periyodunda tipik olarak 100°C ile 140°C arasında değişen, özellikle 110°C olan
- 10 uygun bir sıcaklıkta olmak üzere uygun reaksiyon koşulları altında toluen veya toluen ve DMF karışımı gibi uygun bir solvent içinde organik olmayan karbonatlar örneğin sodyum karbonat (Na₂CO₃) veya potasyum karbonat (K₂CO₃) gibi bir baz varlığında *N,N'*-dimetiletilediamin gibi bir ligand varlığında bakır(I) iyodid gibi uygun bir bakır(I) katalizörünün kullanılmasını içerir. Formülün (VIII) bir bileşiği, ticari olarak temin
- 15 edilebilir veya teknikte bilinen prosedürlere göre yapılabilir.

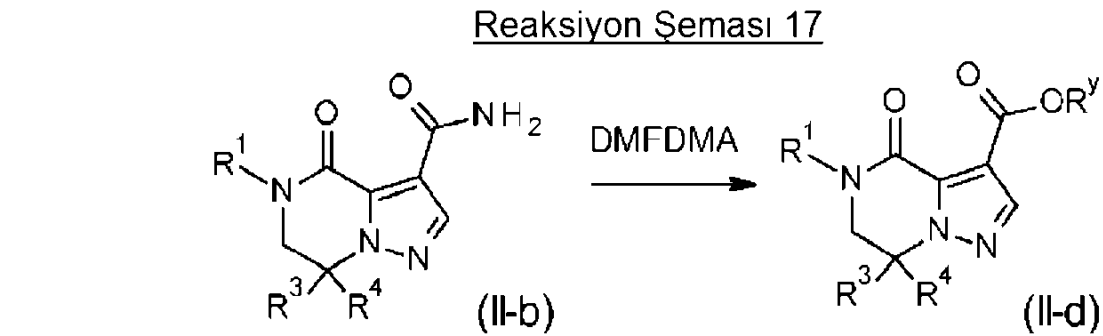
- Formüle (XIII) göre ara ürün bileşikleri, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre örneğin Formülün (VII-a) bir ara ürün bileşiğinin bir geçiş metali katalizeli karbon monoksit ekleme reaksiyonu gibi teknikte bilinen prosedürler takip edilerek
- 20 hazırlanabilir. Bu tür koşullar örneğin reaksiyonun tamamlanmasını sağlamak üzere bir zaman periyodu boyunca tipik olarak 70°C ve 90°C, özellikle 80°C aralığında uygun bir sıcaklık gibi uygun reaksiyon koşulları altında 1,4-dioksan ve MeOH veya EtOH karışımı gibi uygun bir solvent içinde Et₃N gibi uygun bir baz varlığında dppf gibi uygun bir ligand varlığında karbon monoksit ve paladyum(II) asetat gibi uygun bir paladyum
- 25 katalizör sisteminin kullanımını içerir.

Reaksiyon Şeması 16'da R^y , C_{1-4} alkildir ve diğer bütün değişkenler, Formül (I) içinde tanımlandığı gibidir.



Deney prosedürü 17

10 R^y 'nin C_{1-4} alkil olduğu Formüle (II-d) göre ara ürün bileşikler, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre *N,N*-dimetilformamid dimetil asetal (DMFDMA) ile Formülün (II-b) bir bileşiğinin reaksiyonu ile hazırlanabilir. Reaksiyon Şeması 17'de tüm değişkenler, Formülde (I) olduğu gibi tanımlanır.



15

Deney prosedürü 18

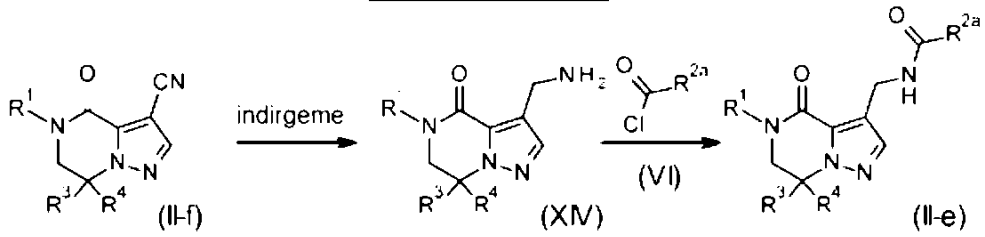
20 $R^{2a'}$ 'nin R^5 (hidrojen haricinde) ve $Het^{2'}$ 'den oluşan gruptan seçildiği Formüle (II-e) göre ara ürün bileşikler, teknikte uzman kişi tarafından bilinen koşullara göre Formülün (VI) uygun bir asit kloridi ile Formülün (XIV) bir bileşiğinin asilasyonu ile hazırlanabilir. Örneğin bu tür koşullar, örneğin DCM gibi uygun bir solvent içinde örneğin Et_3N gibi uygun bir baz kullanımını içerir. Reaksiyon karışımının soğutulması, reaksiyon çıkışını geliştirebilir.

25 Formüle (XIV) göre ara ürün bileşikler, örneğin formülün (II-f) bir ara ürününün bir indirgenmesi gibi teknikte bilinen prosedürler takip edilerek, örneğin Raney nikel ve

MeOH içinde 7 M amonyak solüsyonu gibi uygun bir solüsyon gibi uygun bir metal kullanılarak katalitik hidrojenasyon aracılığıyla hazırlanabilir.

Formülün (VI) bir bileşiği, ticari olarak temin edilebilir veya teknikte bilinen prosedürlere göre yapılabilir. Reaksiyon Şeması 18'de R^{2a} , R^5 (hidrojen haricinde) ve Het²'den oluşan gruptan seçilir ve diğer bütün değişkenler, Formülün (I) içinde tanımlandığı gibidir.

Reaksiyon Şeması 18



10

Bileşiklerin HCl tuzu formlarını elde etmek amacıyla, teknikte uzman kişilerce bilinen birkaç prosedür kullanılabilir. Tipik bir prosedürde örneğin serbest baz, DIPE veya Et₂O içinde çözülür ve akabinde 2-propanol içinde 6N HCl solüsyonu veya Et₂O içinde 1N HCl solüsyonu damlatılarak eklenebilir. Karışım tipik olarak 10 dakika karıştırılır, akabinde ürün filtrelenebilir. HCl tuzu genellikle *vakum ile* kurutulur.

15

Yukarıda açıklanan proseslerde, ara ürün bileşiklerinin fonksiyonel gruplarının koruma grupları ile bloke edilmesine gerek olmayabileceği teknikte uzman kişilerce anlaşılabilecektir. Ara ürün bileşiklerinin fonksiyonel gruplarının koruma grupları ile bloke edilmesi durumunda, bir reaksiyon adımından sonra korumasız bırakılabilir.

20

FARMAKOLOJİ

Bu buluşta sağlanan bileşikler, metabotropik glutamat reseptörlerinin negatif allosterik modülatörleridir (NAM'ler), özellikle mGluR2'nin negatif allosterik modülatörleridir. Mevcut buluşun bileşiklerinin, glutamat tanıma bölgesine, orto sterik ligand bölgesine bağlanmadığı, ancak bunun yerine reseptörün yedi transmembran bölgesindeki allosterik bir bölgeye bağlandığı görülür. Glutamat varlığında, bu buluşun bileşikleri mGluR2 yanıtını azaltır. Bu buluşta sağlanan bileşiklerin, reseptörün yanıtını azaltan bu tür reseptörlerin glutamata yanıtını azaltma kapasitesi sayesinde mGluR2'de etkiye sahip olması beklenir.

25

30

Burada kullanıldığı üzere “tedavi” teriminin, tüm proseslere refere etmesi amaçlanır, burada bir hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması, kesilmesi, duraklatılması veya durdurulması veya semptomların hafifletilmesi olabilir, ancak tüm semptomların
5 tamamen ortadan kaldırıldığını göstermez.

Bu nedenle mevcut buluş, bir ilaç olarak kullanıma yönelik genel Formüle (I) göre bir bileşik veya bir stereoizomerik formu veya bir N-oksiti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvati, özellikle Formülün (I) bir bileşiği veya bir
10 stereoizomerik formu veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvati ile ilgilidir.

Buluş ayrıca, bir ilacın üretimine yönelik genel Formüle (I) göre bir bileşiğin veya bir stereoizomerik formunun veya bir N-oksitin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir
15 tuzunun veya bir solvatinın, özellikle Formülün (I) bir bileşiğinin veya bir stereoizomerik formunun veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bir solvatinın veya buluşa göre farmasötik bileşiminin kullanımı ile ilgilidir.

Buluş ayrıca, tedavisi veya önlenmesi mGluR2'nin allosterik modülatörlerinin, özellikle
20 negatif allosterik modülatörlerinin nöromodülatör etkisi yoluyla etkilenen veya kolaylaştırılan bir durumun bir insan dahil olmak üzere bir memelide tedavisinde veya önlenmesinde, özellikle tedavisinde kullanılmaya yönelik genel Formüle (I) göre bir bileşik veya bir stereoizomerik formu veya bir N-oksiti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvati, özellikle Formülün (I) bir bileşiği veya bir
25 stereoizomerik formu veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvati veya buluşa göre farmasötik bir bileşim ile ilgilidir.

Mevcut buluş ayrıca, tedavisi veya önlenmesi mGluR2'nin allosterik modülatörlerinin, özellikle negatif allosterik modülatörlerinin nöromodülatör etkisi yoluyla etkilenen veya
30 kolaylaştırılan bir durumun bir insan dahil olmak üzere bir memelide tedavisine veya önlenmesine, özellikle tedavisine yönelik bir ilacın üretilmesine yönelik genel Formüle (I) göre bir bileşiğin veya bir stereoizomerik formunun veya bir N-oksitin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bir solvatinın, özellikle Formülün (I) bir bileşiğinin veya bir stereoizomerik formunun veya farmasötik olarak kabul edilebilir

bir tuzunun veya bir solvatının veya buluşa göre farmasötik bir bileşimin kullanımı ile ilgilidir.

5 Mevcut buluş ayrıca, tedavisi veya önlenmesi mGluR2'nin negatif allosterik modülatörlerinin nöromodülatör etkisi yoluyla etkilenen veya kolaylaştırılan glutamat bozukluğu ile bağlantılı çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların riskinin bir insan dahil olmak üzere bir memelide tedavisinde, önlenmesinde, azaltılmasında, kontrolünde veya azaltılmasında kullanılmaya yönelik genel Formüle (I) göre bir bileşik veya bir stereoizomerik formu veya bir N-oksiti veya farmasötik olarak kabul edilebilir 10 bir tuzu veya bir solvatı, özellikle Formülün (I) bir bileşiği veya bir stereoizomerik formu veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatı veya buluşa göre farmasötik bir bileşim ile ilgilidir.

Ayrıca mevcut buluş, tedavisi veya önlenmesi mGluR2'nin negatif allosterik 15 modülatörlerinin nöromodülatör etkisi yoluyla etkilenen veya kolaylaştırılan glutamat bozukluğu ile bağlantılı çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların riskinin bir insan dahil olmak üzere bir memelide tedavisine, önlenmesine, azaltılmasına, kontrolüne veya azaltılmasına yönelik bir ilacın üretimine yönelik genel Formüle (I) göre bir bileşiğin veya bir stereoizomerik formunun veya bir N-oksitin veya farmasötik olarak 20 kabul edilebilir bir tuzunun veya bir solvatının, özellikle Formülün (I) bir bileşiğinin veya bir stereoizomerik formunun veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bir solvatının veya buluşa göre farmasötik bir bileşimin kullanımı ile ilgilidir.

Özellikle glutamat bozukluğu ile bağlantılı nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar, aşağıdaki 25 merkezi sinir sistemi durumlarının veya bozukluklarının bir veya daha fazlasını içerir: duygudurum bozuklukları; hezeyan, demans, amnestik ve diğer kognitif bozukluklar; genellikle ilk olarak bebeklikte, çocuklukta veya yetişkinlikte teşhis edilen bozukluklar; maddeye bağlı bozukluklar; şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar; somatoform bozuklukları; ve hipersomnik uyku bozukluğu.

30

Özellikle merkezi sinir sistemi bozukluğu, şizofreni (özellikle antipsikotik-stabilize hastalarda), şizofreniform bozukluk, şizoafektif bozukluk, delüzyonal bozukluk, kısa psikotik bozukluk ve madde indüklü psikotik bozukluk grubundan seçilen bir psikotik bozukluktur.

35

Özellikle merkezi sinir sistemi bozukluğu, alkol bağımlılığı, alkol kullanımı, amfetamin bağımlılığı, amfetamin kullanımı, kafein bağımlılığı, kafeine kullanımı, esrar bağımlılığı, esrar kullanımı, kokain bağımlılığı, kokain kullanımı, halüsinojen bağımlılığı, halüsinojen kullanımı, nikotin bağımlılığı, nikotin kullanımı, opioid bağımlılığı, opioid kullanımı, fensiklidin bağımlılığı ve fensiklidin kullanımı grubundan seçilen bir maddeye bağlı bozukluktur.

Özellikle merkezi sinir sistemi bozukluğu, majör depresif bozukluk, depresyon, tedaviye dirençli depresyon, distimik bozukluk, siklotimik bozukluk ve madde indüklü duygudurum bozukluğu grubundan seçilen bir duygudurum bozukluğudur.

Özellikle merkezi sinir sistemi bozukluğu, zeka geriliği, öğrenme bozukluğu, motor beceri bozukluğu, iletişim bozukluğu, dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozukluklarından (Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu (ADHD)) seçilen genellikle ilk olarak bebeklikte, çocuklukta veya yetişkinlikte teşhis edilen bir bozukluktur. Genellikle ilk olarak bebeklikte, çocuklukta veya yetişkinlikte teşhis edilen diğer bir bozukluk otistik bozukluktur.

Özellikle merkezi sinir sistemi bozukluğu, demans, özellikle, Alzheimer tipi demans, vasküler demans, HIV hastalığından kaynaklanan demans, kafa travmasından kaynaklanan demans, Parkinson hastalığından kaynaklanan demans, Huntington hastalığından kaynaklanan demans, Pick hastalığından kaynaklanan demans, Creutzfeldt-Jakob hastalığından kaynaklanan demans ve madde indüklü ısrarcı demans grubundan seçilen bir kognitif bozukluktur.

Özellikle merkezi sinir sistemi bozukluğu, madde indüklü ısrarcı amnestik bozukluk gibi bir amnestik bozukluktur.

Halihazırda yukarıda bahsedildiği üzere, “tedavi” teriminin tüm semptomların tamamen ortadan kaldırılmasını belirtmez, ancak yukarıda bahsedilen bozuklukların herhangi birinde semptomatik tedaviye refere edilebilir. Özellikle tedavi edilebilen semptomlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere, özellikle demans veya majör depresif bozuklukta hafıza bozukluğu, yaşa bağlı kognitif zayıflama, hafif kognitif bozukluk ve depresif semptomları içerir.

Yukarıda bahsedilen bozukluklardan, özellikle antipsikotik-stabilize hastalarda demans, majör depresif bozukluk, depresyon, tedaviye dirençli depresyon, dikkat bozukluğu/hiperaktivite bozukluğu ve şizofreninin tedavisi özellikle önemlidir.

- 5 Amerikan Psikiyatri Birliğine ait Mental Bozuklukların Diagnostik & İstatistiksel Kılavuzunun dördüncü baskısı (DSM-IV), burada açıklanan bozuklukların tanımlanmasına yönelik bir diagnostik araç sağlar. Teknikte uzman kişi, burada açıklanan nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara yönelik alternatif terimlendirmelerin, nozolojilerin ve sınıflandırma sistemlerinin bulunduğunu ve bunların tıbbi ve bilimsel ilerlemeler ile geliştiğini anlayacaktır.

- Uzman bir kişi, burada refere edilen hastalıklara veya durumlara yönelik alternatif terimlendirmeler, nozolojiler ve sınıflandırma sistemlerine aşina olacaktır. Örneğin "Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Diagnostik ve İstatistiksel Kılavuzu, Beşinci Baskı. Arlington, VA, Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013" (DSM-5™) depresif bozukluklar, özellikle, majör depresif bozukluk, inatçı depresif bozukluk (distimi), madde-ilaç-indüklü depresif bozukluk; nörokognitif bozukluklar (NCD'ler) (hem majör ve hafif), özellikle, Alzheimer hastalığından kaynaklanan nörokognitif bozukluklar, vasküler NCD (multipl infarktlar ile bulunan vasküler NCD gibi), HIV enfeksiyonundan kaynaklanan NCD, travmatik beyin hasarından (TBI) kaynaklanan NCD, Parkinson hastalığından kaynaklanan NCD, Huntington hastalığından kaynaklanan NCD, frontotemporal NCD, prion hastalığından kaynaklanan NCD ve madde/ilaç-indüklü NCD; nöro-gelişimsel bozukluklar, özellikle, entelektüel bozukluk, spesifik öğrenme bozukluğu, nöro-gelişimsel motor bozukluğu, iletişim bozukluğu ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (ADHD); maddeye bağlı bozukluklar ve bağımlılık bozuklukları, özellikle, alkol kullanımı bozukluğu, amfetamin kullanımı bozukluğu, esrar kullanımı bozukluğu, kokain kullanımı bozukluğu, diğer halüsinojen kullanımı bozukluğu, tütün kullanımı bozukluğu, opioid kullanımı bozukluğu ve fensiklidin kullanımı bozukluğu; şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar, özellikle, şizofreni, şizofreniform bozukluk, şizoafektif bozukluk, delüzyonal bozukluk, kısa psikotik bozukluk, madde/ilaç-indüklü psikotik bozukluk; somatik semptom bozuklukları; hipersomnolens bozukluk; ve siklotimik bozukluk (DSM-5™ altında bipolar ve bağlı bozukluklar kategorisine girer) gibi terimleri kullanır. Bu tür terimler, burada refere edilen hastalıkların veya durumların bazılarına yönelik alternatif bir terimlendirme olarak uzman kişi tarafından kullanılabilir. Ek bir nöro-gelişimsel bozukluk, DSM-5™'e

göre daha önceden erken bebek otizmi, çocukluk otizmi, Kanner otizmi, yüksek işlevli otizm, atipik otizm, yaygın gelişim bozukluğu, aksi belirtilmedikçe çocukluk dönemi dezintegratif bozukluğu ve Asperger bozukluğu terimleri ile bilinen bozuklukları kapsayan otizm spektrum bozukluğunu (ASD) içerir. Özellikle, bozukluk otizmdir. ASD ile bağlantılı belirleyiciler, bireyin Rett sendromu veya Kırılgan X sendromu gibi bir genetik bozukluğa sahip olduğu bozuklukları içerir.

Bu nedenle buluş ayrıca, yukarıda bahsedilen hastalıklardan herhangi birinin tedavisinde kullanılmaya yönelik genel Formüle (I) göre bir bileşik veya bir stereoizomerik formu veya bir N-oksiti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatu, özellikle Formülün (I) bir bileşiği veya bir stereoizomerik formu veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatu ile ilgilidir.

Buluş ayrıca, yukarıda bahsedilen hastalıklardan herhangi birinin tedavi edilmesinde kullanılmaya yönelik genel Formüle (I) göre bir bileşik veya bir stereoizomerik formu veya bir N-oksiti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatu, özellikle Formülün (I) bir bileşiği veya bir stereoizomerik formu veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatu ile ilgilidir.

Buluş ayrıca, yukarıda bahsedilen hastalıklardan herhangi birinin tedavisine veya önlenmesine, özellikle tedavisine yönelik genel Formüle (I) göre bir bileşik veya bir stereoizomerik formu veya bir N-oksiti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatu, özellikle Formülün (I) bir bileşiği veya bir stereoizomerik formu veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatu ile ilgilidir.

Buluş ayrıca, yukarıda bahsedilen hastalık durumlarının herhangi birinin tedavisine veya önlenmesine yönelik bir ilacın üretimine yönelik genel Formüle (I) göre bir bileşik veya bir stereoizomerik formu veya bir N-oksiti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatu, özellikle Formülün (I) bir bileşiği veya bir stereoizomerik formu veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir solvatinın kullanımı ile ilgilidir.

Mevcut buluşun bileşikleri, yukarıda bahsedilen hastalıklardan herhangi birinin tedavisine veya önlenmesine yönelik memelilere, tercihen insanlara uygulanabilir.

Formülün (I) bileşiklerinin kullanımı göz önüne alındığında, yukarıda bahsedilen hastalıkların herhangi birinden muzdarip insanlar dahil olmak üzere sıcaklık kanlı hayvanları tedavi etme yöntemi ve yukarıda bahsedilen hastalıkların herhangi birini insanlar dahil olmak üzere sıcaklık kanlı hayvanlarda tedavi etme yöntemi sağlanır.

5

Söz konusu yöntemler, Formülün (I) bir bileşiğinin, bir stereoizomerik formunun veya bir N-oksitinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bir solvatinin, özellikle Formülün (I) bir bileşiğinin veya bir stereoizomerik formunun veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bir solvatinin terapötik olarak etkili bir miktarının insanlar dahil olmak üzere sıcakkanlı hayvanlara uygulanmasını, yani sistemik veya topik uygulamasını, tercihen oral uygulamasını içerir.

10

Bu nedenle buluş ayrıca, buluşa göre bir bileşiğin terapötik olarak etkili bir miktarının buna ihtiyacı olan bir özneye uygulanmasını içeren yukarıda bahsedilen hastalıklardan herhangi birinin önlenmesine ve/veya tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanıma yönelik bileşikler ile ilgilidir.

15

Teknikte uzman kişi, mevcut buluşun NAM'lerinin terapötik olarak etkili bir miktarının mGluR2'nin aktivitesini modüle etmek için yeterli olduğunu ve bu miktarın *diğerleri arasında* hastalığın türüne, terapötik formülasyon içindeki bileşiğin konsantrasyonuna ve hastanın durumuna bağlı olarak değişiklik gösterdiğini anlayacaktır. Genellikle burada açıklanan bozukluklar gibi mGluR2 modülasyonunun yararlı olduğu hastalıkların tedavi edilmesine yönelik terapötik bir ajan olarak uygulanacak olan NAM miktarı, doktor tarafından her bir vaka için belirlenecektir.

20

25

Genellikle uygun bir doz, tedavi alanında 0.5 nM ila 200 μ M ve genellikle 5 nM ila 50 μ M aralığında olan bir NAM konsantrasyonu ile sonuçlanandır. Bu tedavi konsantrasyonlarını elde etmek üzere, tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya muhtemelen yaklaşık 0.01 mg/kg ila yaklaşık 50 mg/kg vücut ağırlığı, tercihen yaklaşık 0.01 mg/kg ila yaklaşık 25 mg/kg vücut ağırlığı, daha çok tercihen yaklaşık 0.01 mg/kg ila yaklaşık 10 mg/kg vücut ağırlığı, daha çok tercihen yaklaşık 0.01 mg/kg ila yaklaşık 2.5 mg/kg vücut ağırlığı, daha çok tercihen yaklaşık 0.05 mg/kg ila yaklaşık 1 mg/kg vücut ağırlığı, daha çok tercihen yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 0.5 mg/kg vücut ağırlığı olan etkili günlük terapötik miktar uygulanacaktır. Burada aktif içerik olarak da refere edilen mevcut buluşa göre bir bileşiğin terapötik bir etki elde etmek üzere gerekli olan miktarı, elbette

30

35

özel bileşik, uygulama yolu, hastanın yaşı ve durumu ve tedavi edilen özel bozukluk veya hastalık ile değişen vaka bazında değişiklik gösterecektir. Tedavi yöntemi ayrıca günde bir veya dört alım arasındaki bir rejimde aktif içeriğin uygulanmasını içerebilir.

- 5 Bu tedavi yöntemlerinde mevcut buluşa göre bileşikler tercihen alımdan önce formüle edilir. Aşağıda açıklandığı üzere, uygun farmasötik formülasyonlar iyi bilinen ve kolayca elde edilebilen içerikler kullanılarak bilinen prosedürler ile hazırlanır.

- Mevcut buluşun bileşikleri, Formülün (I) bileşiklerinin veya diğer ilaçların yararlı olabildiği durumların veya hastalıkların tedavisinde, önlenmesinde, kontrolünde, 10 hafifletilmesinde veya riskinin azaltılmasında bir veya daha fazla diğer ilaç ile kombinasyon halinde kullanılabilir, burada ilaçların birlikte kombinasyonu daha güvenlidir veya tek başına bir ilaçtan daha etkilidir. Bu tür kombinasyonların örnekleri, antipsikotik(ler), NMDA reseptör antagonistleri (örneğin memantin), NR2B antagonistleri, asetilkolinesteraz inhibitörleri (örneğin donepezil, galantamin, fizostigmin 15 ve rivastigmin) ve/veya antidepresan nörotransmitter yeniden alım inhibitörleri ile kombinasyon halinde buluşun bileşiklerini içerir. Özel kombinasyonlar, antipsikotikler ile kombinasyon halinde buluşun bileşiklerini veya memantin ve/veya NR2B antagonistleri ile kombinasyon halinde buluşun bileşiklerini içerir.

20 **FARMASÖTİK BİLEŞİMLER**

- Mevcut buluş ayrıca, burada açıklanan bozukluklar gibi mGluR2 reseptörünün modülasyonunun yararlı olduğu hastalıkların önlenmesinde veya tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bileşimler sağlar. Aktif içeriğin tek başına uygulanması da 25 mümkünken, farmasötik bileşim olarak sunulması tercih edilebilir. Bu doğrultuda mevcut buluş ayrıca, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ve aktif içerik olarak, terapötik olarak etkili bir miktarda buluşa göre bir bileşik, özellikle Formüle (I) göre bir bileşik, bir N-oksit, farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir solvatu veya stereokimyasal olarak izomerik bir formu, özellikle, özellikle Formüle (I) göre bir bileşik, 30 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir solvatu veya stereokimyasal olarak izomerik bir formunu içeren farmasötik bir bileşim ile ilgilidir. Taşıyıcı veya seyreltici, bileşimin diğer içerikleri ile uyumlu olma ve alıcıya yönelik zararlı olmama anlamında "kabul edilebilir" olması gereklidir.

Buluşa göre bileşikler, özellikle Formüle (I) göre bileşikler, N-oksitleri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, solvatları ve stereokimyasal olarak izomerik formları, özellikle Formüle (I) göre bileşikler, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, solvatları ve stereokimyasal olarak izomerik formları veya herhangi bir alt grubu veya kombinasyonu uygulama amaçlarına yönelik çeşitli farmasötik formlara formüle edilebilir. Uygun bileşimler olarak sistemik olarak uygulanan ilaçlara yönelik genel olarak kullanılan tüm bileşimler sayılabilir.

Bu buluşun farmasötik bileşimleri, Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences'de (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, bakınız özellikle Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture) açıklananlar gibi yöntemler kullanılarak eczacılık tekniğinde iyi bilinen herhangi bir yöntem ile hazırlanabilir. Bu buluşun farmasötik bileşimlerini hazırlamak üzere, terapötik olarak etkili bir miktarda özel bileşik, isteğe bağlı olarak tuz formunda, aktif içerik olarak farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile derinlemesine karışım halinde kombine edilir, bu taşıyıcı veya seyreltici uygulamaya yönelik istenen preparat formuna bağlı olarak çok çeşitli formları alabilir. Bu farmasötik bileşimler, özellikle oral, topikal, rektal veya perkütanöz uygulamaya yönelik, parenteral enjeksiyon veya inhalasyon yoluyla uygun birim dozaj formunda istenebilir. Örneğin oral dozaj formunda bileşimlerin hazırlanmasında, örneğin süspansiyonlar, şuruplar, eliksirler, emülsiyonlar ve solüsyonlar gibi oral sıvı preparatlar durumunda glikoller, yağlar, alkoller ve benzeri gibi genel farmasötik ortamlardan herhangi biri; veya tozlar, haplar, kapsüller ve tabletler durumunda örneğin nişastalar, şekerler, kaolin, seyrelticiler, yağlayıcılar, bağlayıcılar, dağıtma ajanları ve benzeri gibi katı taşıyıcılar kullanılabilir. Uygulamada kolaylık nedeniyle, oral uygulama tercih edilir ve tabletler ve kapsüller en avantajlı oral dozaj birim formlarını temsil eder, bu durumda katı farmasötik taşıyıcılar kullanılır. Parenteral bileşimlere yönelik taşıyıcı genellikle, diğer içeriklerin örneğin sürfaktanların çözünürlüğe yardımcı olmaları için eklenebilmesine rağmen en azından büyük bir kısmında steril su içerecektir. Örneğin taşıyıcının salin solüsyonu, glukoz solüsyonu veya salin ve glukoz solüsyonu karışımını içerebildiği enjekte edilebilir solüsyonlar hazırlanabilir. Enjekte edilebilir süspansiyonlar hazırlanabilir, bu durumda uygun sıvı taşıyıcılar, süspanse edici ajanlar ve benzeri kullanılabilir. Ayrıca kullanımdan hemen önce sıvı form preparatlarına dönüştürülmesi amaçlanan katı form preparatları dahil edilir. Perkütanöz uygulamaya yönelik uygun bileşimlerde, taşıyıcı isteğe bağlı olarak az oranlarda herhangi bir yapıda uygun katkı maddeleri ile kombine edilen penetrasyon

arttırıcı ajan ve/veya uygun ıslatma ajanı içerir, bu katkı maddeleri cilt üzerinde önemli zararlı etkiler göstermez. Söz konusu katkı maddeleri, cilde uygulamayı kolaylaştırabilir ve/veya istenen bileşimlerin hazırlanmasına yönelik yararlı olabilir. Bu bileşimler, örneğin bir transdermal yama olarak, damla olarak, merhem olarak çeşitli yollarla uygulanabilir.

Dozajın aynı olmasına ve uygulama kolaylığına yönelik birim dozaj formunda yukarıda bahsedilen farmasötik bileşimleri formüle etmek özellikle avantajlıdır. Burada kullanıldığı üzere birim dozaj formu, birim dozajlar olarak uygun fiziksel olarak ayrı birimlere refere eder, her bir birim istenen farmasötik taşıyıcı ile bağlantı halinde istenen terapötik etkiyi üretmek üzere hesaplanan aktif içeriğin önceden belirlenen bir miktarını içerir. Bu tür birim dozajların örnekleri, tabletler (skorlanmış veya kaplanmış tabletler de dahil), kapsüller, piller, toz paketleri, yassı pilüller, fitiller, enjekte edilebilir solüsyonlar veya süspansiyonlar ve benzerleri, çay kaşığı dolusu, servis kaşığı dolusu ve ayrılan çoklu dozlardır.

Buluşa göre bileşikler, oral olarak uygulanabilen bileşikler olduğundan, oral uygulamaya yönelik yardımcı bileşikler içeren farmasötik bileşimler özellikle avantajlıdır.

Farmasötik bileşimler içinde formülün (I) bileşiklerinin çözülebilirliği ve/veya stabilitesini artırmak amacıyla, α -, β - veya γ -siklodekstrinler veya türevleri, özellikle hidroksialkil ile süstitüe siklodekstrinler, örneğin 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin veya sülfobütil- β -siklodekstrin kullanılması avantajlı olabilir. Ayrıca alkoller gibi ko-solventler, farmasötik bileşimlerde buluşa göre bileşiklerin çözülebilirliği ve/veya stabilitesini geliştirebilir.

Uygulamanın tam dozajı ve sıklığı, teknikte uzman kişilerce iyi bilindiği üzere, formülün (I) kullanılan özel bileşiğine, tedavi edilen özel duruma, tedavi edilen durumun ciddiyetine, özel hastanın yaşına, ağırlığına, cinsiyetine, bozukluğun kapsamına ve genel fiziksel durumuna ve bireyin aldığı diğer ilaçlara bağlıdır. İlaveten söz konusu etkili günlük miktarın, tedavi edilen öznenin yanıtına bağlı olarak ve/veya mevcut buluşun bileşiklerini yazan doktorun değerlendirmesine bağlı olarak azaltılabildiği veya artırılabilirdiği açıktır.

Uygulama moduna bağılı olarak farmasötik bileşim, ağırlıkça %0.05 ila 99, tercihen ağırlıkça %0.1 ila 70, daha çok tercihen ağırlıkça %0.1 ila 50 aktif içerik ve ağırlıkça %1 ila 99.95, tercihen ağırlıkça %30 ila 99.9, daha çok tercihen ağırlıkça %50 ila 99.9 farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içerecektir, tüm yüzdeler bileşimin toplam ağırlığına bağılıdır.

Tek bir dozaj formunu oluşturmak üzere taşıyıcı bir materyal ile kombine edilebilen Formülün (I) bir bileşiğinin miktarı, tedavi edilen hastalık, memeli türü ve özel uygulama yoluna bağılı olarak değişecektir. Ancak genel bir kılavuz olarak mevcut buluşun bileşiklerine uygun birim dozlar örneğin 0.1 mg ila yaklaşık 1000 mg arasında aktif bileşik içerebilir. Tercih edilen bir birim doz, 1 mg ila yaklaşık 500 mg arasındadır. Daha çok tercih edilen birim doz, 1 mg ila yaklaşık 300 mg arasındadır. Daha çok tercih edilen birim doz, 1 mg ila yaklaşık 100 mg arasındadır. Bu tür birim dozlar, günde bir kereden fazla, örneğin günde 2, 3, 4,5 veya 6 kez, ancak tercihen günde 1 veya 2 kez uygulanabilir, böylece 70 kg'lık bir yetişkin için toplam dozaj, her uygulama için öznenin kg ağırlığı başına 0.001 ila yaklaşık 15 mg aralığındadır. Tercih edilen bir dozaj, her uygulama için öznenin kg ağırlığı başına 0.01 ila yaklaşık 1.5 mg'dir ve bu tür bir terapi, birkaç hafta veya ay ve bazı durumlarda birkaç yıl uzatılabilir. Ancak belirli herhangi bir hastaya yönelik spesifik doz seviyesinin, alanında uzman kişiler tarafından iyi anlaşıldığı üzere kullanılan spesifik bileşiğin aktivitesi; tedavi edilen kişinin yaşı, vücut ağırlığı, genel sağlığı, cinsiyeti ve diyeti; uygulama süresi ve yolu; atılım oranı; önceden uygulanmış diğer ilaçlar ve terapi verilen özel hastalığın şiddeti de dahil çeşitli faktörlere bağılı olacağı anlaşılabilmektedir.

Tipik dozaj, günde bir kez veya günde birçok kez alınan 1 mg ila yaklaşık 100 mg veya 1 mg ila yaklaşık 300 mg tablet veya günde bir kez alınan ve orantılı olarak daha yüksek aktif bileşen içeriği içeren yavaş salınımlı kapsül veya tablet olabilir. Yavaş salınım etkisi, farklı pH değerlerinde çözünen kapsül materyalleri, ozmotik basınç ile yavaşça salım yapan kapsüller veya kontrollü salımın bilinen diğer herhangi bir yöntemi ile elde edilebilir.

Teknikte uzman kişilerce anlaşılabileceği üzere bazı durumlarda bu aralıklar dışındaki dozajların kullanılması gerekli olabilir. Ayrıca klinisyen veya uzman doktorun, hastanın yanıtı ile bağılantılı olarak terapiyi nasıl ve ne zaman başlatacağını, keseceğini, ayarlayacağını veya sonlandıracağını bileceği bilinmelidir.

Halihazırda bahsedildiği üzere buluş aynı zamanda, Formülün (I) bileşiklerinin veya diğer ilaçların kullanılabildiği hastalıkların veya durumların tedavisinde, önlenmesinde, kontrol edilmesinde, iyileştirilmesinde veya riskinin azaltılmasında kullanılmaya yönelik veya bir ilaç olarak kullanıma yönelik bir veya birkaç diğer ilacı ve buluşa göre bileşikleri içeren farmasötik bir bileşim ile ilgilidir. Bu tür bir bileşimin, bir ilacın üretiminde kullanımı ve bu tür bir bileşimin, Formülün (I) bileşiklerinin veya diğer ilaçların kullanılabildiği hastalıkların veya durumların tedavisinde, önlenmesinde, kontrol edilmesinde, iyileştirilmesinde veya riskinin azaltılmasında bir ilacın üretime yönelik kullanımı da öngörülür. Mevcut buluş aynı zamanda, mevcut buluşa göre bir bileşiğin ve antipsikotikler; NMDA reseptör antagonistleri (örneğin memantin); NR2B antagonistleri; asetilkolinesteraz inhibitörleri (örneğin, donepezil, galantamin, fisostigmin ve rivastigmin) ve/veya antidepresan nörotransmitter yeniden alım inhibitörleri grubundan seçilen ek bir ilacın kombinasyonu ile ilgilidir. Mevcut buluş özellikle aynı zamanda, mevcut buluşa göre bir bileşik ve antipsikotik(ler) kombinasyonu veya mevcut buluşa göre bir bileşik ve memantin ve/veya NR2B antagonisti kombinasyonu ile ilgilidir. Mevcut buluş aynı zamanda, bir ilaç olarak kullanıma yönelik bu tür bir kombinasyon ile ilgilidir. Mevcut buluş aynı zamanda insan da dahil bir memelideki bir durumun tedavisinde veya önlenmesinde eş zamanlı, ayrı veya sıralı kullanıma yönelik kombine bir preparat olarak (a) mevcut buluşa göre bir bileşik, bir N-oksidi, farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatu, özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya solvatu ve (b) antipsikotikler, NMDA reseptör antagonistleri (örneğin, memantin), NR2B antagonistleri, asetilkolinesteraz inhibitörleri ve/veya antidepresan nörotransmitter yeniden alım inhibitöründen(inhibitörlerinden) seçilen ek bir bileşeni içeren bir ürün ile ilgilidir, bu tedavi veya önleme, mGluR2 allosterik modülatörleri, özellikle negatif mGluR2 allosterik modülatörlerinin nöromodülatör etkisinden etkilenir veya bununla kolaylaştırılır. Daha belirgin olarak ek bileşen (b), antipsikotik(ler) veya memantin ve/veya NR2B antagonistinden seçilir. Bu tür bir kombinasyon veya ürünün farklı ilaçları, farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar veya seyrelticiler ile birlikte tek bir preparatta kombine edilebilir veya bunlardan her biri, farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar veya seyrelticiler ile birlikte ayrı bir preparatta bulunabilir.

Aşağıdaki örnekler, mevcut buluş kapsamını sınırlandırmamak üzere göstermeyi amaçlar.

KİMYA

Bu buluşun bileşiklerinin hazırlanışına yönelik birkaç yöntem, aşağıdaki Örneklerde gösterilir. Aksi belirtilmedikçe tüm başlangıç materyalleri, ticari tedarikçilerden elde edilmiştir ve saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır.

Bundan sonra "BEH", köprülü etilsiloksan/silika hibrid anlamına gelir; "Boc" veya "BOC", *tert*-Bütiloksikarbonil anlamına gelir; "Cl", kimyasal iyonizasyon anlamına gelir; "CSH", yüklü yüzey hibrit anlamına gelir; "DAD" diyot-dizini dedektörü anlamına gelir; "THF", tetrahidrofuran anlamına gelir; "Et₃N", trietilamin anlamına gelir; "DIPE", diizopropileter anlamına gelir; "DMAP", 4-(dimetilamino)piridin anlamına gelir, "DMF", *N,N*-dimetilformamid anlamına gelir; "dppf", 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen anlamına gelir; "Et₂O", dietileter anlamına gelir; "EtOAc", etil asetat anlamına gelir; "EDCI.HCl", *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilkarbodiimid hidroklorid anlamına gelir, "DCM", diklorometan anlamına gelir; "DMSO", dimetilsülfoksit anlamına gelir; "DIPEA", diizopropiletilamin anlamına gelir, "L", litre anlamına gelir; "LRMS", düşük çözünürlüklü kütle spektrometresi/spektrumlar anlamına gelir; "HATU", 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronyum hekzaflorofosfat anlamına gelir; "HBTU", *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronyum hekzaflorofosfat anlamına gelir, "HPLC", yüksek performanslı sıvı kromatografisi anlamına gelir; "HRMS", yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi/spektrumlar anlamına gelir; "mL" veya "ml", mililitre anlamına gelir; "NH₄Ac", amonyum asetat anlamına gelir; "EtOH", etanol anlamına gelir; "ES", elektrosprey anlamına gelir; "iPrOH", izopropanol anlamına gelir; "iPrNH₂", izopropilamin anlamına gelir; "MeOH", metanol anlamına gelir; "MSD", Kütle Selektif Dedektör anlamına gelir; "PyBOP®", (benzotriazol-1-iloksi)tripirrolidino-fosfonyum hekzaflorofosfatın is kayıtlı Merck KGaA markası olduğu anlamına gelir, "Xantphos", 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksantan anlamına gelir, "Pd₂(dba)₃", tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) anlamına gelir, "eq", eşdeğer(ler) anlamına gelir; "RP", Ters Faz anlamına gelir; "rt" veya "RT", oda sıcaklığı anlamına gelir; "M.p.", erime noktası anlamına gelir; "min", dakika anlamına gelir; "h", saat(ler) anlamına gelir; "s", saniye(ler) anlamına gelir; "TOF", uçuş zamanı anlamına gelir; "QTOF", Kuadrupol-Uçuş Zamanı anlamına gelir; "sat.", doymuş anlamına gelir; "SFC", süperkritik akışkan kromatografisi anlamına gelir; "sol.", solüsyon anlamına gelir; "SQD", Tek Kuadrupol

Dedektör anlamına gelir; "UPLC", Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi anlamına gelir.

5 Mikrodalga destekli reaksiyonlar, tek modlu reaktörde: Initiator™ Sixty EXP mikrodalga reaktörü (Biotage AB) veya çok modlu bir reaktörde: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.) gerçekleştirilmiştir.

10 İnce katman kromatografisi (TLC), reaktif ayarında solventler kullanılarak silika jel 60 F254 plakalarında (Merck) gerçekleştirilmiştir. Açık kolon kromatografisi, standart teknikler kullanılarak silika jel üzerinde gerçekleştirilmiştir, partikül boyutu 60 Å, meş = 230-400 (Merck). Otomatik flaş kolon kromatografisi, farklı flaş sistemleri üzerinde düzensiz silika jel (normal faz tek kullanımlık flaş kolonlar) üzerinde farklı sağlayıcılardan bağlanmaya hazır kartuşlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

15 Nükleer Manyetik Rezonans (NMR): Birkaç bileşik için ¹H NMR spektrumları, standart puls dizileri olan sırasıyla 400 MHz ve 500 MHz'de çalışan Bruker Avance III, Bruker DPX-400 veya Bruker AV-500 spektrometresinde kaydedilmiştir. Kimyasal kaymalar (δ), iç standart olarak kullanılan tetrametilsilandan (TMS) düşük alanda milyonda bir parça (ppm) cinsinden bildirilir.

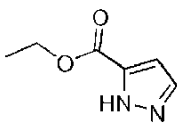
20 Bileşiklere yönelik stereokimyasal konfigürasyon, "R" veya "S" olarak gösterilmiştir; bazı bileşiklere yönelik stereokimyasal konfigürasyon, bileşiğin kendisinin tek bir stereoisomer olarak izole edilmesine rağmen mutlak stereokimya belirtilmediğinde ve enantiyomerik olarak saf olduğunda "*"R" veya "*"S" olarak gösterilmiştir.

25

Ara ürün bileşiklerinin sentezi

Ara ürün 1 (I-1)

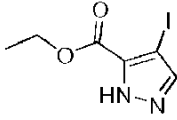
30 **Etil 1H-pirazol-5-karboksilat (I-1)**



Sülfürik asit (10 mL, 187.6 mmol), EtOH (20 mL) içinde bir 1-H-pirazol-3-karboksilik asit (1.93 g, 17.22 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım 15 saat boyunca 90°C'de karıştırılmıştır. Akabinde, oda sıcaklığına soğutulmuştur ve solventler *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Kalıntı, suyun içine dökülmüştür ve solüsyon K₂CO₃ ile
 5 bazikleştirilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve solvent, tekrar saflaştırılmadan sonraki adımda kullanılan beyaz bir katı (2.28 g, %93 saflık, %94) olarak ara ürün bileşiği **I-1**'i sağlamak üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

10 Ara ürün 2 (I-2)

Etil 4-iyodo-1H-pirazol-5-karboksilat (I-2)

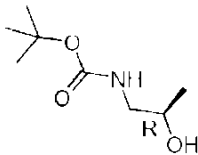


15

Ara ürün **I-1** (100 g, 0.68 mol), *N*-iyodosüksinimid (213.5 g, 0.95 mol), DCM (2 L) içinde çözünmüştür. Karışım, 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, bir Na₂S₂O₃ doymuş solüsyonu ve bir Na₂CO₃ doymuş solüsyonu ile muamele edilmiştir ve DCM ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir
 20 ve solvent, beyaz bir katı (160 g, %85) olarak ara ürün bileşiği **I-2** sağlamak üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

Ara ürün 3 (I-3)

25 *tert*-Bütil *N*-[(2*R*)-2-hidroksipropil]karbamat (I-3)



DCM (50 mL) içinde Di-*tert*-bütil dikarbonat (58.1 g, 266.3 mmol), 0°C'de nitrojen
 30 altında DCM (50 mL) içinde karıştırılmış bir (*R*)-(-)-1-amino-2-propanol solüsyonuna eklenmiştir. Karışım 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım,

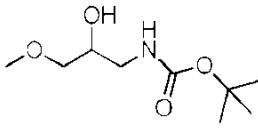
soğutulmuş su ile seyreltilmiştir ve DCM ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solvent, renksiz bir yağ (47 g, nicel) olarak ara ürün bileşiği **I-3** sağlamak üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ürün sonraki adımda daha fazla saflaştırma olmadan kullanılmıştır.

5

Ara ürün 4 (I-4)

tert-Bütil *N*-(2-hidroksi-3-metoksi-propil)karbamat (I-4)

10



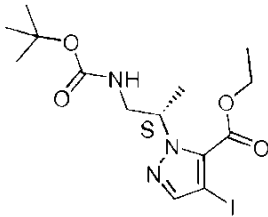
Ara ürün **I-4**, **I-3**'e yönelik açıklanan benzer bir yaklaşım takip edilerek sentezlenmiştir. 1-amino-3-metoksi-2-propanol (2.3 g, 21.9 mmol) ile başlanarak ve bir saflaştırma adımı (flaş kolon kromatografisi (silika; DCM içinde MeOH 0/100 ila 5/95)) dahil edilerek **I-4** (3.1 g, %69), elde edilmiştir.

15

Ara ürün 5 (I-5)

20

Etil 2-[(1*S*)-2-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-1-metil-etil]-4-iyodo-pirazol-3-karboksilat (I-5)



25

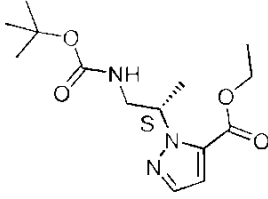
Di-*tert*-bütil azodikarboksilat (4.67 g, 20.3 mmol), nitrojen altında THF (56 mL) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-2** (3 g, 11.28 mmol), ara ürün **I-3** (4.44 g, 22.55 mmol) ve trifenilfosfin (5.32 g, 20.3 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, 5 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Solvent, *vakum ile* buharlaştırılmıştır ve ham ürün, DIPE ile tritüre edilmiştir. Katı ürün filtrelenmiştir ve filtrat, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; Heptan 0/100 ila 30/70 içinde EtOAc) ile

saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, renksiz bir yağ (4.9 g, %91 saflık, %93) olarak ara ürün bileşiği **I-5** vermek üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

Ara ürün 6 (I-6)

5

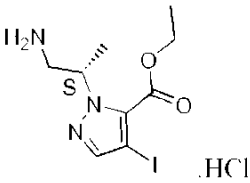
Etil 2-[(1S)-2-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-1-metil-etil]pirazol-3-karboksilat (I-6)



- 10 Ara ürün bileşiği **I-6**, ara ürün **I-5**'e yönelik açıklanan benzer bir yaklaşım takip edilerek sentezlenmiştir. Ara ürün **I-1** (25.82 g, 184.25 mmol) ve ara ürün **I-3** (47.16 g, 239.5 mmol) ile başlanarak, ara ürün bileşiği **I-6**, sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan sarı bir yağ (123 g, nicel) olarak elde edilmiştir.

15 Ara ürün 7 (I-7)

Etil 2-[(1S)-2-amino-1-metil-etil]-4-iyodo-pirazol-3-karboksilat. Hidroklorid tuzu (I-7)



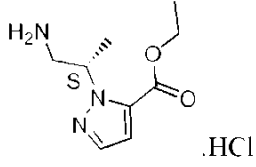
20

- 1,4-dioksan (10 mL, 40 mmol) içindeki bir HCl 4M solüsyonu, asetonitril (20 mL) içinde bir ara ürün **I-5** (4.2 g, 9.63 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım 2 saat boyunca 80°C'de karıştırılmıştır. Solvent, ara ürün bileşiği **I-7** (3.5 g, %97) sağlamak üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

25

Ara ürün 8 (I-8)

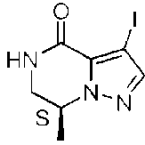
Etil 2-[(1S)-2-amino-1-metil-etil]pirazol-3-karboksilat. Hidroklorid tuzu (I-8)



- 5 Ara ürün bileşiği **I-8**, ara ürün **I-7**'ye yönelik açıklanan benzer bir yaklaşım takip edilerek sentezlenmiştir. Ara ürün **I-6** (54.79 g, 184.25 mmol) ve 1,4-dioksan (415 mL, 1.66 mol) içindeki bir HCl 4M solüsyonu ile başlanarak, ara ürün bileşiği **I-8**, sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan beyaz bir katı (32.5 g, %82 saflık, %75) olarak elde edilmiştir.

10 Ara ürün 9 (I-9)

(7S)-3-İyodo-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-on (I-9)

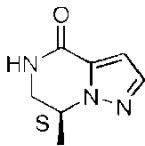


15

- HCl tuzu (180 g, 350.4 mmol) olarak ara ürün **I-7**, doymuş bir NaHCO₃ (2 L) solüsyonu içinde çözünmüştür. Karışım 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, su ile seyreltilmiştir ve DCM ile özütlenmiştir. Organik katmanlar, ayrılmıştır kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum ile* buharlaştırılmıştır.
- 20 Akabinde kalıntı, ara ürün bileşiği **I-9** (92 g, %90) vermek üzere *tert*-bütıl metil eter ile yıkanmıştır.

Ara ürün 10 (I-10)

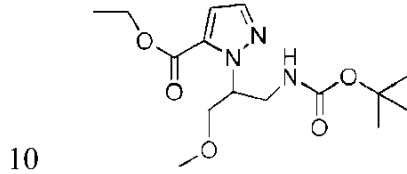
25 (7S)-7-Metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-on (I-10)



Ara ürün bileşiği **I-10**, ara ürün **I-9**'a yönelik açıklanan benzer bir yaklaşım takip edilerek sentezlenmiştir. Ara ürün **I-8** (32.5 g, 139.1 mmol) ile başlanarak, ara ürün bileşiği **I-10**, bir katı (14.8 g, %70) olarak elde edilmiştir.

5 Ara ürün 11 (I-11)

Etil 2-[1-[(*tert*-bütoksikarbonilamino)metil]-2-metoksi-etil]pirazol-3-karboksilat (I-11)

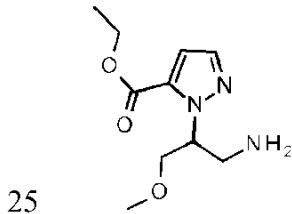


Di-*tert*-bütül azodikarboksilat (7.30 g, 31.68 mmol), 0°C'de nitrojen altında THF (80 mL) içinde karıştırılmış bir **I-1** (1.78 g, 12.671 mmol), ara ürün **I-4** (3.12 g, 15.21 mmol) ve trifenilfosfin (8.31 g, 31.68 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Solvent buharlaştırılmıştır ve kalıntı, DIPE ile muamale edilmiştir, katı filtrelenmiştir ve filtrat, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; heptan 0/100 ila 50/50 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, ara ürün bileşiği **I-11** (4 g, %96) vermek üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

20

Ara ürün 12 (I-12)

Etil 2-[1-(aminometil)-2-metoksi-etil]pirazol-3-karboksilat (I-12)



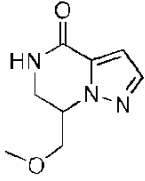
HCl (dioksan içinde 4 M, 15.3 mL, 61.1 mmol), MeCN (55.3 mL) içinde bir **I-11** (4 g, 12.22 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, 1 saat boyunca oda sıcaklığında

karıştırılmıştır. Karışım, tekrar saflaştırılmadan kullanılan ara ürün bileşiği **I-12** (2.77 g) vermek üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

Ara ürün 13 (I-13)

5

7-(Metoksimetil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-on I-13

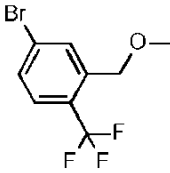


- 10 NaHCO_3 (doymuş aköz solüsyon, 40 mL), MeOH (14.205 mL) içinde bir ara ürün **I-12** (2.77 g, 12.189 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, su ile seyreltilmiştir ve DCM, EtOAc ve THF/EtOAc 1:1 ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solventler, tekrar saflaştırılmadan kullanılan ara ürün bileşiği **I-13** (1.92 g) sağlamak üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

Ara ürün 14 (I-14)

4-Bromo-2-(metoksimetil)-1-(triflorometil)benzen (I-14)

20



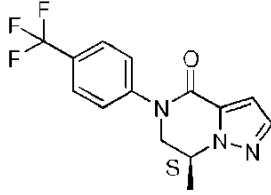
- NaH (mineral yağları içinde %60 dispersiyon, 368 mg, 9.20 mmol), 0°C'de THF (30.6 mL) içinde bir 5-bromo-2-(triflorometil)-benzenmetanol (1.96 g, 7.666 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve karışım, 0°C'de 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. Akabinde metil iyodid (573 µL, 9.2 2799mmol) eklenmiştir ve karışım, 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Akabinde ilave metil iyodid (95 µL, 1.5 mmol) eklenmiştir ve karışım, 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışım, su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, doymuş NaCl solüsyonu ile

yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve tekrar saflaştırılmadan kullanılan ara ürün bileşiği **I-14** (2.06 g) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

Ara ürün 15 (I-15)

5

(7S)-7-Metil-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-on (I-15)



- 10 Toluen (150 mL) içinde bir ara ürün **I-14** (5 g, 33.01 mmol), bakır(I) iyodid (3.78 g, 19.85 mmol) ve K_2CO_3 (9.14 g, 66.15 mmol) karışımı, birkaç dakika boyunca nitrojen ile yıkanmıştır. Akabinde, 4-bromobenzotriflorid (9.3 mL, 66.1 mmol) ve *N,N*-dimetiletilendiamin (2.1 mL, 19.8 mmol) eklenmiştir. Karışım, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında nitrojen altında karıştırılmıştır ve akabinde 16 saat boyunca 100°C'de
- 15 karıştırılmıştır. Akabinde DMF (20 mL) eklenmiştir ve karışım, 8 saat boyunca 100°C'de karıştırılmıştır. Akabinde su, konsantre bir amonyak solüsyonu ve DCM eklenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 0/100 ila 50/50 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, soluk
- 20 sarı bir yağ (9.6 g, %98) olarak ara ürün bileşiği **I-15** vermek üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

Ara ürün **I-15**'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedürde aşağıdaki ara ürünler sentezlenmiştir:

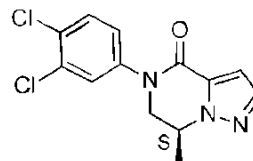
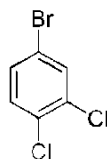
25

Başlangıç
Materyali

Reaktif

Ara Ürün

I-10



**Başlangıç
Materyali**

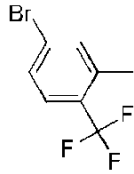
Reaktif

Ara Ürün

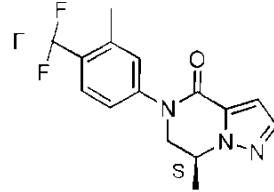
(solvent: toluen/DMF)

I-16

I-10

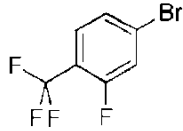


(solvent: toluen)

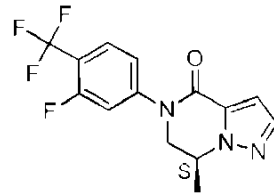


I-17

I-10

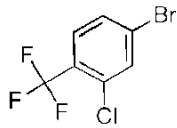


(solvent: toluen/DMF)

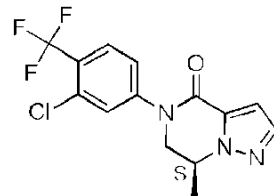


I-18

I-10

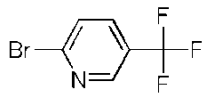


(solvent: toluen)

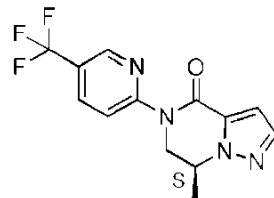


I-19

I-10

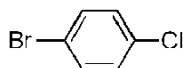


(solvent: toluen)



I-20 (*)

I-10

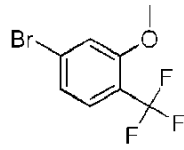


**Başlangıç
Materyali**

Reaktif

Ara Ürün

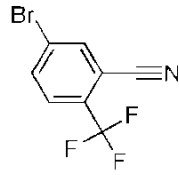
I-10



(solvent: toluen)

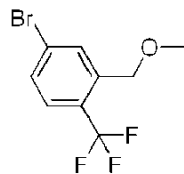
(solvent: toluen/DMF)

I-10



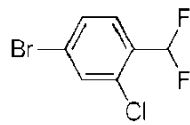
(solvent: toluen)

I-10

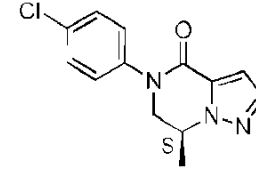


(solvent: toluen)

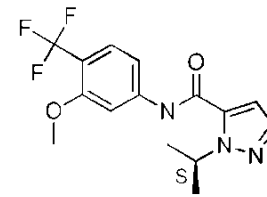
I-10



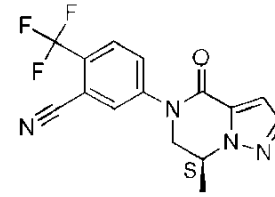
(solvent: toluen)



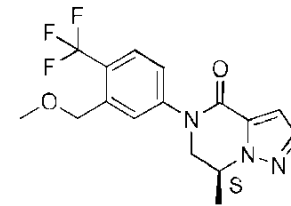
I-21



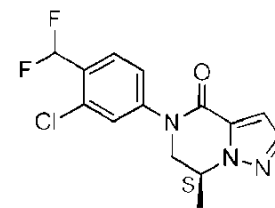
I-22 ()**



I-23



I-24



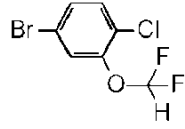
I-25

**Başlangıç
Materyali**

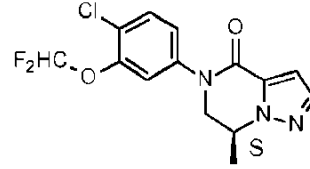
Reaktif

Ara Ürün

I-10

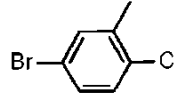


(solvent: toluen)

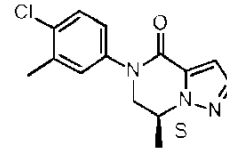


I-26

I-10

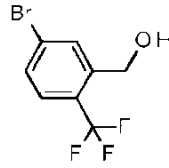


(solvent: toluen)

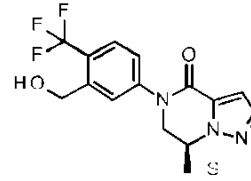


I-27

I-10

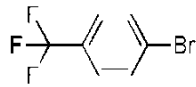


(solvent: toluen)

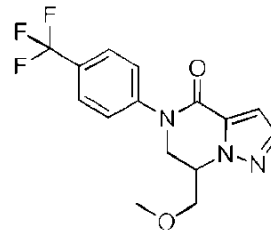


I-28

I-13

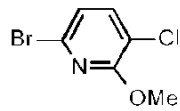


(solvent: toluen)

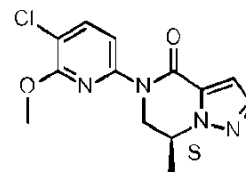


I-29

I-10



(solvent: toluen)



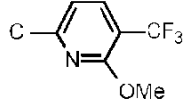
I-30

**Başlangıç
Materyali**

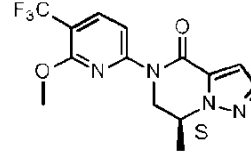
Reaktif

Ara Ürün

I-10I

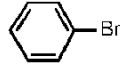


(solvent: toluen)

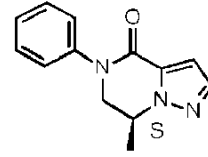


I-31

I-10

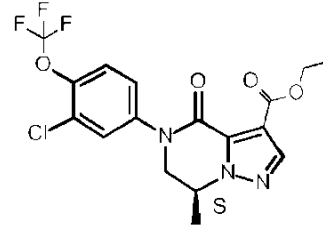
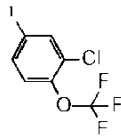


(solvent: toluen/DMF)



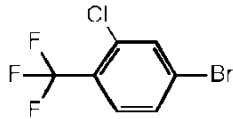
I-32

I-56

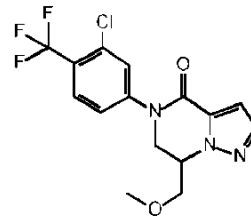


I-94

I-13



(solvent: toluen)



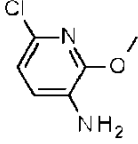
I-98

(*) Ara ürün **I-20** aynı zamanda reaktif olarak 2-kloro-5-(triflorometil)piridin kullanılarak **I-34**'e yönelik aşağıda açıklanan prosedüre göre yapılmıştır.

(**) Ara ürün **I-22** aynı zamanda **I-34**'e yönelik aşağıda açıklanan prosedüre göre yapılmıştır.

Ara ürün 33 (I-33)**6-Kloro-2-metoksi-piridin-3-amin (I-33)**

5

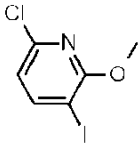


Sodyum metoksit (MeOH içinde ağırlıkça %25, 3.7 mL, 64.8 mmol), 1,4-dioksan (30 mL) içinde karıştırılmış bir 3-amino-2,6-dikloropiridin (3 g, 18.4 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, mikrodalga ışınlama altında 20 dakika boyunca 140°C'de karıştırılmıştır. Karışım, doymuş bir NH₄Cl ve su solüsyonu ile muamale edilmiştir ve 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Akabinde karışım, Et₂O ile özütlenmiştir, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve solventler, sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan kahverengi bir katı olarak ara ürün bileşiği **I-33** (3.09 g, nicel) vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

15

Ara ürün 34 (I-34)**6-Kloro-3-iyodo-2-metoksi-piridin (I-34)**

20

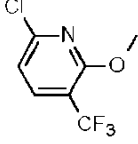


MeCN (600 mL) içinde bir bakır(I) iyodid (7.86 g, 41.3 mmol) ve *tert*-bütil nitrite (48 mL, 41.3 mmol) süspansiyonuna MeCN (600 mL) içinde ara ürün **I-33** 5 dakika boyunca 0°C'de yavaşça eklenmiştir. Karışım, 1 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır. Akabinde bu, 1 saat boyunca 65°C'de karıştırılmıştır. Ham ürün, celite® üzerinde filtrelenmiştir. Karışım, su ile seyreltilmiştir ve Et₂O ile özütlenmiştir. Organik faz ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve solventler, sonraki reaksiyon adımımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan kahverengi bir yağ olarak ara ürün bileşiği **I-34** (7.96 g, %71) vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

30

Ara ürün 35 (I-35)

6-Kloro-2-metoksi-3-(triflorometil)piridin (I-35)



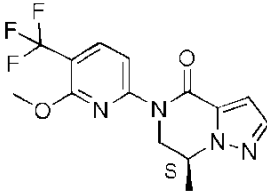
5

Bakır(I) iyodid (8.44 g, 44.3 mmol), DMF (60 mL) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-34** (7.96 g, 29.53 mmol) ve metil florosülfonildifloroasetat (8.6 mL, 67.9 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Karışım 16 saat boyunca 100°C'de karıştırılmıştır. Ham ürün, celite® ile filtrelenmiştir. Karışım, Et₂O ile seyreltilmiştir ve doymuş NH₄Cl solüsyonu ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve solventler, ara ürün bileşiği **I-35** (8.92 g, %55 saf, %78) sağlamak üzere dikkatli bir şekilde (ısıtmadan) *vakum ile* konsantre edilmiştir.

15

Ara ürün 36 (I-36)

(7S)-5-[6-Metoksi-5-(triflorometil)-2-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-on (I-36)



20

Pd(PPh₃)₄ (4.39 g, 3.798 mmol), kapatılmış bir tüp içinde ve nitrojen altında 1,4-dioksan (140 mL) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-10** (5.74 g, 37.98 mmol), ara ürün **I-35** (14.88 g, 37.98 mmol), Xantphos (4.40 g, 7.60 mmol), Cs₂CO₃ (24.75 g, 75.958 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, 16 saat boyunca 100°C'de karıştırılmıştır.

Karışım, diyatometik toprak pedi ile filtrelenmiştir ve DCM ile yıkanmıştır. Organik katman, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika, DCM 0/100 ila 50/50 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Elde edilen ürün, flaş kolon kromatografisi (silika, DCM 0/100 ila 20/80) içinde EtOAc) ile tekrar saflaştırılmıştır. İstenen fraksiyonlar

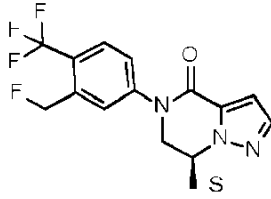
25

toplanmıştır, oda sıcaklığında başlama üzerine katılaşan kahverengi bir yağ olarak ara ürün bileşiği **I-36** (5.52 g, %44) vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

Ara ürün 37 (I-37)

5

(7S)-5-[3-(florometil)-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-on (I-37)



10

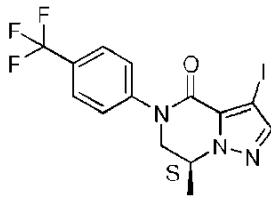
Bis(2-metoksietil)amino-sulfur triflorid (4.85 mL, 26.33 mmol), 0°C'de ve nitrojen altında DCM (30 mL) içinde karıştırılan bir ara ürün **I-28** (1.71 g, 5.26 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 17 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Akabinde bu, doymuş NaHCO₃ solüsyonu ile 0°C'de muame edilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 0/100 ila 30/70 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenen fraksiyonlar toplanmıştır, oda sıcaklığında başlama üzerine katılaşan renksiz bir yağ olarak ara ürün bileşiği **I-37** (1.1 g, %64) vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

20

Ara ürün 38 (I-38)

3-İyodo-7S-metil-5-(4-triflorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-on (I-38)

25



İyodin (11.55 g, 45.5 mmol), MeCN (350 mL) içinde bir ara ürün **I-15** (19.2 g, 65.0 mmol) ve amonyum seryum(IV) nitrat (24.95 g, 45.5 mmol) solüsyonuna eklenmiştir.

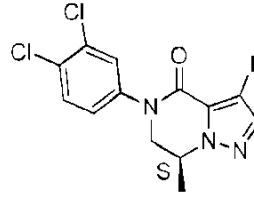
Karışım 1 saat boyunca 70°C'de karıştırılmıştır. Akabinde, karışım, EtOAc ile seyreltilmiştir ve doymuş bir Na₂S₂O₃ ve tuzlu su solüsyonu ile yıkanmıştır. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Kalıntı, DIPE ile çöktürülmüştür ve akabinde kısa kolon kromatografisi (silika, DCM) ile akabinde flaş kolon kromatografisi (silika; heptan 50/50 ile 100/0 içinde DCM) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, bir katı (24.8 g, %90) olarak ara ürün bileşiği **I-38** vermek üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

Ara ürün **I-38**'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedürde aşağıdaki ara ürünler sentezlenmiştir:

Başlangıç Materyali

Elde edilen ara ürün

I-16

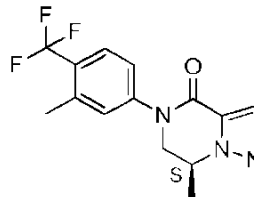


I-39

Başlangıç Materyali

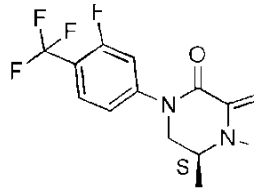
Elde edilen ara ürün

I-17



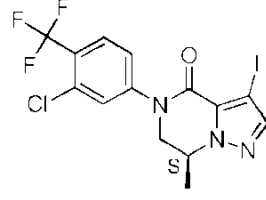
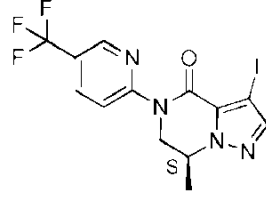
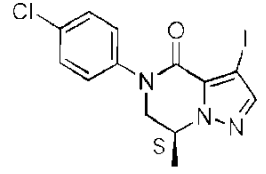
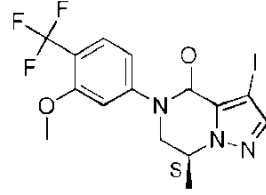
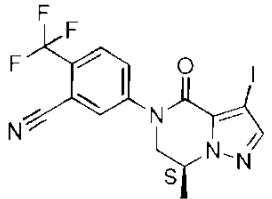
I-40

I-18



I-41

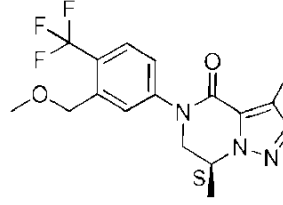
I-19

Başlangıç Materyali**Elde edilen ara ürün****I-42****I-20****I-43****I-21****I-44****I-22****I-45****Başlangıç Materyali****Elde edilen ara ürün****I-23****I-46**

Başlangıç Materyali

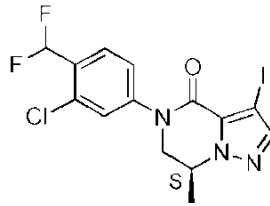
Elde edilen ara ürün

I-24



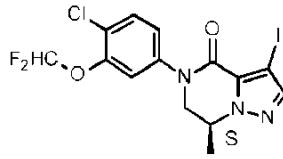
I-47

I-25



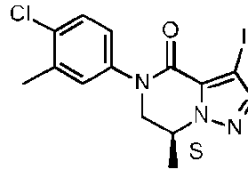
I-48

I-26



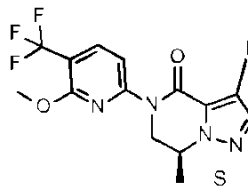
I-49

I-27



I-50

I-31

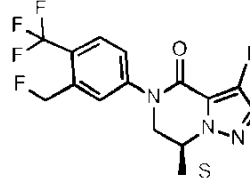


I-51

Başlangıç Materyali

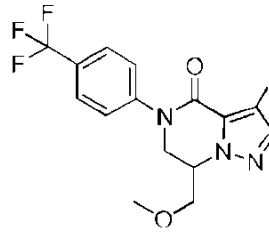
Elde edilen ara ürün

I-37



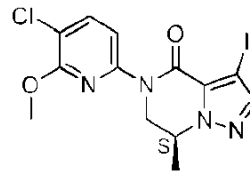
I-52

I-29



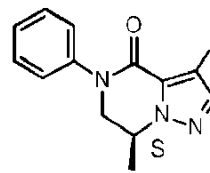
I-53

I-30



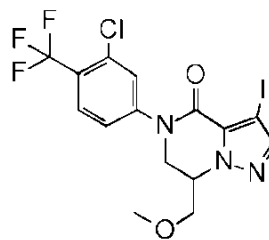
I-54

I-32



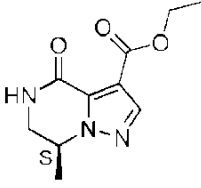
I-55

I-98



Başlangıç Materyali**Elde edilen ara ürün****I-99****Ara ürün 56 (I-56)****Etil (7S)-7-metil-4-okso-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksilat (I-56)**

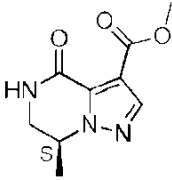
5



Et₃N (12 mL, 86.62 mmol), 18 saat boyunca 95°C'de CO atmosferi (6 atm) altında EtOH (30 mL) ve 1,4-dioksan (30 mL) içinde bir ara ürün **I-9** (8 g, 28.87 mmol), Pd(OAc)₂ (129 mg, 0.577 mmol) ve dppf (640 mg, 1.155 mmol) karışımına eklenmiştir. Karışım, doymuş NaHCO₃ ile seyreltilmiştir ve EtOAc eklenmiştir. Aköz faz, EtOAc ve DCM/MeOH 9/1 ile özütlenmiştir. Kombine edilen organikler kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 5/100 ila 70/30 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve bej bir katı olarak ara ürün bileşiği **I-56** (5 g, %74) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

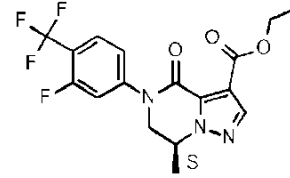
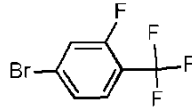
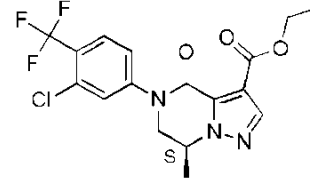
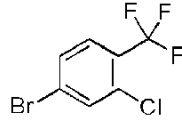
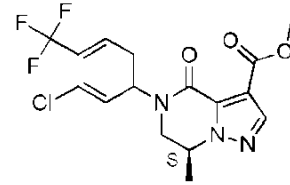
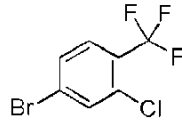
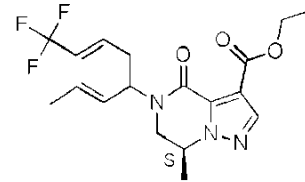
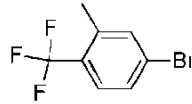
Ara ürün 56'(I-56')

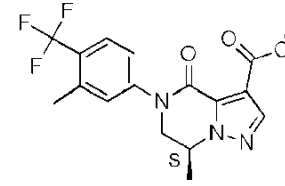
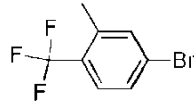
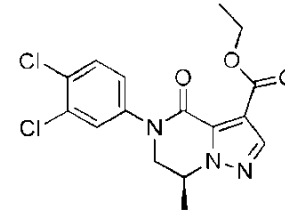
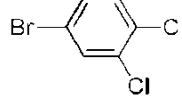
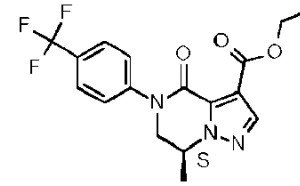
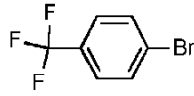
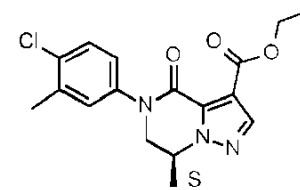
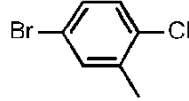
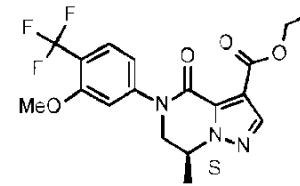
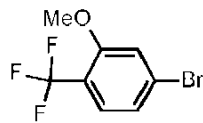
20

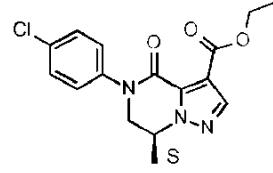
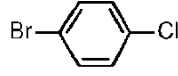
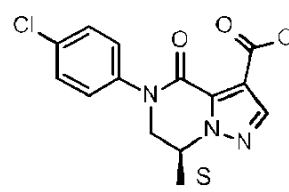
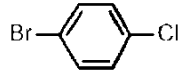


Ara ürün 56', **I-9** ile başlanarak ve katalizör olarak Pd(dppf)Cl₂ ve solvent olarak DMF kullanılarak **I-56'**ya yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek sentezlenmiştir. Reaksiyonun gerçekleştirilmesinden sonra reaksiyon karışımı, diatomik toprak ile filtrelenmiştir, solventler konsantre edilmiştir ve ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; petrol eter 1/10 ila 1/0 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

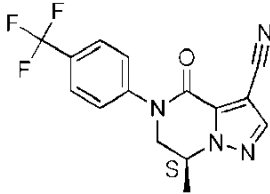
Ara ürün I-15'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedürde aşağıdaki ara ürünler sentezlenmiştir:

Başlangıç Materyali**Reaktif****Ara Ürün****I-56****I-57****I-56****I-58****I-56'****I-58'****I-56****I-59****I-56'**

Başlangıç Materyali**Reaktif****Ara Ürün****I-56****I-59'****I-56****I-60****I-56****I-61****I-56****I-62****I-56****I-63**

Başlangıç Materyali**Reaktif****Ara Ürün****I-64****I-56'****I-64'****Ara ürün 65 (I-65)**

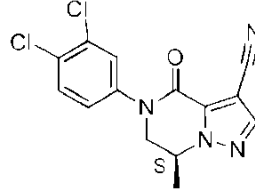
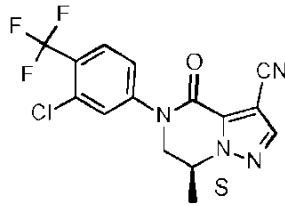
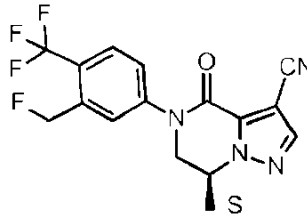
5 **(7S)-7-Metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazin-3-karbonitril (I-65)**



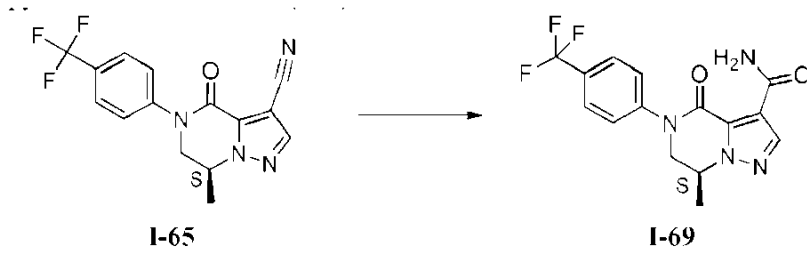
10 DMF (14.7 mL) içinde bir ara ürün **I-35** (1.6 g, 3.80 mmol), çinko siyanid (579 mg, 4.94 mmol) ve PdCl₂(dppf) (139 mg, 0.19 mmol) karışımı, 16 saat boyunca 150°C'de karıştırılmıştır. Ham ürün, bir diatomik toprak pedi ile filtrelenmiştir ve solvent, *vakum* ile buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, ara ürün bileşiği **I-65** (1.21 g, %99) vermek üzere *vakum* ile buharlaştırılmıştır.

15

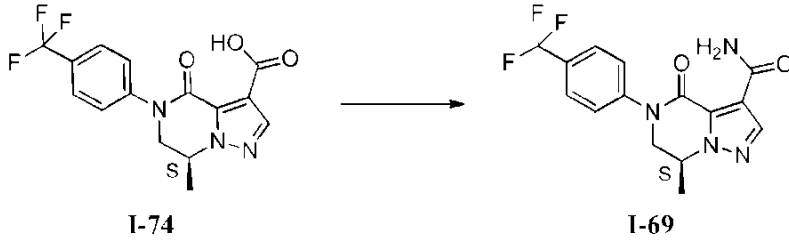
Ara ürün **I-65**'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki ara ürün sentezlenmiştir:

Başlangıç Materyali**Ara Ürün****I-39****I-66****I-42****I-67****I-52****I-68****Ara ürün 69 (I-69)**

5 **(7S)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]razine-3-karboksamid (I-69)**



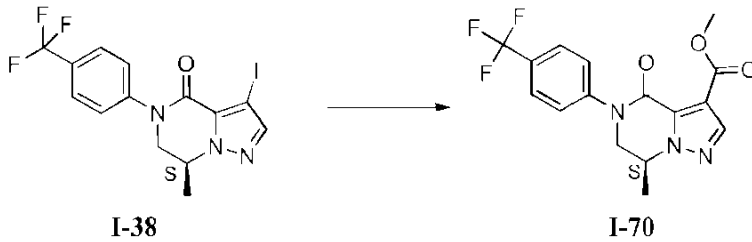
Prosedür A) : Konsantre edilmiş sülfürik asit (2.3 mL) içinde bir ara ürün **I-65** (468 mg, 1.461 mmol) karışımı, 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, buzun üzerine dökülmüştür ve akabinde aköz bir NH_4OH solüsyonu ile dikkatli bir şekilde bazikleştirilmiştir. Karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solventler, beyaz bir katı olarak ara ürün bileşiği **I-69** (488 mg, %99) elde etmek üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.



Prosedür B): HBTU (285 mg, 0.752 mmol), DMF (5 mL) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-74** (170 mg, 0.501 mmol), NH_4Cl (53 mg, 1.002 mmol) ve DIPEA (0.248 mL, 1.503 mmol) solüsyonuna parçalar halinde eklenmiştir. Karışım, 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, doymuş bir NaHCO_3 solüsyonuna dökülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, %75 H_2O (25mM NH_4HCO_3) - %25 MeCN-MeOH'den %0 H_2O (25 mM NH_4HCO_3) - %100 MeCN-MeOH'ye ters faz ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, beyaz bir katı olarak ara ürün bileşiği **I-69** (145 mg, %86) vermek üzere DIPE ile tritüre edilmiştir.

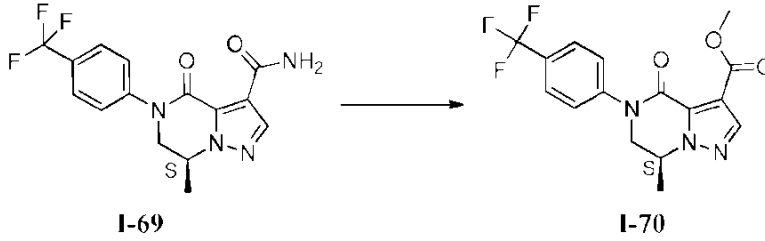
Ara ürün 70 (**I-70**)

Metil (7S)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazin-3-karboksilat (I-70**)**



Prosedür A) : MeOH (15 mL) ve 1,4-dioksan (15 mL) içinde bir ara ürün **I-38** (1.5 g, 3.56 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 0.071 mmol), dppf (78 mg, 0.142 mmol) ve Et₃N (1.48 mL, 10.68 mmol) karışımı, 18 saat boyunca 95°C'de CO atmosferi (6 atm) altında karıştırılmıştır. Karışım, doymuş NaHCO₃ ile seyreltilmiştir ve EtOAc eklenmiştir. Aköz faz, birden fazla kere özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (x2), tuzlu su (x2) ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve vakum ile buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; Heptan 0/100 ila 70/30 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve bej bir katı olarak ara ürün bileşiği **I-70** (1.23 g, %95) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

10



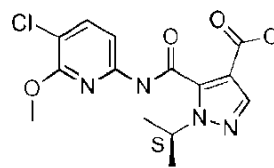
Prosedür B): MeOH (9.3 mL) içinde bir ara ürün **I-69** (780 mg, 2.31 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında *N,N*-dimetilformamid dimetil asetal (0.92 mL, 6.92 mmol) eklenmiştir. Karışım 24 saat boyunca 45°C'de karıştırılmıştır. Karışım, doymuş NH₄Cl ile seyreltilmiştir ve DCM ile özütlenmiştir. Organik katman kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak ara ürün **I-70** (795 mg, %97) elde etmek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

Ara ürün **I-70**'e yönelik açıklanan prosedür A) ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki ara ürünler sentezlenmiştir:

Başlangıç Materyali

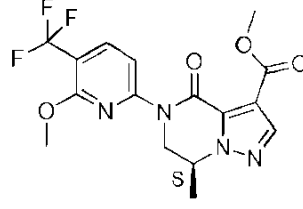
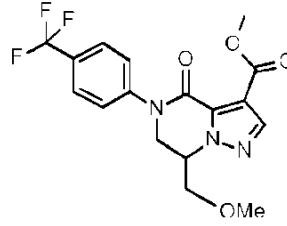
Ara Ürün

I-54

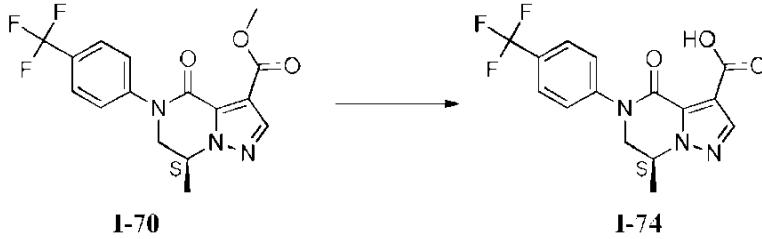


I-71

I-51

Başlangıç Materyali**Ara Ürün****I-72****I-53****I-73****Ara ürün 74 (I-74)**

5 **(7S)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazin-3-karboksilik asit (I-74)**



10 Prosedür A) : NaOH (su içinde 2 M, 0.743 mL, 1.486 mmol), MeCN (5 mL) içinde bir ara ürün **I-70** (500 mg, 1.415 mmol) karışımına eklenmiştir. Karışım, 4 saat boyunca 50°C'de karıştırılmıştır. Akabinde HCl (1 N), 0°C'de pH = 4.5 olana kadar eklenmiştir. Karışım, EtOAc ile seyreltilmiştir ve su ile yıkanmıştır. Akabinde organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve solvent, tekrar saflaştırılmadan sonraki adımda kullanılan bej bir katı olarak ara ürün bileşiği **I-74** (500 mg) sağlamak üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

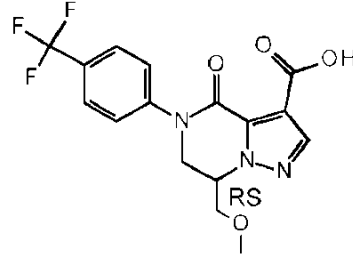
15

Ara ürün **I-74**'e yönelik açıklanan prosedür A) ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki ara ürünler sentezlenmiştir:

Başlangıç Materyali

Ara Ürün

I-73

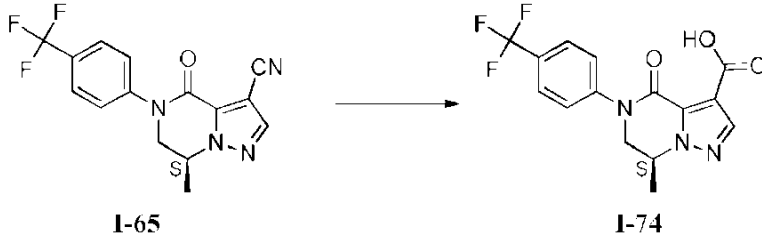


I-96

5

Prosedür B): LiOH (2 mg, 0.078 mmol), oda sıcaklığında 1,4-dioksan (1 mL) ve su (0.1 mL) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-70** (25 mg, 0.071 mmol) karışımına eklenmiştir. Karışım, 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır ve solventler, tekrar saflaştırılmadan kullanılan ara ürün bileşiği **I-74** (23 mg, %74) vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

10



I-65

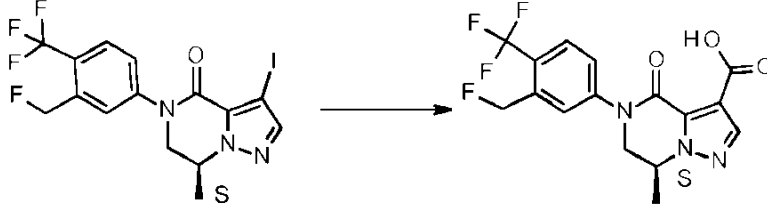
I-74

Prosedür C) : HCl (3.9 mL, su içinde %37) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-65** (1.99 g, 6.213 mmol) solüsyonu, 18 saat boyunca 110°C'de karıştırılmıştır. Akabinde HCl (3.9 mL, su içinde %37) eklenmiştir ve karışım, 16 saat boyunca 110°C'de karıştırılmıştır. Karışım, oda sıcaklığına getirilmiştir ve akabinde solventler *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Kalıntı, su içinde çözünmüştür ve DCM ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve solventler, krem bir katı olarak ara ürün bileşiği **I-74** (2 g, %95) elde etmek üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

20

Ara ürün 75 (I-75)

(7S)-5-[3-(florometil)-4-(triflorometil)fenil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksilik asit I-75



5

I-52

I-75

Prosedür D) : Et₃N (0.174 mL, 1.257 mmol), 1,4-dioksan (30 mL) içinde bir ara ürün **I-52** (170 mg, 0.375 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.008 mmol), dppf (9 mg, 0.016 mmol), 3-aminopiridin (35 mg, 0.375 mmol) karışımına eklenmiştir. Karışım, 18 saat boyunca 90°C'de CO atmosferi (6 atm) altında karıştırılmıştır. Karışım filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 5/95 ila 70/30 içinde DCM/MeOH 9:1) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve ara ürün bileşiği **I-75** (160 mg, %85 saf, %98) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

15

Ara ürünler **I-74** ve **I-75**'e yönelik açıklanan ile benzer bir şekilde gösterildiği üzere prosedürler A)-D) takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

Başlangıç Materyali

Prosedür

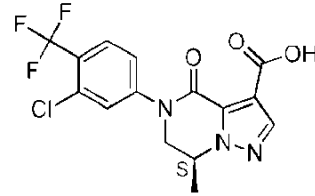
Ara Ürün

I-58

A)

I-42

D)



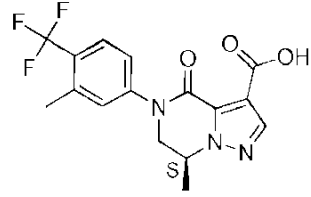
I-76

I-59

A)

I-40

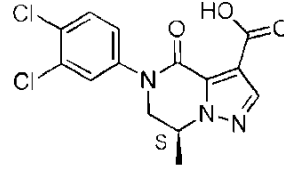
D)

Başlangıç Materyali**Prosedür****Ara Ürün****I-77****I-60**

A)

I-66

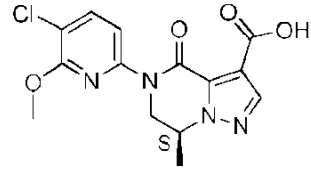
C)

**I-39**

D)

I-78**I-71**

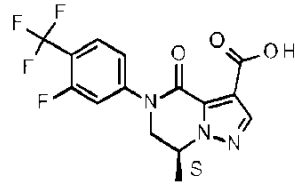
A)

**I-79****I-57**

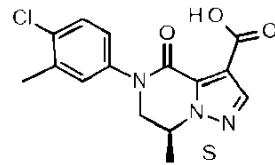
A)

I-41

D)

**I-80****I-62**

A)

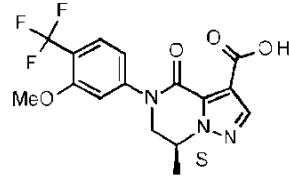
**I-81****Başlangıç Materyali****Prosedür****Ara Ürün****I-63**

A)

Başlangıç Materyali

Prosedür

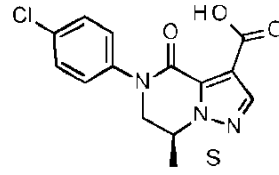
Ara Ürün



I-82

I-64

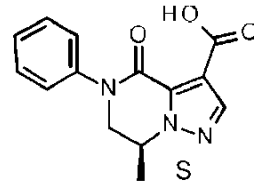
A)



I-44

D)

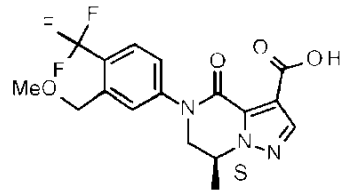
I-83



I-55

D)

I-84



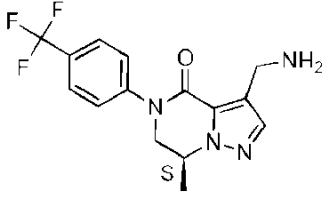
I-47

D)

I-85

Ara ürün 86 (I-86)

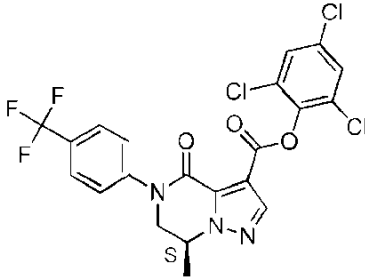
(7S)-3-(aminometil)-7-metil-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-on (I-86)



MeOH içinde 7 M NH₃ (26.4 mL) içinde bir ara ürün **I-65** (440 mg, 1.374 mmol) solüsyonu, H-cube® reaktörü (Raney Ni kısa kartuş, 1 mL/dakika, 80°C, tam H₂, 2 5 döngü) içinde hidrojenlenmiştir. Solvent, renksiz bir yağ olarak ara ürün bileşiği **I-86** (460 mg, %98) vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

Ara ürün 87 (I-87)

10 **(2,4,6-Triklorofenil) (7S)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksilat (I-87)**



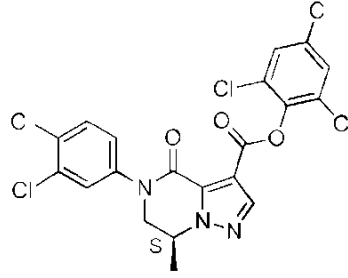
15 1,4-dioksan (4.8 mL) içinde bir ara ürün **I-38** (800 mg, 1.90 mmol), Pd(OAc)₂ (13 mg, 0.057 mmol), Xantphos (66 mg, 0.114 mmol) ve Et₃N (0.528 mL, 3.80 mmol) karışımı, 5 dakika boyunca gazından arındırılmıştır ve akabinde 5 dakika boyunca 70°C'de nitrojen altında karıştırılmıştır. Akabinde gazından arındırılmış toluen (7.2 mL) içinde bir 2,4,6-triklorofenil format (Org. Lett. **2014**, 5370-5373 içinde açıklandığı gibi hazırlanan) 20 (728 mg, 3.230 mmol) solüsyonu, 4 saat boyunca bir şırınga pompası ile eklenmiştir. Ham ürün, bir filtre ile filtrelenmiştir ve solvent *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM) aracılığıyla saflaştırılmıştır. İstenen fraksiyonlar toplanmıştır ve ara ürün bileşiği **I-87** (390 mg, %80 saf, %31) vermek üzere RP HPLC (Durağan faz: C₁₈ XBridge 30 x 100 mm 5 µm), Mobil faz: Gradyan %54 25 %0.1 NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 Su içinde solüsyon, %46 MeCN ila 64% %0.1 NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 Su içinde solüsyon, %36 MeCN) ile saflaştırılan bir kalıntı vermek üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır.

Ara ürün **I-87**'ye yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki ara ürünler sentezlenmiştir:

Başlangıç Materyali

Ara Ürün

I-39



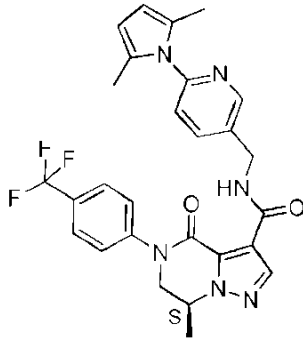
I-88

5

Ara ürün 89 (I-89)

(7S)-N-[[6-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-3-piridil]metil]-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (I-89)

10



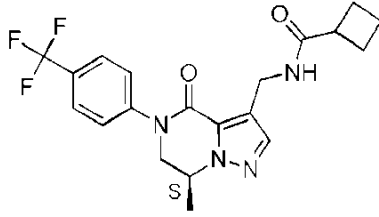
15

HBTU (0.101 g, 0.266 mmol), DMF (3 mL) içinde karıştırılan bir ara ürün **I-74** (60 mg, 0.177), 6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-piridinmetanamin (CAS: 1531539-96-4, 43 mg, 0.212 mmol) ve DIPEA (87.8 µL, 0.531 mmol) solüsyonuna parçalar halinde eklenmiştir. Karışım, iki gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, doymuş NaHCO₃ aköz solüsyonu ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Akabinde organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 5/100 ila 30/70

içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, renksiz bir yağ olarak ara ürün bileşiği **I-89** (75 mg, %80) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

5 Ara ürün 90 (I-90)

N-[[[(7S)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazin-3-il]metil]siklobütankarboksamid (I-90)



10

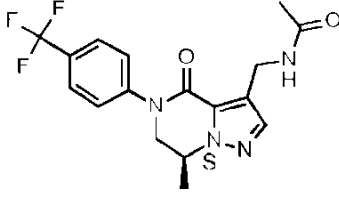
DCM (2.1 mL) içinde bir ara ürün **I-86** (240 mg, 0.555 mmol), PyBOP® (289 mg, 0.555 mmol) ve Et₃N (116 µL, 0.832 mmol) solüsyonuna siklobütankarboksilik asit (56 mg, 0.555 mmol) eklenmiştir. Karışım, 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır.

15 Akabinde karışım, su ile seyreltilmiştir ve DCM ile özütlenmiştir. Organik katman kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; MeOH/DCM 0/100 ila 3/97 içinde 7N NH₃) ile saflaştırılmıştır. İstenen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, ara ürün bileşiği **I-90** (145 mg, %64) vermek üzere RP HPLC
20 (Durağan faz: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 µm; mobil faz: gradyan %67 %0.1 NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 su içinde solüsyon, %33 MeCN ila %50 %0.1 NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 su içinde solüsyon, %50 MeCN) ile saflaştırılmıştır.

Ara ürün 91 (I-91)

25

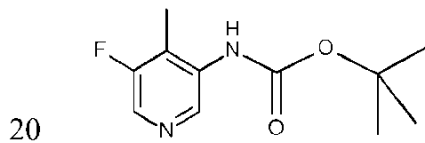
N-[[[(7S)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]metil]asetamid (I-91)



Asetil klorid (52 μ L, 0.74 mmol), nitrojen altında -78°C 'de DCM (5 mL) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-86** (0.24 g, 0.74 mmol) ve Et_3N (103 μ L, 0.74 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, 1 saat boyunca -78°C 'de karıştırılmıştır ve akabinde doymuş aköz Na_2CO_3 ile söndürülmüştür. Karışım oda sıcaklığına getirilmiştir ve organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum* ile konsantre edilmiştir. Ham ürün, ara ürün bileşiği **I-91** (230 mg, %76 saf, %64) vermek üzere flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 0/100 ila 8/92 içinde MeOH) aracılığıyla saflaştırılmıştır.

Bir numune, RP HPLC (Durağan faz: C18 Sunfire 19 x 100 mm 5 μ m, Mobil faz: Gradyan %80 %0.1HCOOH su içinde solüsyon, %20 MeCN ila %0 %0.1HCOOH Su içinde solüsyon, %100 MeCN) ile saflaştırılmıştır ve kalıntı, DCM içinde çözünmüştür ve aköz NaHCO_3 ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solventler, renksiz bir yağ olarak ara ürün bileşiği **I-91** (20 mg) vermek üzere *vakum* ile konsantre edilmiştir.

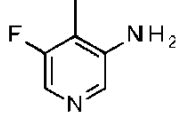
Ara ürün 92 (I-92)



Bütillityum (hekzanlar içinde 2.5M, 13.3 mL, 33.21 mmol), -78°C 'de (Tint < -65°C 'de tutularak) THF (97 mL) içinde karıştırılan bir (5-floro-3-piridinil)-karbamik asit 1,1-dimetiletil ester (CAS: 342603-20-7, 2.82 g, 13.28 mmol) solüsyonuna damlatılarak eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, -30°C 'ye ısıtılmıştır ve 2 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırılmıştır. Solüsyon, -78°C 'ye soğutulmuştur ve metil iyodid (3.3 mL, 53.15 mmol) damlatılarak (Tint < -70°C 'de tutularak) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 1,5 saat boyunca -78°C 'de karıştırılmıştır ve akabinde suyun (5 mL) eklenmesiyle söndürülmüştür. Karışım, EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik faz ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum* ile konsantre edilmiştir.

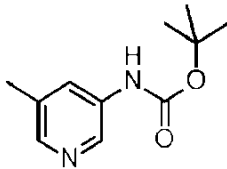
Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; Heptan 0/100 ila 30/70 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve soluk sarı bir yağ olarak ara ürün bileşiği **I-92** (2.67 g, %89) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

5 Ara ürün 93 (I-93)



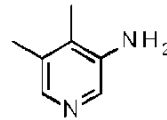
- Trifloroasetik asit (4.54 mL, 59.00 mmol), DCM (42 mL) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-92** (2.67 g, 11.81 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Solvent, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, DCM içinde çözünmüştür ve doymuş Na_2CO_3 ile yıkanmıştır. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solventler, soluk kahverengi bir katı olarak ara ürün bileşiği **I-93** (1.07 g, %72) elde etmek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Aköz faz akabinde DCM/EtOH (9/1) ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solventler, kahverengi bir yağ olarak ara ürün bileşiği **I-93**'ün (460 mg, %83 saf, %25) ikinci bir fraksiyonunu vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.
- Bileşik **I-93**'e yönelik açıklanan ile benzer bir dizi takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

Reaktif



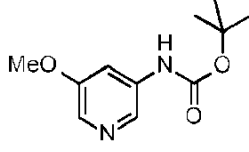
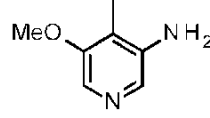
Reaktif

Ara Ürün



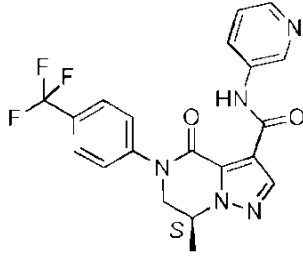
I-94

Ara Ürün

Reaktif**Ara Ürün****I-95****Nihai bileşiklerin hazırlanışı****Örnek 1 (E-1)**

5

(7S)-7-metil-4-okso-N-(3-piridil)-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidrorazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 1)



10

DMAP (70 mg, 0.575 mmol), kuru DCM (10 mL) içinde ara ürün **I-74** (130 mg, 0.383 mmol), 3-aminopiridine (36 mg, 0.383 mmol) eklenmiştir. Moleküler elek tozu (1 g, 4 Å, aktive edilmiş) eklenmiştir ve karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılmıştır. EDCI.HCl (110 mg, 0.575 mmol) parçalar halinde eklenmiştir ve karışım oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışım, diyatometik toprak pedi ile filtrelenmiştir ve filtrat, iki kere aköz NH₄Cl solüsyonu ile yıkanmıştır. Organik katmanlar kombine edilmiştir, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 5/95 ila 70/30 içinde DCM/MeOH 20:1) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Katı, beyaz bir katı olarak nihai bileşik **Bileşik No. 1**'i (141 mg, %87) vermek üzere DIPE ile tritüre edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.79 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 4.06 (dd, J=12.9, 7.3 Hz, 1 H) 4.35 (dd, J=12.8, 4.3 Hz, 1 H) 4.79 - 4.96 (m, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.57 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.23 - 8.41 (m, 2 H) 8.37 (s, 1H) 8.85 (br. s., 1H) 12.10 (br. s., 1H).

25

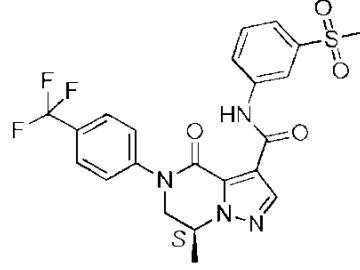
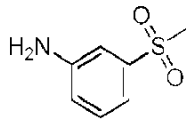
E-1'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

Ara
Ürün

Reaktif

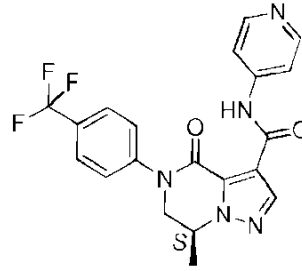
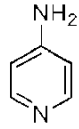
Nihai Bileşik

I-74



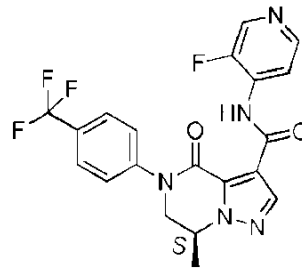
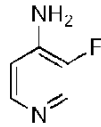
Bileşik No. 2

I-74



Bileşik No. 3

I-74



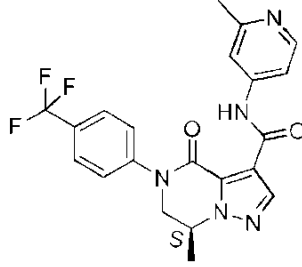
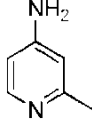
Bileşik No. 4

I-74

**Ara
Ürün**

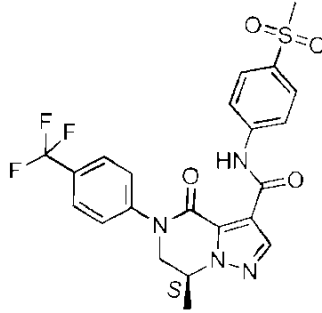
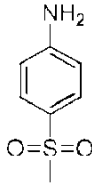
Reaktif

Nihai Bileşik



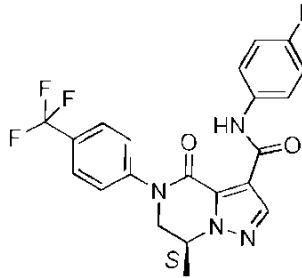
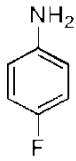
Bileşik No. 5

I-74



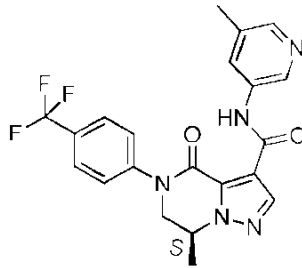
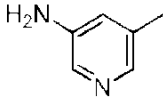
Bileşik No 6

I-74



Bileşik No. 7

I-74



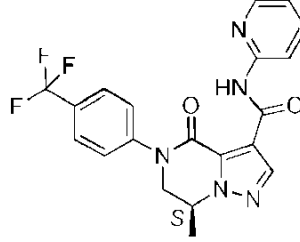
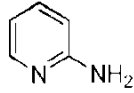
Ara
Ürün

Reaktif

Nihai Bileşik

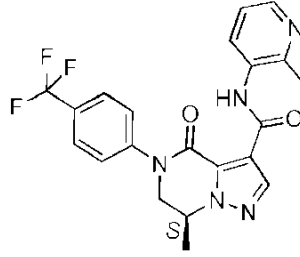
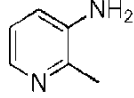
Bileşik No. 8

I-74



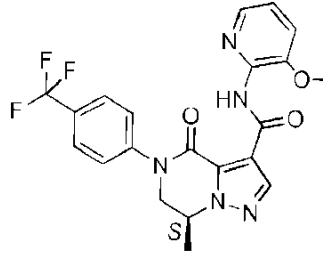
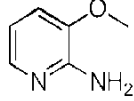
Bileşik No. 9

I-74



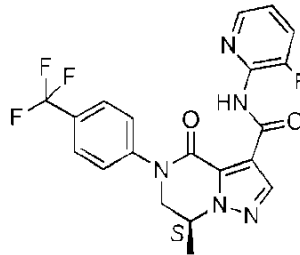
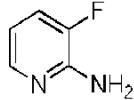
Bileşik No. 10

I-74



Bileşik No. 11

I-74



Ara
Ürün

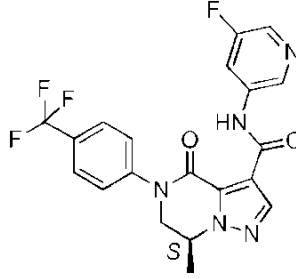
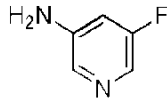
Reaktif

Nihai Bileşik

Bileşik No. 12 (serbest baz)

Bileşik No. 12a (HCl tuzu)

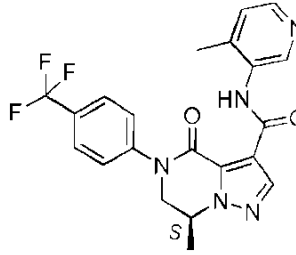
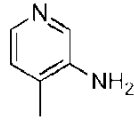
I-74



Bileşik No. 13 (serbest baz)

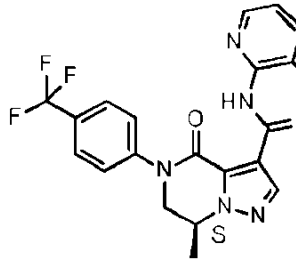
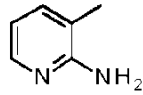
Bileşik No. 13a (HCl tuzu)

I-74



Bileşik No. 14

I-74



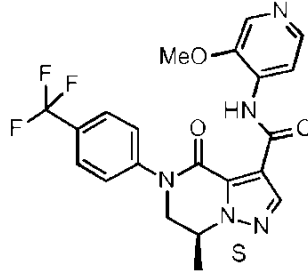
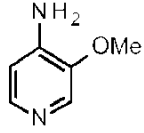
Bileşik No. 15

I-74

**Ara
Ürün**

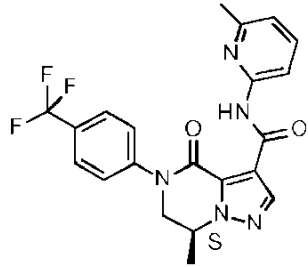
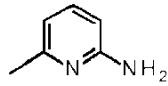
Reaktif

Nihai Bileşik



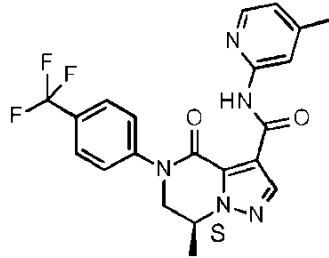
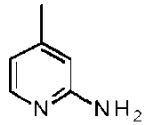
Bileşik No. 16

I-74



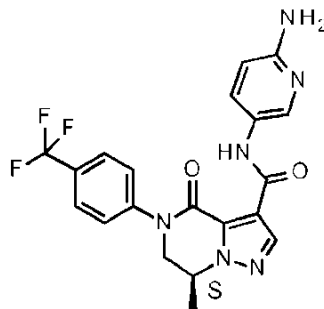
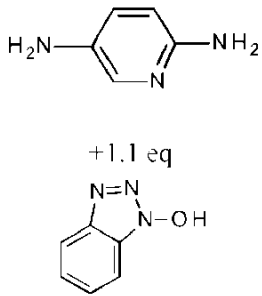
Bileşik No. 17

I-74



Bileşik No. 18

I-74



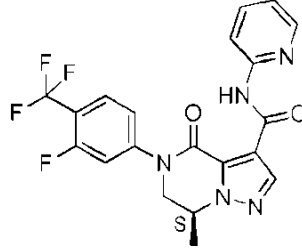
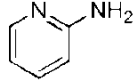
Bileşik No. 19

Ara
Ürün

Reaktif

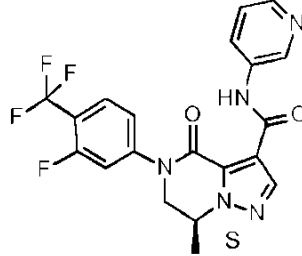
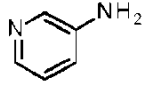
Nihai Bileşik

I-80



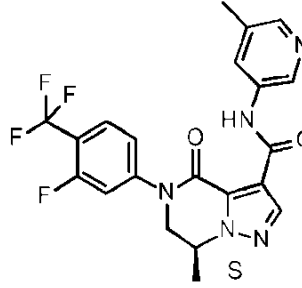
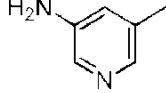
Bileşik No. 20 (**)

I-80



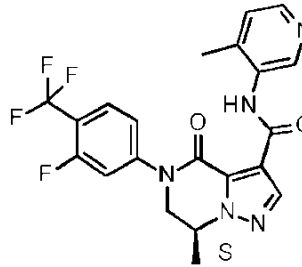
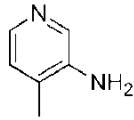
Bileşik No. 21 (**)

I-80



Bileşik No. 22

I-80



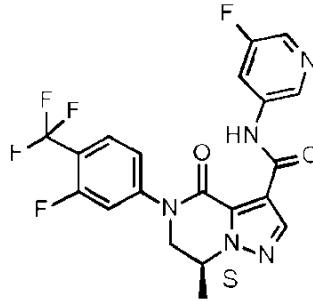
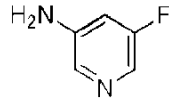
Bileşik No. 23

**Ara
Ürün**

Reaktif

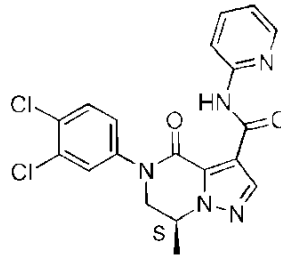
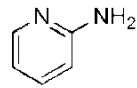
Nihai Bileşik

I-80



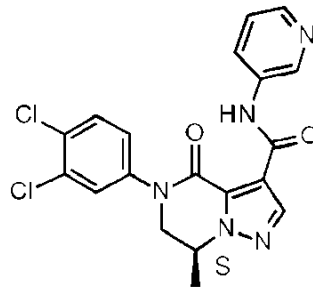
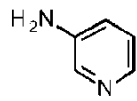
Bileşik No. 24

1-78



Bileşik No. 25 ()**

I-78



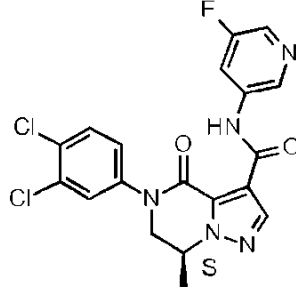
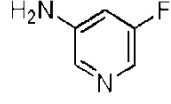
Bileşik No. 26 ()**

I-78

**Ara
Ürün**

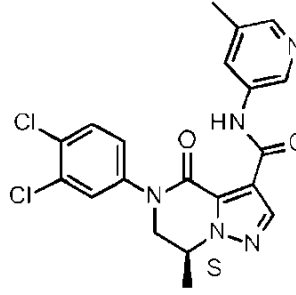
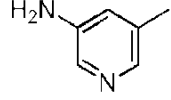
Reaktif

Nihai Bileşik



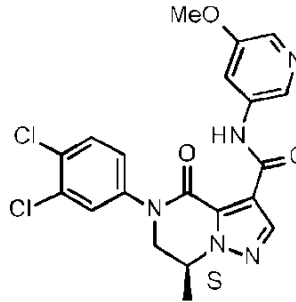
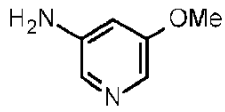
Bileşik No. 27

I-78



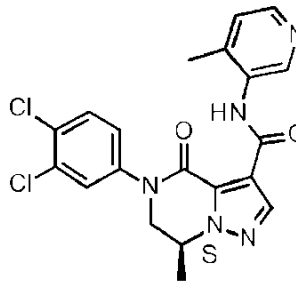
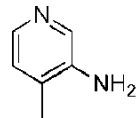
Bileşik No. 28

I-78



Bileşik No. 29

I-78



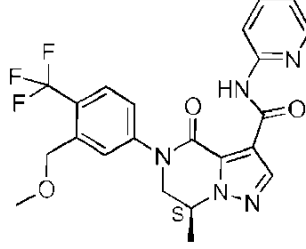
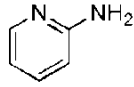
Ara
Ürün

Reaktif

Nihai Bileşik

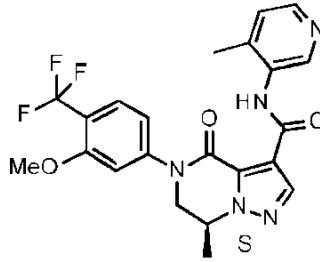
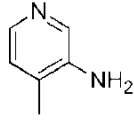
Bileşik No. 30

I-85



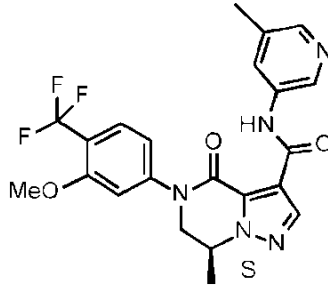
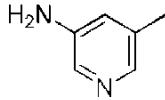
Bileşik No. 31

I-82



Bileşik No. 32

I-82



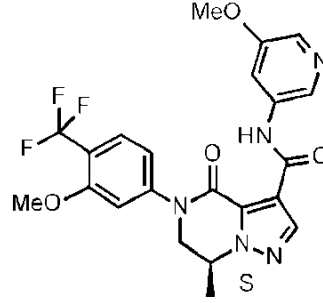
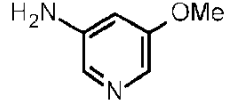
Bileşik No. 33

I-82

Ara
Ürün

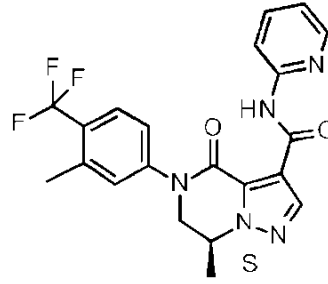
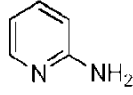
Reaktif

Nihai Bileşik



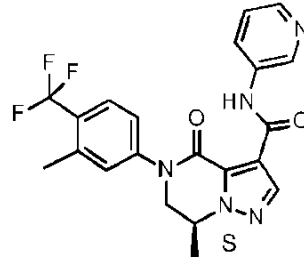
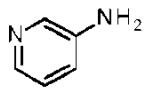
Bileşik No. 34

I-77



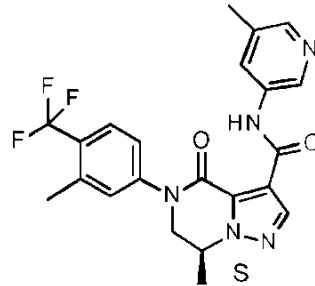
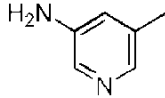
Bileşik No. 35 (**)

I-77



Bileşik No. 36 (‡)(**)

I-77



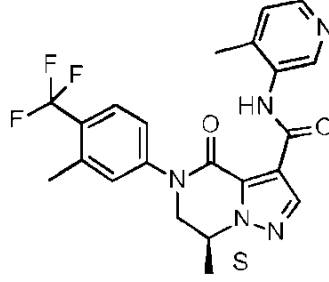
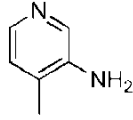
Ara
Ürün

Reaktif

Nihai Bileşik

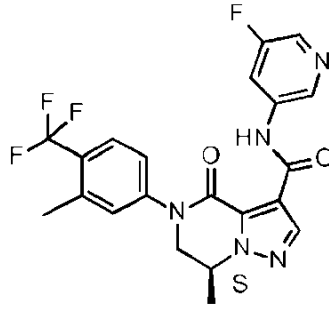
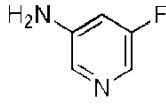
Bileşik No. 37

I-77



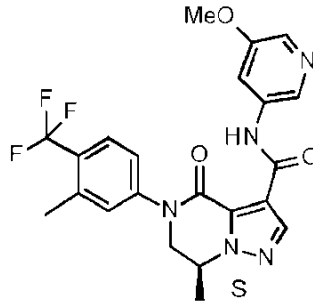
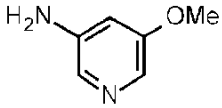
Bileşik No. 38

I-77



Bileşik No. 39

I-77



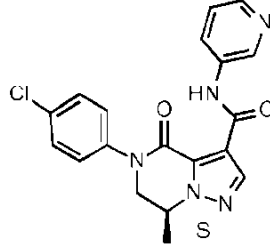
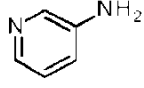
Bileşik No. 40

I-83

**Ara
Ürün**

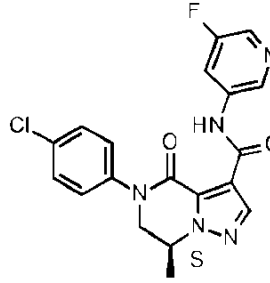
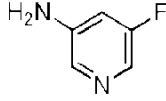
Reaktif

Nihai Bileşik



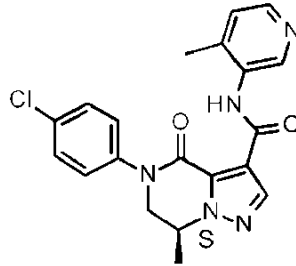
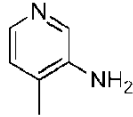
Bileşik No. 41 (±)()**

I-83



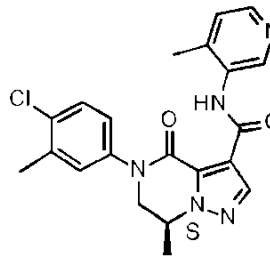
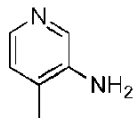
Bileşik No. 42

I-83



Bileşik No. 43

I-81



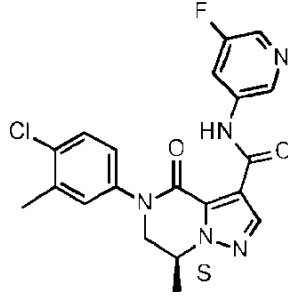
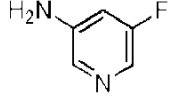
Bileşik No. 44

I-81

**Ara
Ürün**

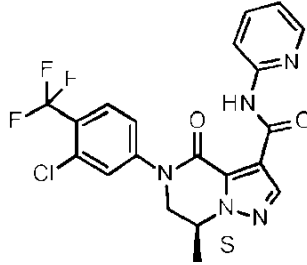
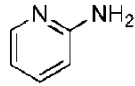
Reaktif

Nihai Bileşik



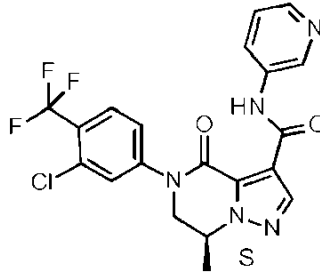
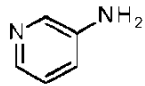
Bileşik No. 45

I-76



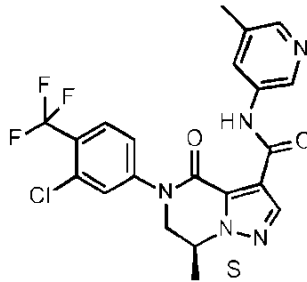
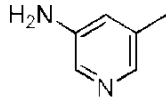
Bileşik No. 46 ()**

I-76



Bileşik No. 47 (±)()**

I-76



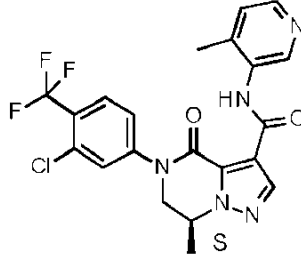
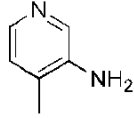
Bileşik No. 48

Ara
Ürün

Reaktif

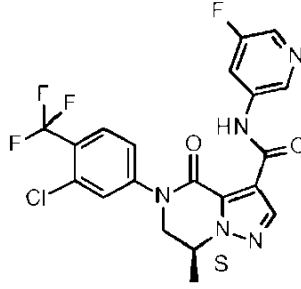
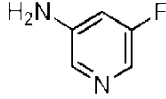
Nihai Bileşik

I-76



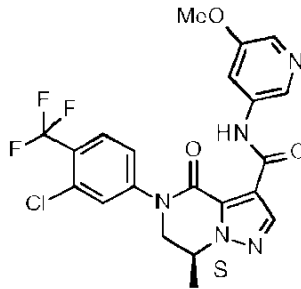
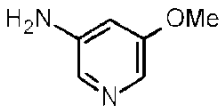
Bileşik No. 49 (.HCl)

I-76



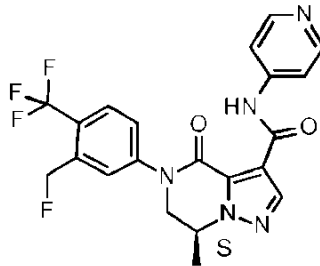
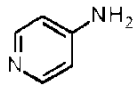
Bileşik No. 50

I-76



Bileşik No. 51

I-75



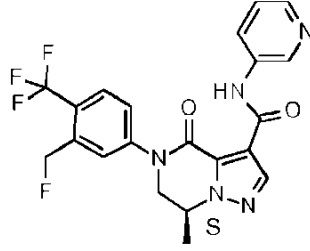
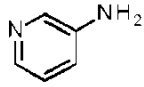
Ara
Ürün

Reaktif

Nihai Bileşik

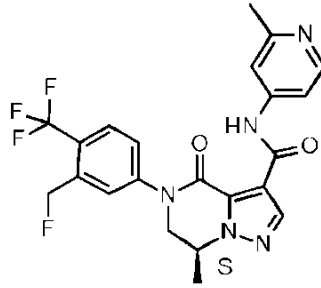
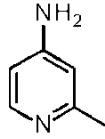
Bileşik No. 52 (**)

I-75



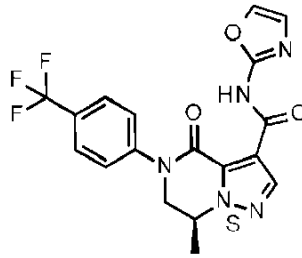
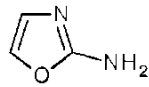
Bileşik No. 53

I-75



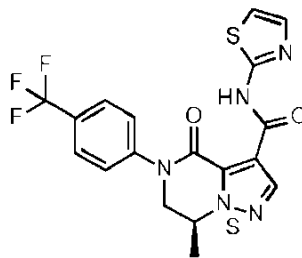
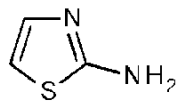
Bileşik No. 54 (**)

I-74



Bileşik No. 139

I-74



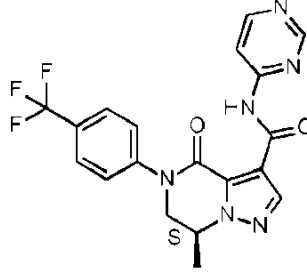
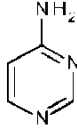
Ara
Ürün

Reaktif

Nihai Bileşik

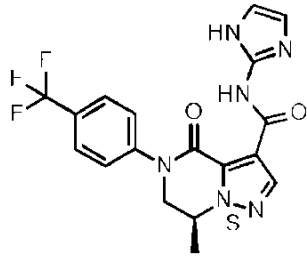
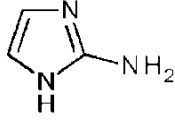
Bileşik No. 140

I-74



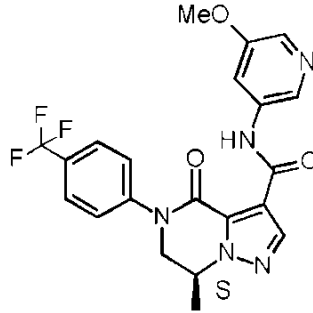
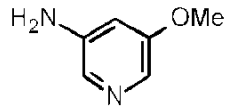
Bileşik No. 141

I-74



Bileşik No. 142

I-74



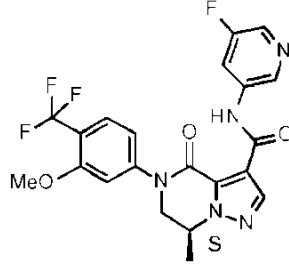
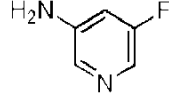
Bileşik No. 144

I-82

**Ara
Ürün**

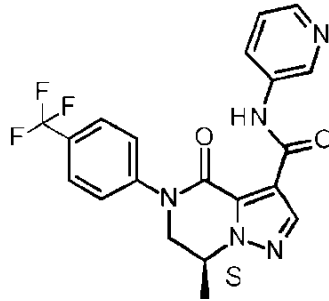
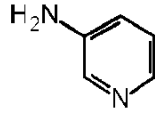
Reaktif

Nihai Bileşik



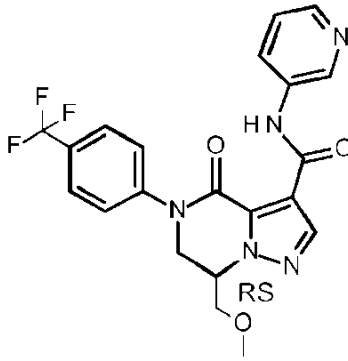
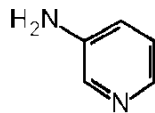
Bileşik No. 117

I-74



Bileşik No. 153

I-96



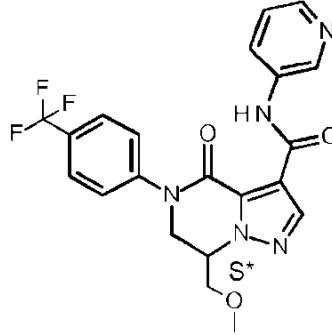
Bileşik No. 165

Bileşik No. 165, (Durağan faz: CHIRALPAK IC 5µm 250x20mm, Mobil faz: %60 CO₂, %40 iPrOH) tarafından **Bileşik No. 158** ve **Bileşik No. 159** vermek üzere saflaştırılmıştır.

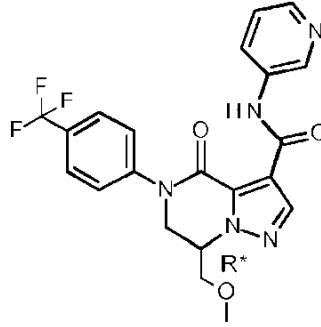
Ara
Ürün

Reaktif

Nihai Bileşik



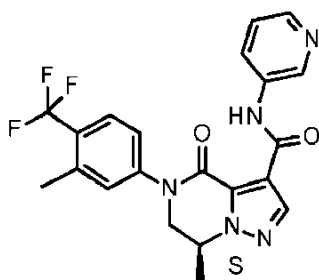
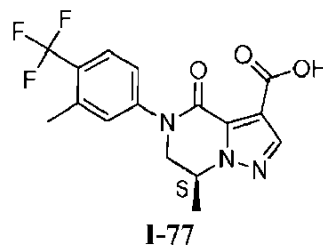
Bileşik No. 158



Bileşik No. 159

(‡) Bileşikler **Bileşik No. 36, 41 ve 47**, sırasıyla **I-59', I-64' ve I-58'** ile başlanarak alternatif olarak **E-8** içinde açıklanan ile benzer bir yöntemle göre hazırlanmıştır; (**) Bileşikler **Bileşik No. 20, Bileşik No. 21, Bileşik No. 25, Bileşik No. 26, Bileşik No. 35, Bileşik No. 36, Bileşik No. 41, Bileşik No. 46, Bileşik No. 47, Bileşik No. 52, Bileşik No. 54**, alternatif olarak aşağıda açıklanan yöntemle (farklı saflaştırma ters faz solvent sistemleri) göre hazırlanmıştır, bu istenen bileşiği ve karşılık gelen karboksilik asit türlerini ortaya çıkarmıştır:

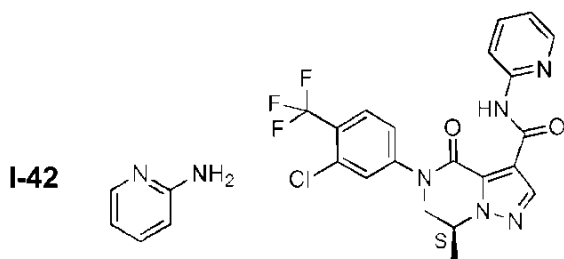
Örnek 1a (E-1a)

**Bileşik No. 36****I-77**

Et₃N (0.227 mL, 1.635 mmol), CO atmosferi (6 atm) altında 18 saat boyunca 90°C'de karıştırılan 1,4-dioksan (30 mL) içinde bir ara ürün **I-40** (237 mg, 0.544 mmol),
 5 Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.011 mmol), ddpf (12 mg, 0.022 mmol), 3-aminopiridin (77 mg, 0.818 mmol) karışımına eklenmiştir. Karışım filtrelenmiştir ve solventler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, %75 H₂O (%0.1 TFA) - %25 MeCN'den %38 H₂O (%0.1 TFA) - %62 MeCN'ye ters faz ile saflaştırılmıştır. Ürün nötrleştirilmiştir, konsantre edilmiştir ve nihai bileşik **Bileşik No. 36** (25 mg, %11) vermek üzere EtOAc ile özütlenmiştir; ara
 10 ürün bileşiği **I-77** (149 mg, %74), sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Bileşik **Bileşik No. 36** ve ara ürün **I-77**'ye (**E-1a**) yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler ve ara ürünler sentezlenmiştir:

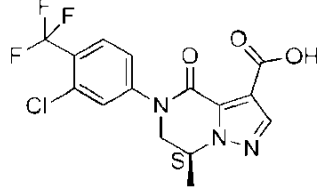
Ara Ürün **Reaktif** **Nihai Bileşik**

**Bileşik No. 46 ve**

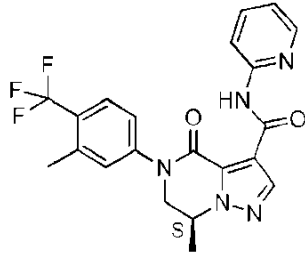
**Ara
Ürün**

Reaktif

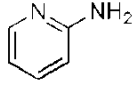
Nihai Bileşik



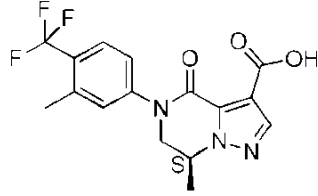
I-76



I-40

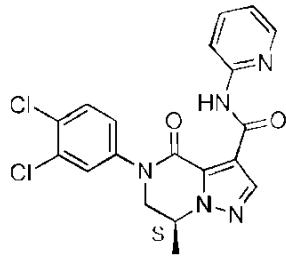
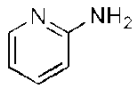


Bileşik No. 35 ve



I-77

I-39

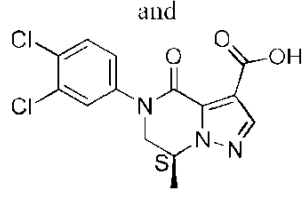


Bileşik No. 25

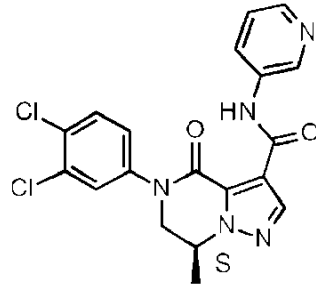
Ara
Ürün

Reaktif

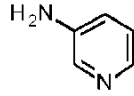
Nihai Bileşik



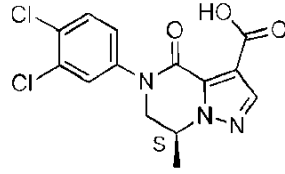
I-78



I-39

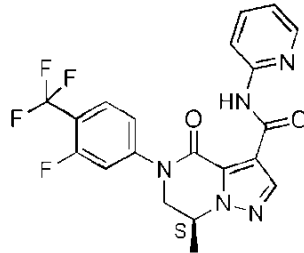
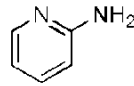


Bileşik No. 26 ve



I-78

I-41

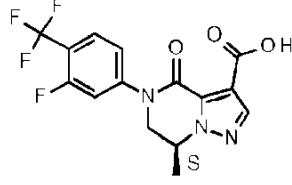


Bileşik No. 20 ve

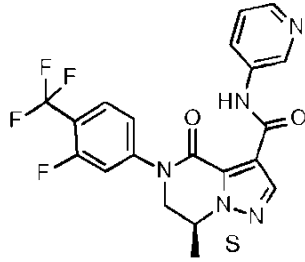
**Ara
Ürün**

Reaktif

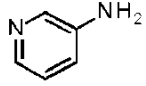
Nihai Bileşik



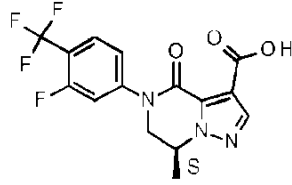
I-80



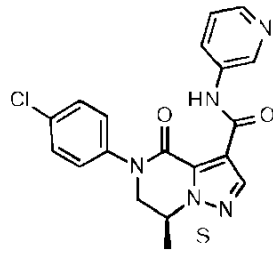
I-41



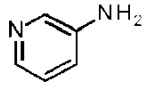
Bileşik No. 21 ve



I-80



I-44

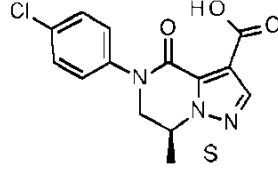


Bileşik No. 41 ve

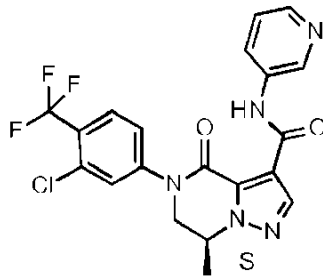
Ara
Ürün

Reaktif

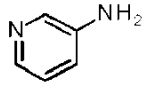
Nihai Bileşik



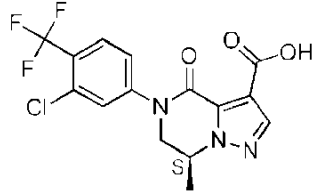
I-83



I-42

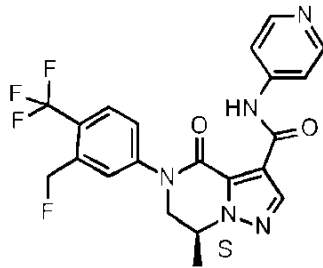
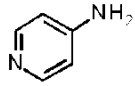


Bileşik No. 47 ve



I-76

I-52

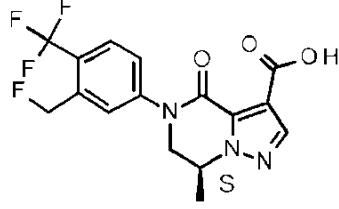


Bileşik No. 52 ve

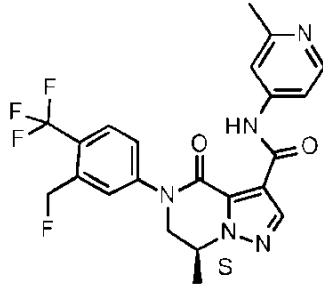
Ara
Ürün

Reaktif

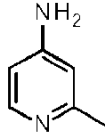
Nihai Bileşik



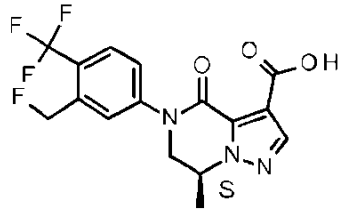
I-75



I-52

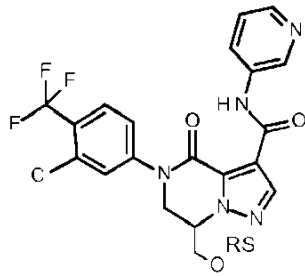
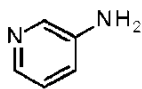


Bileşik No. 54 ve



I-75

I-99



Bileşik No. 164

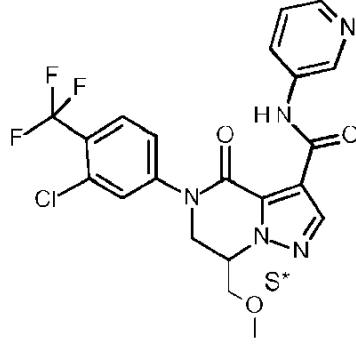
Bileşik No. 164, Kiral SFC (Durağan faz: CHIRALPAK IC
5µm 250x20mm, Mobil faz: %60 CO₂, %40 MeOH)

Ara
Ürün

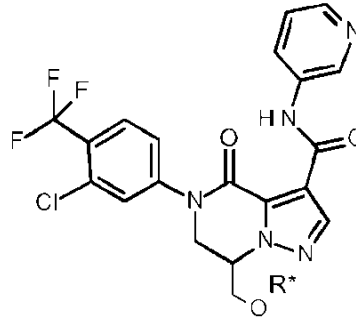
Reaktif

Nihai Bileşik

tarafından **Bileşik No. 156** ve **Bileşik No. 157** vermek üzere saflaştırılmıştır.



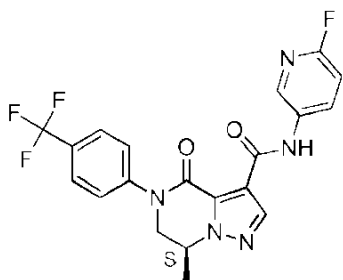
Bileşik No. 156



Bileşik No. 157

Örnek 2 (E-2)

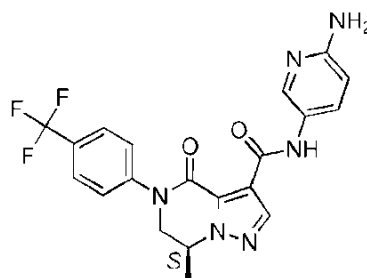
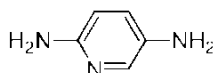
5 **(7S)-N-(6-floro-3-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 55)**

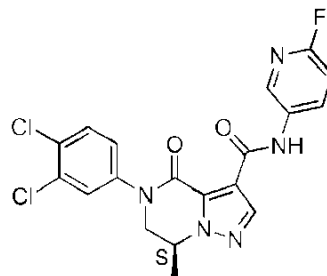
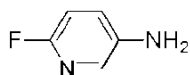


- DMAP (2 mg, 0.019 mmol), nitrojen altında oda sıcaklığında THF (6.7 mL) içinde bir ara ürün **I-87** (200 mg, 0.385 mmol), 5-amino-2-floropiridin (86 mg, 0.771 mmol) ve
- 5 Et₃N (161 µL, 1.156 mmol) karışımına eklenmiştir. Karışım 18 saat boyunca 70°C'de karıştırılmıştır. Solvent, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 0/100 ila 3/97 içinde MeOH içinde 7N amonyum solüsyonu) ile saflaştırılmıştır. İstenen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ürün, RP HPLC (Durağan faz: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 µm),
- 10 Mobil faz: Gradyan %54 %0.1 NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 Su içinde solüsyon, %46 MeCN ila %64 %0.1 NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 Su içinde solüsyon, %36 MeCN) ile nihai bileşik **Bileşik No. 55** (75 mg, %45) vermek üzere saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
- δ ppm 1.77 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 4.05 (dd, J=12.9, 7.4 Hz, 1 H) 4.33 (dd, J=12.8, 4.3 Hz, 1 H) 4.85 (quind, J=6.7, 4.5 Hz, 1 H) 6.89 (dd, J=8.8, 3.2 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.80 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.28 (ddd, J=8.9, 7.1, 2.8 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.45 (dd, J=2.3, 1.2 Hz, 1 H) 12.08 (br. s, 1 H).
- 15

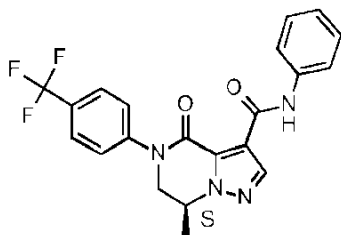
E-2'ye yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

20

Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****I-87****Bileşik No. 19**

Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****I-88****Bileşik No. 56****Örnek 3 (E-3)**

(7S)-7-Metil-4-okso-N-fenil-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 57)



HBTU (251 mg, 0.663 mmol), DMF (3 mL) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-74** (150 mg, 0.442 mmol), anilin (48 µL, 0.53 mmol) ve DIPEA (219 µL, 1.326 mmol) solüsyonuna parçalar halinde eklenmiştir. Karışım, 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, doymuş NaHCO₃ ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Akabinde organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (MgSO₄), filtrelenmiştir ve solventler *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, ters faz ile %50 [25mM NH₄HCO₃ pH=8] -%50 [MeCN: MeOH 1:1]'den %0[25mM NH₄HCO₃ pH=8] - %100 [MeCN: MeOH 1:1]'e saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Katı, beyaz bir katı olarak nihai bileşik **Bileşik No. 57**'yi (115 mg, %62) vermek üzere DIPE ile tritüre edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.77 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 4.02 (dd, J=12.9, 7.3 Hz, 1 H) 4.32 (dd, J=12.9, 4.3 Hz, 1 H) 4.76 - 4.92 (m, 1 H) 7.03 - 7.13 (m, 1 H) 7.31 (t, J=7.9 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=7.6 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 11.86 (br. s., 1 H).

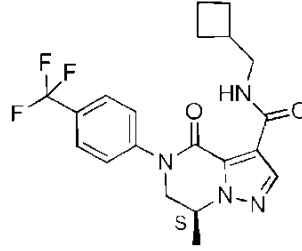
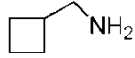
E-3'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

Ara Ürün

Reaktif

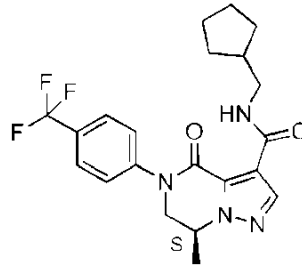
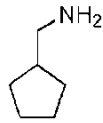
Nihai Bileşik

I-74



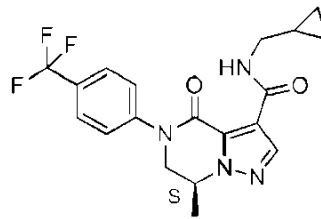
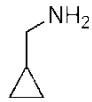
Bileşik No. 58

I-74



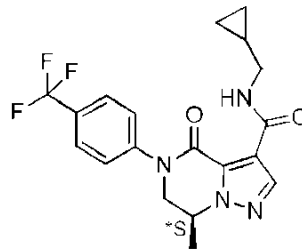
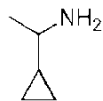
Bileşik No. 59

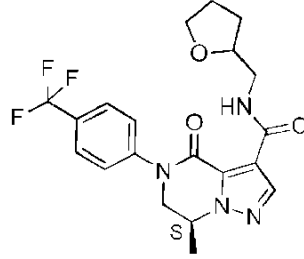
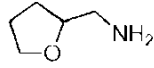
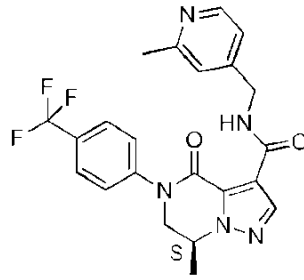
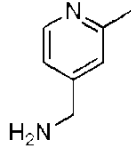
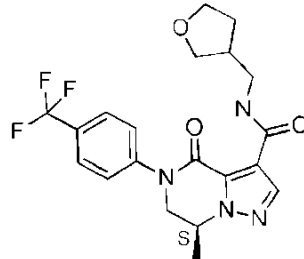
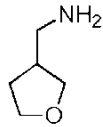
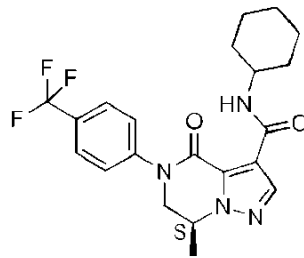
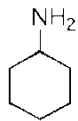
I-74

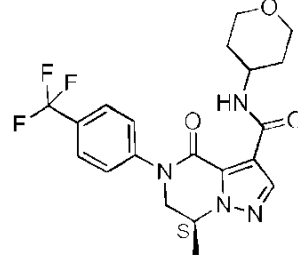
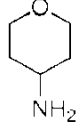
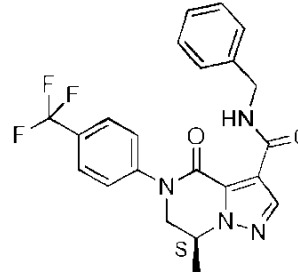
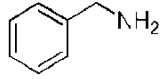
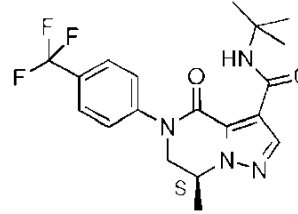
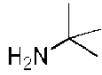
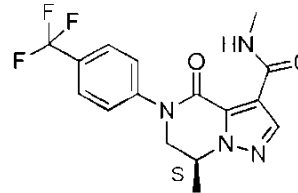
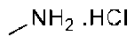


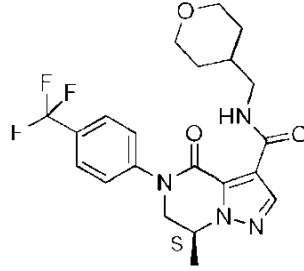
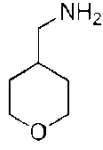
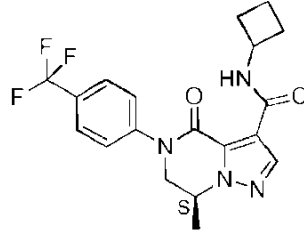
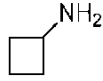
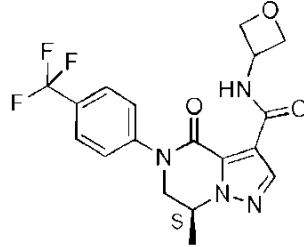
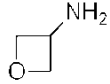
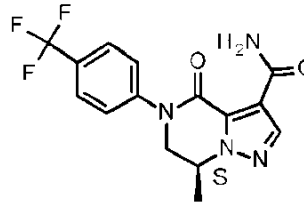
Bileşik No. 60

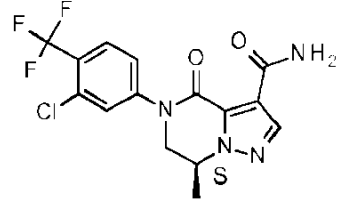
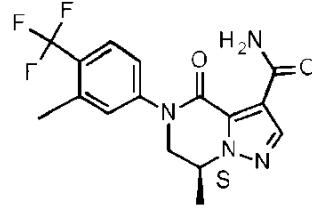
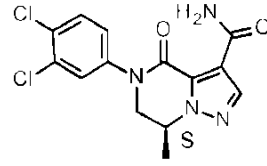
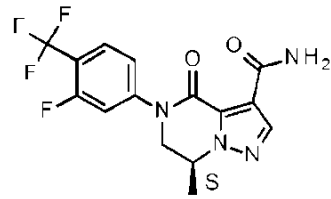
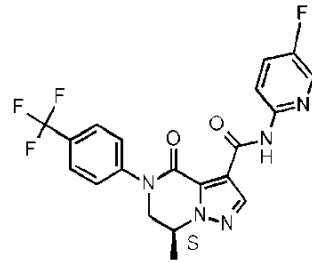
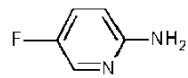
I-74

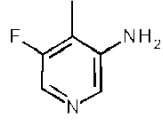
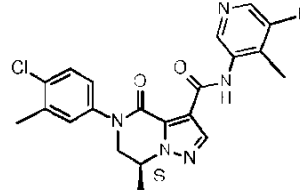
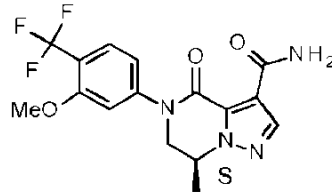
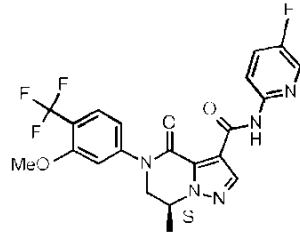
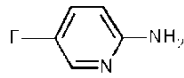
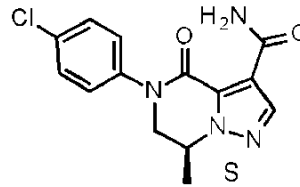


Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****Bileşik No. 61****I-74****Bileşik No. 62****I-74****Bileşik No. 63****I-74****Bileşik No. 64****I-74****Bileşik No. 65**

Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****I-74****Bileşik No. 66****I-74****Bileşik No. 67****I-74****Bileşik No. 68****I-74****Bileşik No. 69****I-74**

Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****Bileşik No. 70****I-74****Bileşik No. 71****I-74****Bileşik No. 72****I-74****NH₄Cl****I-69 ve Bileşik No. 73****I-76****NH₄Cl**

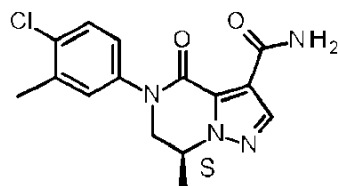
Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****Bileşik No. 74****I-77****NH₄Cl****Bileşik No. 75****I-78****NH₄Cl****Bileşik No. 76****I-80****NH₄Cl****Bileşik No. 77****I-80**

Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****Bileşik No. 78****I-81****I-93****Bileşik No. 79****I-82****NH₄Cl****Bileşik No. 80****I-82****Bileşik No. 81****I-83****NH₄Cl****Bileşik No. 82****I-81****NH₄Cl**

Ara Ürün

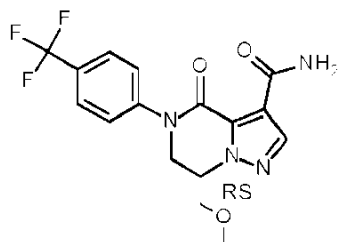
Reaktif

Nihai Bileşik



Bileşik No. 166

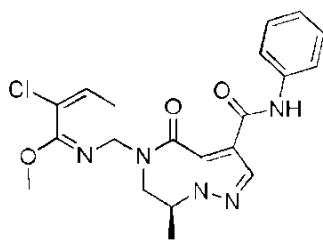
I-96

NH₄Cl

I-97

Örnek 4 (E-4)

5 (7S)-5-(5-Kloro-6-metoksi-2-piridil)-7-metil-4-okso-N-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 83)



10 DMF (1.5 mL) içinde bir ara ürün **I-79** (100 mg, 0.297 mmol), anilin (30 µL, 0.327 mmol), HATU (147 mg, 0.386 mmol) ve DIPEA (119 µL, 0.683 mmol) karışımı, 16 saat boyunca 80°C'de karıştırılmıştır. Karışım, DCM içinde seyreltilmiştir ve doymuş NaHCO₃ solüsyonu ile yıkanmıştır. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, soluk sarı bir katı olarak nihai bileşik **Bileşik No. 83**'ü (75 mg, %62) vermek üzere MeOH ile tritüre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.73 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.34 (dd, *J*=13.6, 7.2 Hz, 1 H) 4.56 (dd, *J*=13.6, 4.2 Hz, 1 H) 4.79 (quind, *J*=6.7, 6.7, 6.7,

15

6.7, 4.3 Hz, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 2 H) 7.61 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.74 - 7.77 (m, 2 H) 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 11.91 (br. s, 1 H).

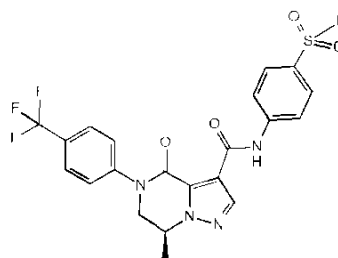
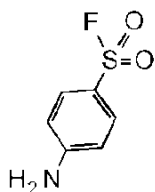
E-4'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

Ara Ürün

Reaktif

Nihai Bileşik

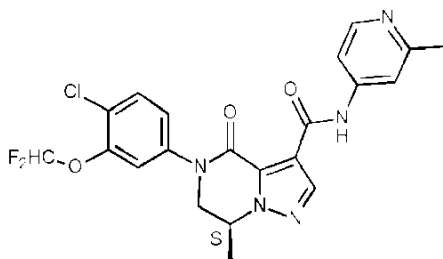
I-74



Bileşik No. 167

Örnek 5 (E-5)

10 **(7S)-5-[4-kloro-3-(diflorometoksi)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 84)**



15 Et_3N (275 μL , 1.983 mmol), 18 saat boyunca 90°C 'de CO atmosferi (6 atm) altında karıştırılan 1,4-dioksan (30 mL) içinde bir ara ürün **I-49** (290 mg, 0.693 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mg, 0.013 mmol), dppf (14 mg, 0.026 mmol), 4-amino-2-metilpiridin (71 mg, 0.661 mmol) in 1,4-dioksan (30 mL) karışımına eklenmiştir. Karışım, doymuş NaHCO_3 ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır,

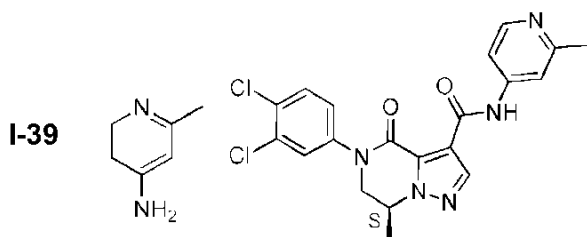
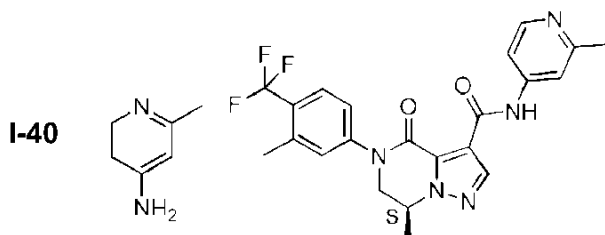
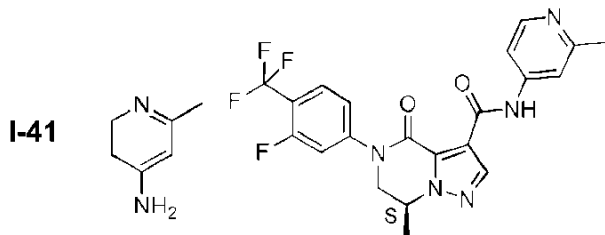
20 kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve solventler *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; heptan 0/100 ila 90/10 içinde EtOAc) ile

saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Katı, nihai bileşik **Bileşik No. 84**'ü (135 mg, %45) vermek üzere pentan ile tritüre edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.76 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 3.99 (dd, *J*=12.9, 7.6 Hz, 1 H) 4.26 (dd, *J*=12.9, 4.3 Hz, 1 H) 4.75 - 4.90 (m, 1 H) 6.63 (t, *J*=72.7 Hz, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.47 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.36 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 12.08 (br. s., 1 H).

E-5'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

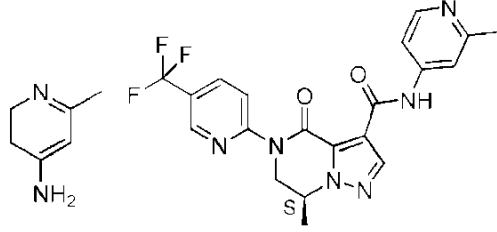
10

Ara
Ürün **Reaktif** **Nihai Bileşik**

**Bileşik No. 85****Bileşik No. 86****Bileşik No. 87**

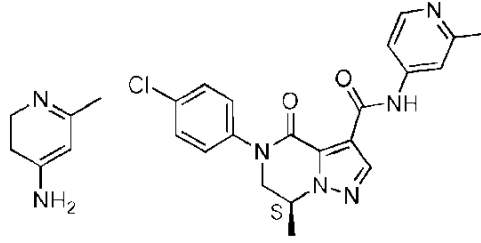
Ara
Ürün Reaktif Nihai Bileşik

I-43



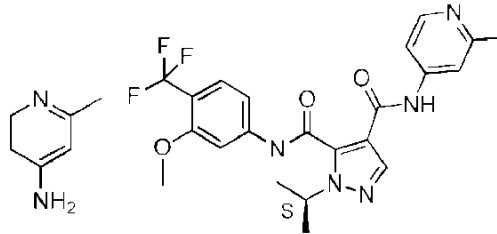
Bileşik No. 88

I-44



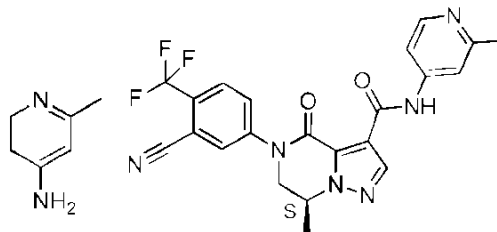
Bileşik No. 89

I-45



Bileşik No. 90

I-46

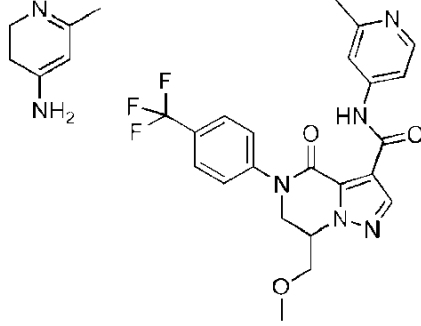


Bileşik No. 91

I-53

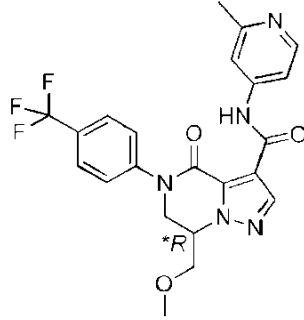
Ara
Ürün

Reaktif Nihai Bileşik

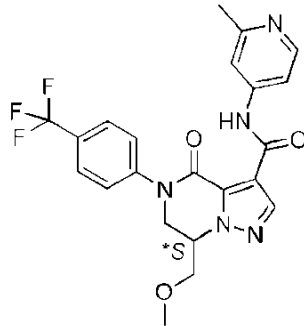


Bileşik No. 92

Akabinde kiral SFC (durağan faz: CHIRALPAK IC 5µm 250 x 30 mm, Mobil faz: %60 CO₂, %40 EtOH(%0.3 iPrNH₂)) ile ayrılmıştır- 126 mg **Bileşik No. 92** ve 135 mg **Bileşik No. 93** vermiştir



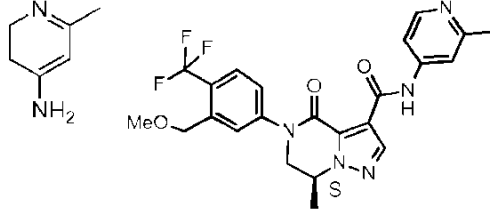
Bileşik No. 93



Bileşik No. 94

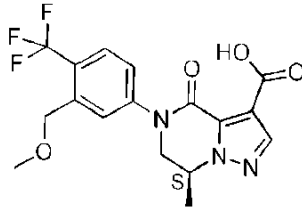
**Ara
Ürün**

Reaktif Nihai Bileşik



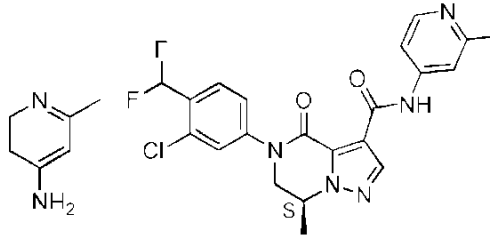
Bileşik No. 95

ve aynı zamanda elde edilen



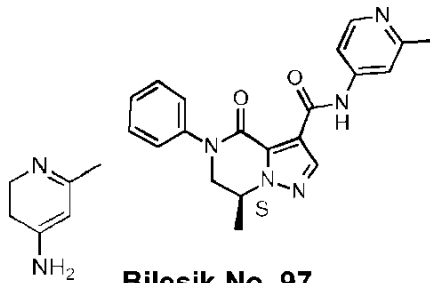
I-85

I-48



Bileşik No. 96

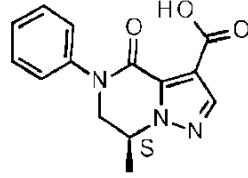
I-55



Bileşik No. 97

ve aynı zamanda elde edilen

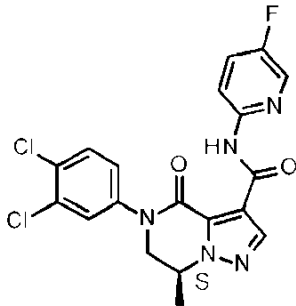
Ara
Ürün Reaktif Nihai Bileşik



I-84

Örnek 6 (E-6)

(7S)-5-(3,4-Diklorofenil)-N-(5-floro-2-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 98)



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 mg, 0.026 mmol) ve 2-bromo-5-floropiridin (78 mg, 0.442 mmol), kapatılmış bir tüp içinde ve nitrojen altında THF (6 mL) içinde karıştırılmış bir bileşik **Bileşik No. 76** (150 mg, 0.442 mmol), Xantphos (26 mg, 0.044 mmol), K_3PO_4 (281 mg, 1.326 mmol) karışımına eklenmiştir. Karışım, 4 saat boyunca 90°C 'de karıştırılmıştır. Karışım, doymuş NaHCO_3 solüsyonu ile muamale edilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum* ile konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; Heptan 0/100 ila 50/50 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, DIPE ile tritüre edildikten sonra bir krem katı olarak nihai bileşik **Bileşik No. 98**'i (178 mg, %93) sağlamak üzere *vakum* ile konsantre edilmiştir. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.75 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H) 3.97 (dd, $J=12.9$, 7.4 Hz, 1 H) 4.26 (dd, $J=12.8$, 4.3 Hz, 1 H) 4.82 (quind, $J=6.7$, 4.4 Hz, 1 H) 7.26 (dd, $J=8.6$, 2.5 Hz, 1 H) 7.43 (ddd, $J=9.1$, 7.8,

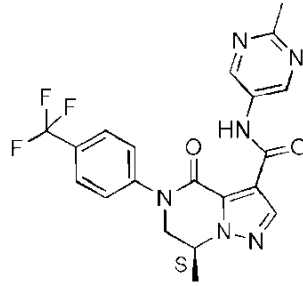
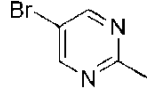
20

3.0 Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=3.0$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.38 (dd, $J=9.2, 3.9$ Hz, 1 H) 12.39 (br. s, 1 H).

E-6'ya yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

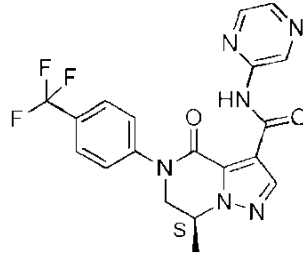
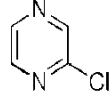
Ara Ürün Reaktif Nihai Bileşik

I-69



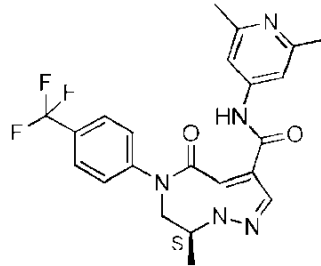
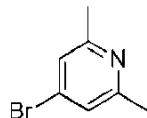
Bileşik No. 99

I-69



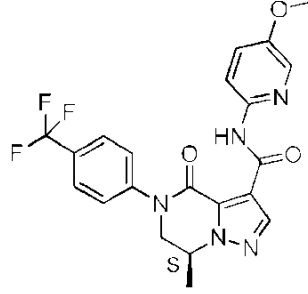
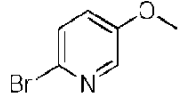
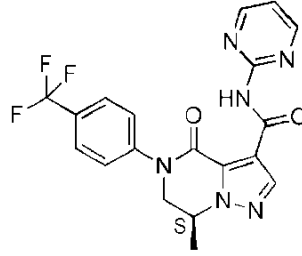
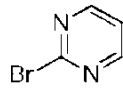
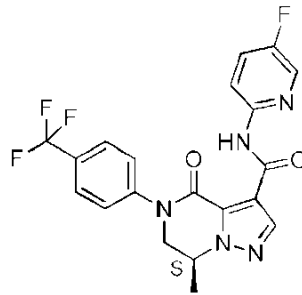
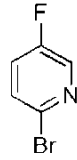
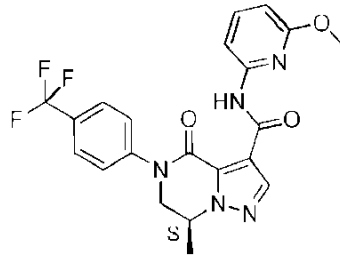
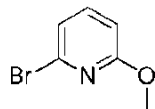
Bileşik No. 100

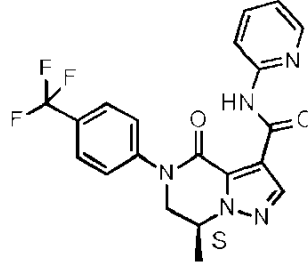
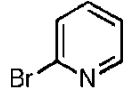
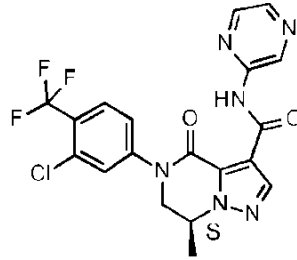
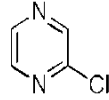
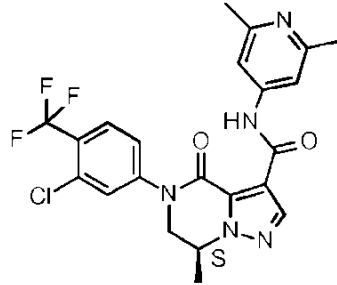
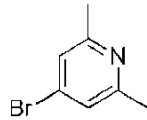
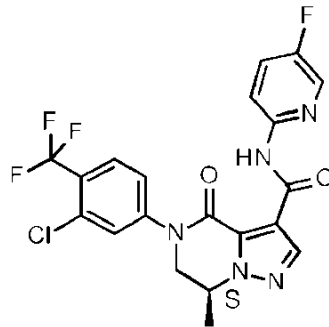
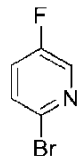
I-69



Bileşik No. 101

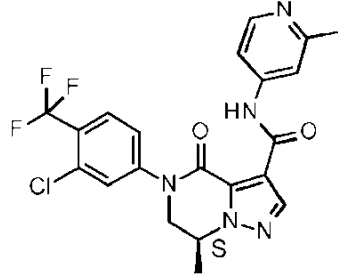
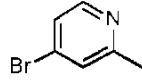
I-69

Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****Bileşik No. 102****I-69****Bileşik No. 103****I-69****Bileşik No. 104****I-69****Bileşik No. 105****I-69**

Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****Bileşik No. 9****Bileşik No.
74****Bileşik No. 106****Bileşik No.
74****Bileşik No. 107****Bileşik No.
74****Bileşik No. 108**

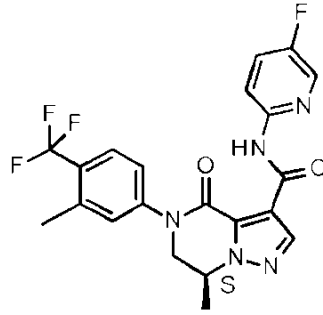
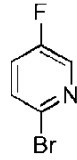
Ara Ürün Reaktif Nihai Bileşik

Bileşik No.
74



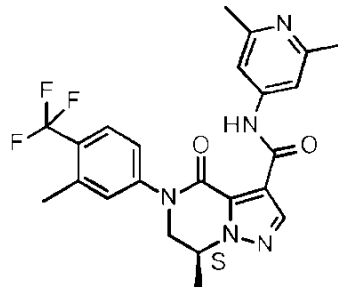
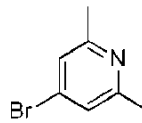
Bileşik No. 109

Bileşik No.
75



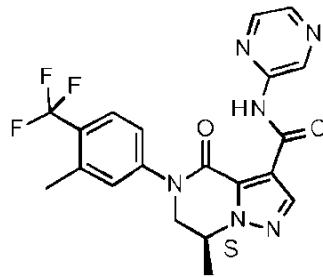
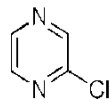
Bileşik No. 110

Bileşik No.
75



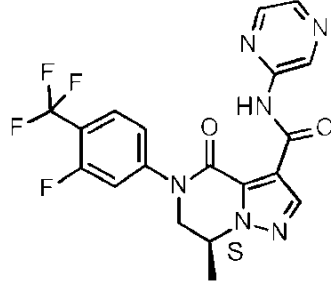
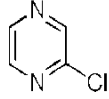
Bileşik No. 111

Bileşik No.
75



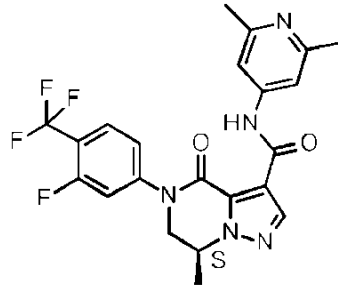
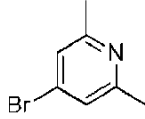
Ara Ürün Reaktif Nihai Bileşik
Bileşik No. 112

Bileşik No.
77



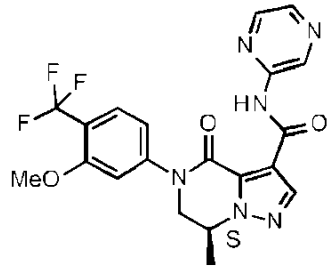
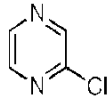
Bileşik No. 113

Bileşik No.
77



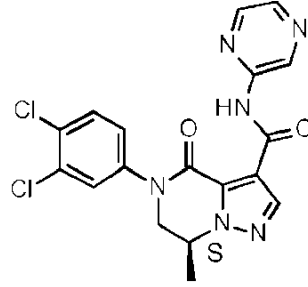
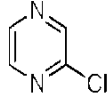
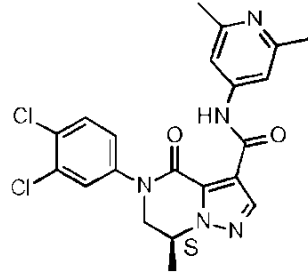
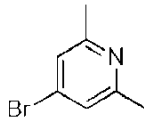
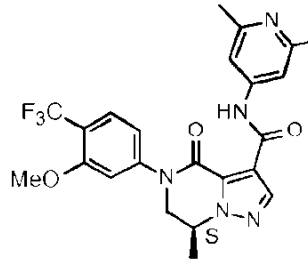
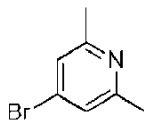
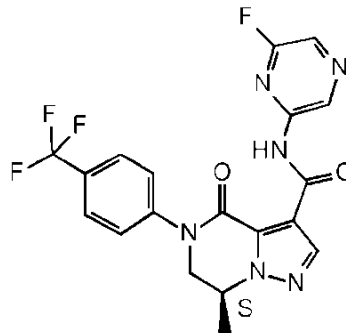
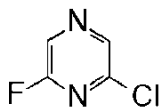
Bileşik No. 114

Bileşik No.
80



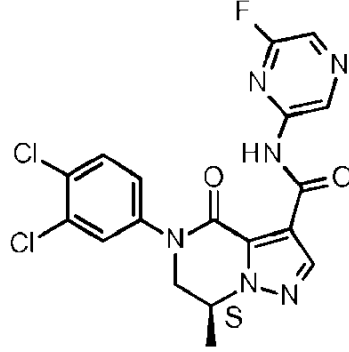
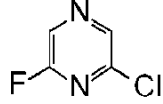
Bileşik No. 115

Bileşik No.

Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****76****Bileşik No. 116****Bileşik No.
76****Bileşik No. 118****Bileşik No.
80****Bileşik No. 143****I-69****Bileşik No. 145**

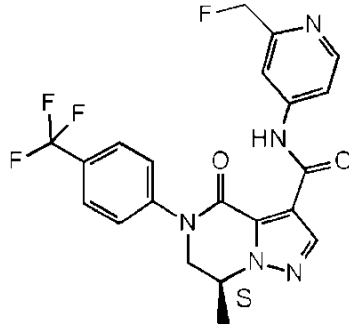
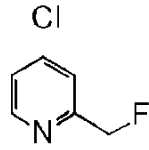
Ara Ürün Reaktif Nihai Bileşik

I-
69(Prosedür
A)



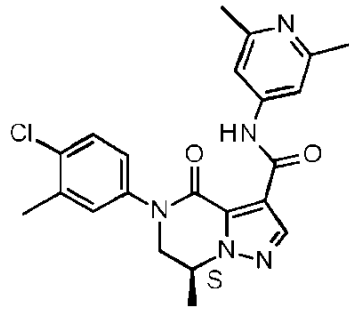
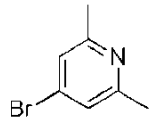
Bileşik No. 146

I-69



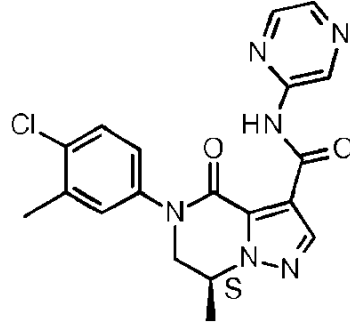
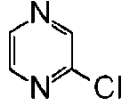
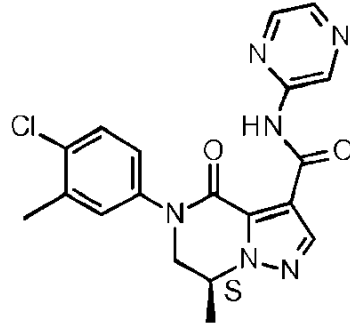
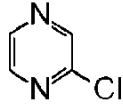
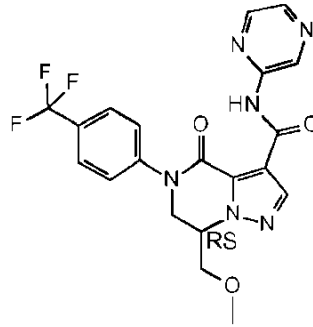
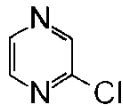
Bileşik No. 151

Bileşik No.
166



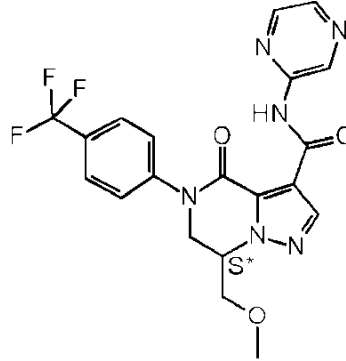
Bileşik No. 160

Bileşik No.

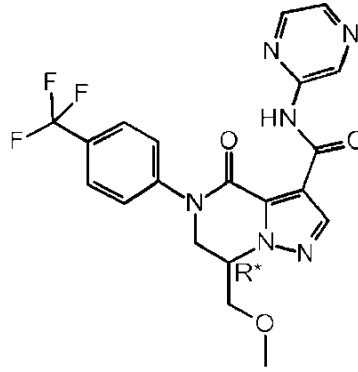
Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****166****Bileşik No. 161****Bileşik No.
82****Bileşik No. 162****I-97**

Bileşik No. 163 **Bileşik No. 163**, Kiral SFC (Durağan faz: CHIRALCEL OD-H 5µm 250x20mm, Mobil faz: %70 CO₂, %30 iPrOH) tarafından **Bileşik No. 154** ve **Bileşik No. 155** vermek üzere saflaştırılmıştır.

Ara Ürün Reaktif Nihai Bileşik

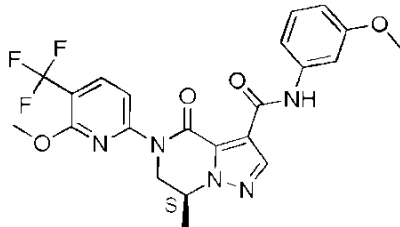


Bileşik No. 154



Bileşik No. 155

Örnek 7 (E-7) (7S)-N-(3-Metoksifenil)-5-[6-metoksi-5-(triflorometil)-2-piridil]-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 119)



5

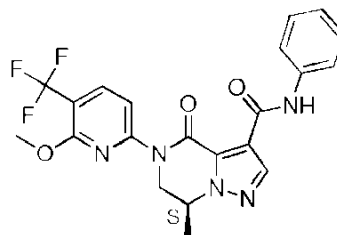
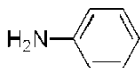
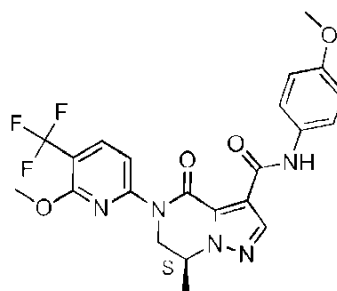
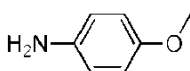
Trimetilalüminyum (Heptan içinde 2M, 293 µL, 0.585 mmol), nitrojen atmosferi altında 0°C'de THF (2.5mL) içinde karıştırılmış bir *m*-anisidin (66 µL, 0.585 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Bu solüsyona 0°C'de THF (2 mL) içinde ara ürün **I-72** (150 mg, 0.390 mmol) eklenmiştir. Karışım, mikrodalga ışınlama altında 5 dakika boyunca 150°C'de karıştırılmıştır. Trimetilalüminyumun fazlası, HCl 1N ile söndürülmüştür ve

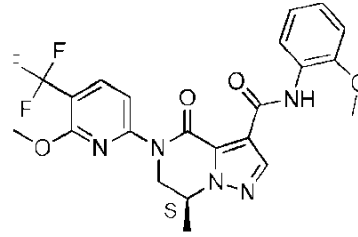
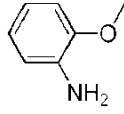
10

DCM ile seyreltilmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solvent, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika, DCM 0/100 ila 20/80 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solvent, beyaz bir katı olarak nihai bileşik **Bileşik No. 119**'u (92 mg, %49) sağlamak üzere *vakum ile* buharlaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.74 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.06 (s, 3 H) 4.40 (dd, $J=13.8, 7.3$ Hz, 1 H) 4.63 (dd, $J=13.6, 4.2$ Hz, 1 H) 4.79 (quind, $J=6.7, 4.3$ Hz, 1 H) 6.67 (ddd, $J=7.6, 2.5, 1.6$ Hz, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 2 H) 7.58 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 11.82 (br. s, 1 H).

10

E-7'ye yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

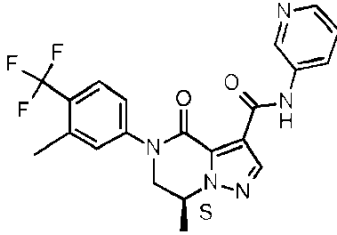
Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik****I-72****Bileşik No. 120****I-72****Bileşik No. 121****I-72**

Ara Ürün**Reaktif****Nihai Bileşik**

F

Bileşik No. 122**Örnek 8 (E-8)**

- 5 **(7S)-7-Metil-5-[3-metil-4-(triflorometil)fenil]-4-okso-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 36)**



- İzopropilmagnezyum klorid lityum klorid kompleks solüsyonu (THF içinde 1.3 M, 12.6 mL, 16.33 mmol), nitrojen altında THF (49.5 mL) içinde karıştırılmış bir 3-aminopiridin (1.15 g, 12.25 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan solüsyon, THF (49.5 mL) içinde karıştırılan bir ara ürün **I-59** (3 g, 8.16 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve karışım, 16 saat boyunca 65°C'de karıştırılmıştır. Daha fazla izopropilmagnezyum klorid lityum klorid kompleks solüsyonu (THF içinde 1.3 M, 6.3 mL, 8.16 mmol) eklenmiştir ve karışım, 1 saat boyunca 70°C'de karıştırılmıştır. Su eklenmiştir ve karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 0/100 ila 100/0 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 0/100 ila 10/90 içinde MeOH) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyaz bir katı olarak nihai bileşik

Bileşik No. 36'yı (2 g, %57) vermek üzere DIPE ile tritüre edilmiştir. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.76 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H) 2.58 (s, 3 H) 4.01 (dd, $J=13.0, 7.2$ Hz, 1 H) 4.30 (dd, $J=13.0, 4.3$ Hz, 1 H) 4.79 - 4.87 (m, 1 H) 7.25 (dd, $J=8.1, 4.6$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 8.24 (dt, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1 H) 8.32 (dd, $J=4.6, 0.9$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.81 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H) 12.05 (br. s., 1 H).

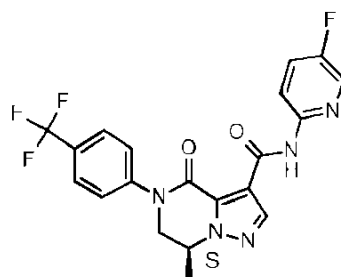
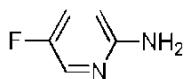
E-8'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

Ara Ürün

Reaktif

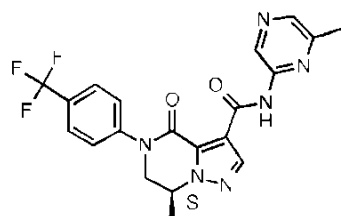
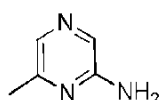
Nihai Bileşik

I-61



Bileşik No. 104

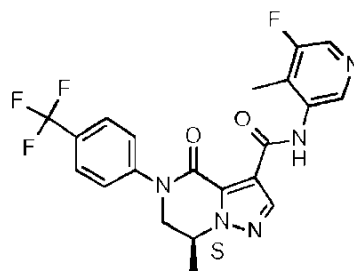
I-61



Bileşik No. 123

I-61

I-93



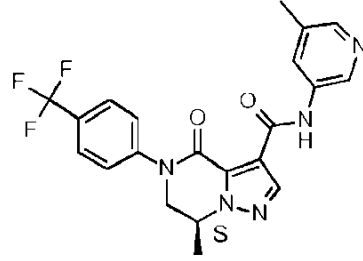
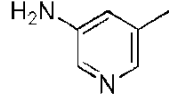
Bileşik No. 124

Ara Ürün

Reaktif

Nihai Bileşik

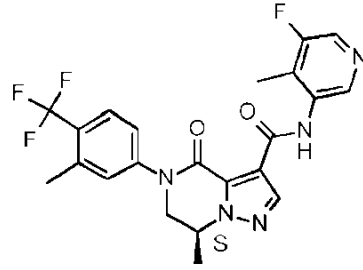
I-61



Bileşik No. 8

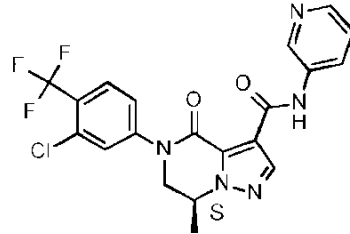
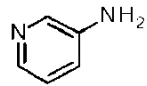
I-59

I-93



Bileşik No. 125

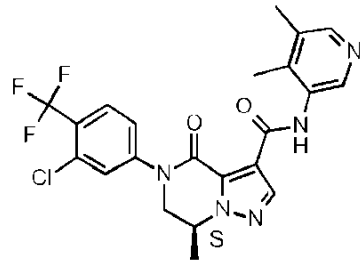
I-58



Bileşik No. 47

I-58

I-94



Bileşik No. 126

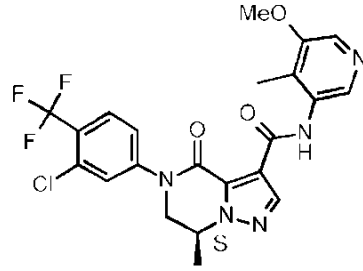
I-58

I-95

Ara Ürün

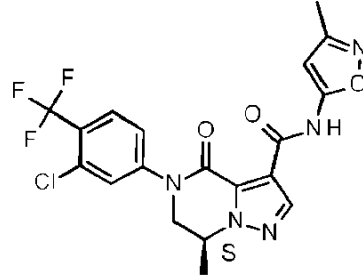
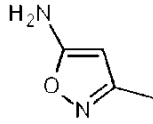
Reaktif

Nihai Bileşik



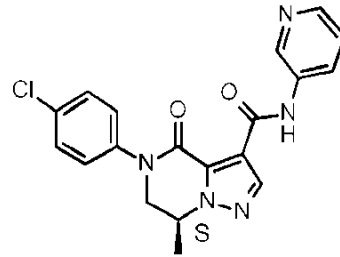
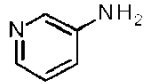
Bileşik No. 127

I-58



Bileşik No. 128

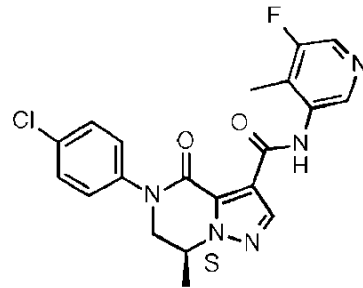
I-64



Bileşik No. 41

I-64

I-93



Bileşik No. 129

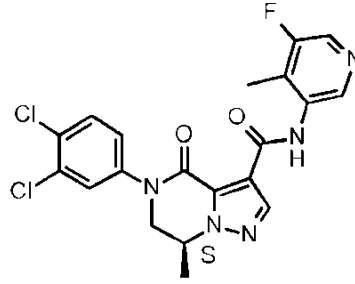
I-60

I-93

Ara Ürün

Reaktif

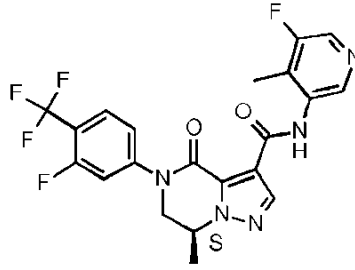
Nihai Bileşik



Bileşik No. 130

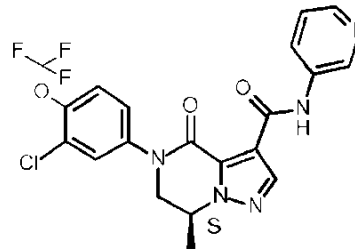
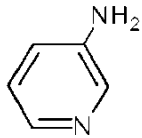
I-57

I-93



Bileşik No. 131

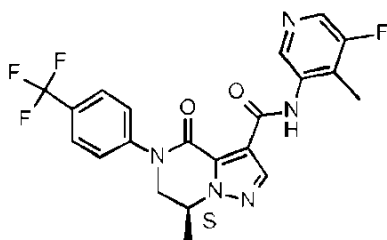
I-94



Bileşik No 152

Örnek 9 (E-9)

5 (7S)-N-(5-Floro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 124)

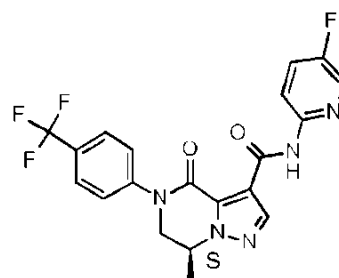
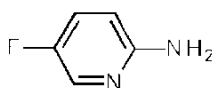


- Lityum bis(trimetilsilil)amid (THF içinde 1M, 0.653 mL, 0.653 mmol), 0°C'de THF (5 mL) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-93** (75 mg, 0.598 mmol) solüsyonuna eklenmiştir.
- 5 Karışım, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır akabinde -10°C'ye soğutulmuştur ve THF (3 mL) içinde ara ürün **I-61** (200 mg, 0.544 mmol) eklenmiştir. Karışım 1 saat boyunca -10°C'de karıştırılmıştır. Karışım, su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na₂SO₄), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika;
- 10 DCM 0/100 ila 20/80 içinde EtOAc ve akabinde DCM 10/90 içinde MeOH içinde 7N amonyum solüsyonu) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, soluk somon rengi bir katı olarak nihai bileşik **Bileşik No. 124**'ü (76 mg, %31) vermek üzere DIPE ile tritüre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.78 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 2.25 (d, *J*=1.4 Hz, 3 H) 4.05 (dd, *J*=12.9, 7.4 Hz, 1 H) 4.34 (dd, *J*=12.9, 4.2 Hz, 1 H) 4.82 - 4.90 (m, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 11.56 (br. s, 1 H).
- 15

E-9'a yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

20

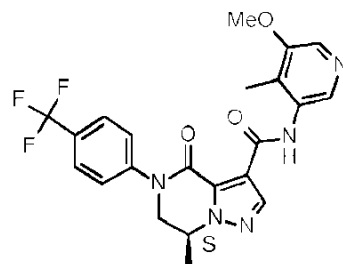
Ara Ürün	Reaktif	Nihai Bileşik
----------	---------	---------------

I-61**Bileşik No. 104****I-61****I-95**

Ara Ürün

Reaktif

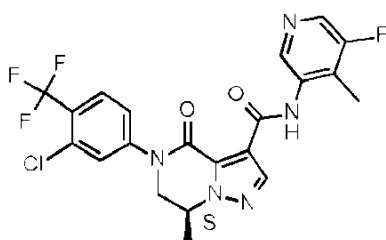
Nihai Bileşik



Bileşik No. 132

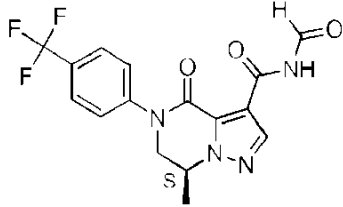
Örnek 10 (E-10)

(7S)-5-[3-kloro-4-(triflorometil)fenil]-N-(5-floro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-okso-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 133)



THF (1 mL) içinde ara ürün **I-93** (56 mg, 0.448 mmol), nitrojen altında karıştırılmış bir etilmagnezyum bromid (THF içinde 1M, 0.448 mL, 0.448 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım, 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan solüsyon, THF (0.84 mL) içinde karıştırılan bir ara ürün **I-58** (150 mg, 0.373 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve karışım, 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Su eklenmiştir ve karışım, EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve solventler, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 0/100 ila 20/80 içinde EtOAc ve akabinde DCM 10/90 içinde MeOH içinde 7N amonyum solüsyonu) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, beyazımsı bir katı olarak nihai bileşik **Bileşik No. 133**'ü (65 mg, %36) vermek üzere DIPE ile tiritüre edilmiştir. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.78 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H) 2.27 (d, $J=1.4$ Hz, 3 H) 4.05 (dd, $J=12.7, 7.5$ Hz, 1 H) 4.32 (dd, $J=12.9, 4.2$ Hz, 1 H) 4.86 (quind, $J=6.9, 4.3$ Hz, 1 H) 7.43 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 8.23 (br. s., 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.95 (br. s., 1 H) 11.44 (s, 1 H).

Örnek 11 (E-11)



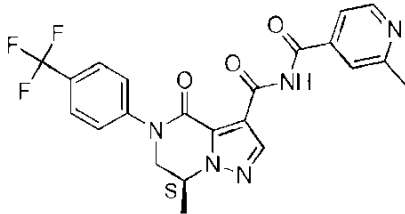
5

DCM (0.568 mL) içinde bir ara ürün **I-69** veya **Bileşik No. 73** (30 mg, 0.0887 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında *N,N*-dimetilformamid dimetil asetal (15.315 µL, 0.115 mmol) eklenmiştir. Akabinde 5 Å moleküler elek (50 mg) eklenmiştir ve karışım, mikrodalga ışınlaması altında 40 dakika boyunca 70°C'de karıştırılmıştır. Karışım, diyatometik toprak pedi ile filtrelenmiştir ve DCM ile yıkanmıştır. Solvent, vakum ile uzaklaştırılmıştır ve kalıntı, flaş kolon kromatografisi (DCM içinde EtOAc gradyan 0:100 ila 50:50) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solvent, beyaz bir katı olarak nihai bileşik **Bileşik No. 134**'ü (19 mg, %58.49) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.77 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 4.04 (dd, *J*=13.0, 7.5 Hz, 1 H) 4.32 (dd, *J*=13.0, 4.3 Hz, 1 H) 4.85 (quind, *J*=6.8, 4.3 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.34 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H) 12.35 (br. d, *J*=8.4 Hz, 1 H).

Örnek 12 (E-12)

20

(7S)-7-Metil-N-(2-metilpiridin-4-karbonil)-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 135)



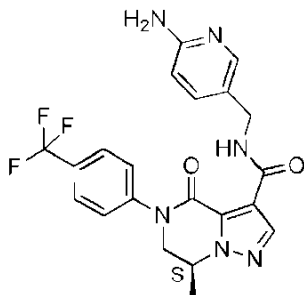
25

2-Metil-4-piridinkarbonil klorid (80 mg, 0.514 mmol), nitrojen altında piridin (414 µL) içinde karıştırılan bir ara ürün **I-69** (174 mg, 0.514 mmol) karışımına eklenmiştir. Karışım 2 saat boyunca 50°C'de karıştırılmıştır. Solvent, *vakum ile* konsantre edilmiştir

ve ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 0:100 ila 4:96 içinde MeOH içinde 7N amonyum solüsyonu) ile, nihai bileşik **Bileşik No. 135**'i (11 mg, %5) vermek üzere tekrar RP HPLC (Durağan faz: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 µm; mobil faz: gradyan %67 %0.1 NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 su içinde solüsyon, %33 MeCN ila %50 %0.1 NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 su içinde solüsyon, %50 MeCN) ile saflaştırılan renksiz bir yağ vermek üzere saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.77 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 4.09 (dd, J=13.0, 7.5 Hz, 1 H) 4.36 (dd, J=13.0, 4.3 Hz, 1 H) 4.86 (quind, J=6.9, 4.2 Hz, 1 H) 7.56 (br. d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.60 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1 H) 7.71 (br. s, 1 H) 7.79 (br. d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.60 (d, J=5.2 Hz, 1 H) 13.12 (br. s, 1 H).

Örnek 13 (E-13)

(7S)-N-[(6-Amino-3-piridil)metil]-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 136)

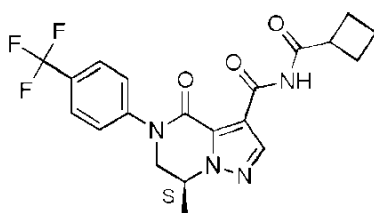


EtOH (2 mL) ve su (1 mL) içinde bir ara ürün **I-89** (75 mg, 0.144 mmol), hidroksilamin hidroklorid (50 mg, 0.72 mmol) ve Et₃N (20 µL, 0.144 mmol) karışımı, 20 saat boyunca reflükste karıştırılmıştır. Hidroksilamin hidroklorid (50 mg, 0.72 mmol) ve Et₃N (20 µL, 0.144 mmol) eklenmiştir. Karışım, ilave 12 saat boyunca reflükse tabi tutulmuştur akabinde soğutulmuştur. Soğutulan solüsyon, HCl ile söndürülmüştür, Et₂O ile yıkanmıştır ve pH, 2 M NaOH ile 9-10'a ayarlanmıştır. Ortaya çıkan karışım, DCM ile birkaç kere özütlenmiştir. Kombine edilen organik fazlar kurutulmuştur (MgSO₄) ve solvent, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 5/100 ila 70/30 içinde DCM/MeOH 9/1) ile saflaştırılmıştır. İstenen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Katı, beyaz bir katı olarak nihai bileşik **Bileşik No. 136**'yı (43 mg, %66) vermek üzere DIPE ile tritüre edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.65 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 3.89 (dd, J=12.8, 7.1 Hz, 1 H)

4.20 (dd, $J=12.8, 4.3$ Hz, 1 H) 4.31 (br. s., 2 H) 4.36 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H) 4.65 - 4.78 (m, 1 H) 6.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.37- 7.45 (m, 3 H) 7.68 (br. d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.94 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 9.99 (br. t, $J=5.1, 5.1$ Hz, 1 H).

5 Örnek 14 (E-14)

(7S)-N-(siklobütankarbonil)-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 137)

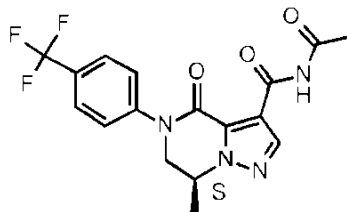


10

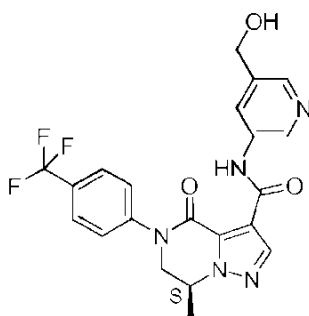
Dess-Martin periodinan (167 mg, 0.394 mmol), oda sıcaklığında florobenzen (2.5 mL) ve DMSO (100 μ L) içinde karıştırılmış bir ara ürün **I-90** (100 mg, 0.246 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, 1 saat boyunca 85°C'de kapatılmış bir tüpün içinde karıştırılmıştır. Karışım, oda sıcaklığına getirilmiştir ve akabinde EtOAc ile aköz $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solüsyonu arasında bölünmüştür. Organik katman kurutulmuştur (MgSO_4), filtrelenmiştir ve solvent, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 10:90 içinde MeOH) ile saflaştırılmıştır. İstenen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler, tekrar RP HPLC (Durağan faz: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 μ m; mobil faz: gradyan %54 %0.1 $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ pH 9 Su içinde solüsyon, %46 MeCN ile %64 %0.1 $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ pH 9 su içinde solüsyon, %36 MeCN) ile nihai bileşik **Bileşik No. 137** (45 mg, %43) vermek üzere saflaştırılan bir kalıntıyı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.74 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H) 1.81 - 1.90 (m, 1 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.18 - 2.28 (m, 2 H) 2.29 - 2.39 (m, 2 H) 3.66 (quin, $J=8.5$ Hz, 1 H) 4.02 (dd, $J=13.0, 7.2$ Hz, 1 H) 4.31 (dd, $J=13.0, 4.3$ Hz, 1 H) 4.78 - 4.86 (m, 1 H) 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 12.18 (br. s., 1 H).

E-14'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

30

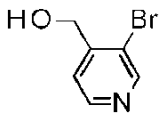
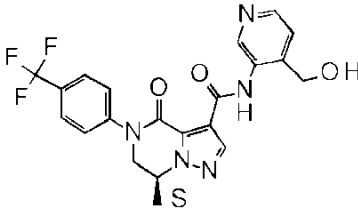
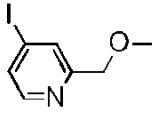
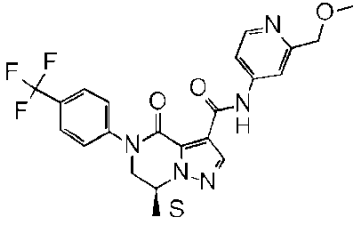
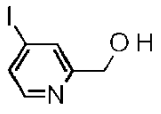
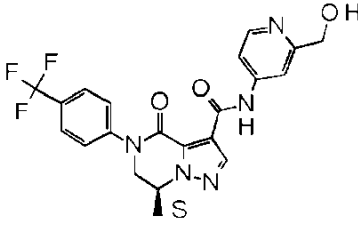
Ara Ürün**Nihai Bileşik****I-91****Bileşik No. 138****Örnek 15 (E-15)**

(7S)-N-[5-(hidroksimetil)piridin-3-il]-7-metil-4-okso-5-[4-(triflorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-karboksamid (Bileşik No. 148)



Bakır(I) iyodid (45.6 mg, 0.240 mmol), 1,4-dioksan (8.1 mL) içinde karıştırılan bir ara ürün **I-69** (202.6 mg, 0.599 mmol), heteroaril-halide [37669-64-0] (201.7 mg, 0.898 mmol) ve K₃PO₄ (381.4 mg, 1.797 mmol) süspansiyonuna eklenmiştir. Karışım, birkaç dakika boyunca nitrojen ile temizlenmiştir ve akabinde (+/-)-trans-1,2-sikloheksandiamin (28.8 µL, 0.240 mmol) ve TEA (0.250 mL, 1.797 mmol) eklenmiştir. Karışım, 18 saat boyunca 100°C'de kapatılmış bir tüp içinde nitrojen altında karıştırılmıştır. Akabinde daha fazla TEA (0.250 mL, 1.797 mmol) eklenmiştir ve 4 saat boyunca 100°C'de karıştırılmıştır. Akabinde karışım, NH₄OH/tuzlu su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman ayrılmıştır ve *vakum ile* buharlaştırılmıştır. Ham ürün, flaş kolon kromatografisi (silika; DCM 0/100 ila 100/0 içinde EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenilen fraksiyonlar toplanmıştır ve solventler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Katı, DIPE ile tritüre edilmiştir, filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak nihai bileşik **Bileşik No. 148**'i (122 mg, %46) vermek üzere kurutulmuştur.

E-15'e yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür takip edilerek aşağıdaki bileşikler sentezlenmiştir:

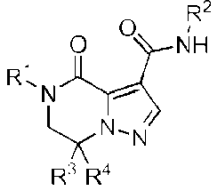
Ara Ürün	Reaktif	Nihai Bileşik
I-69		
		Bileşik No. 147
I-69		
		Bileşik No. 149
I-69		
		Bileşik No. 150

5

Aşağıdaki Tablo 1, Formülün (I) ilave bileşiklerini listeler.

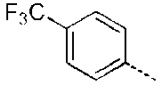
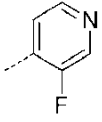
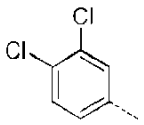
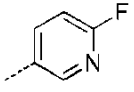
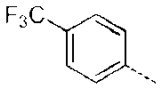
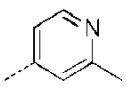
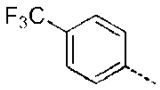
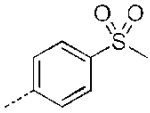
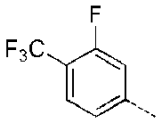
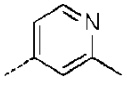
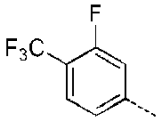
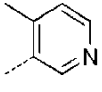
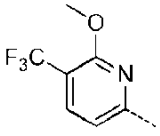
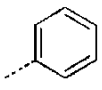
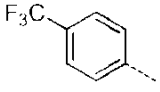
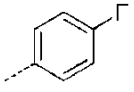
Tablo 1. Aşağıdaki bileşikler, Deney Kısmı (Örnek No.) içinde örneklendirilen yöntemler takip edilerek hazırlanmıştır. Deney kısmında örneklendirilen ve açıklanan bileşikler, bir yıldız işareti * ile gösterilir. Bazı bileşiklere yönelik stereokimyasal konfigürasyon, bileşiğin kendisinin tek bir stereoizomer olarak izole edilmesine rağmen

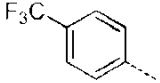
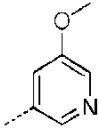
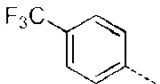
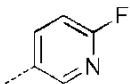
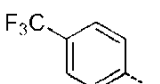
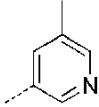
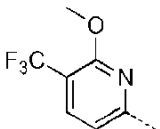
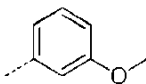
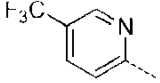
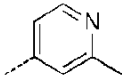
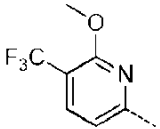
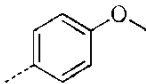
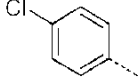
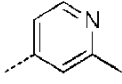
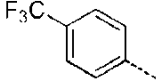
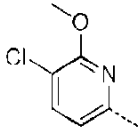
mutlak stereokimya belirtilmediğinde ve enantiyomerik olarak saf olduğunda *R veya *S olarak gösterilmiştir.



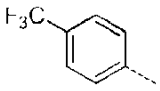
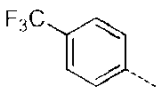
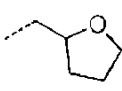
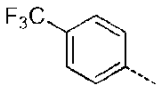
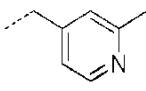
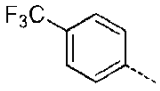
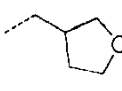
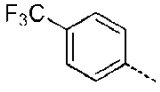
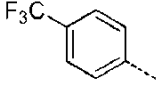
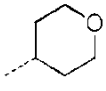
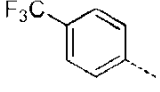
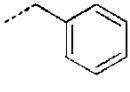
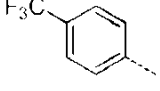
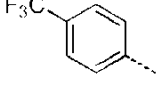
5

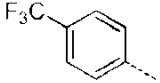
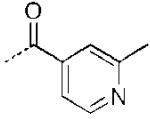
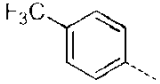
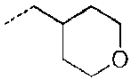
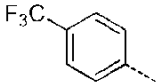
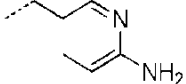
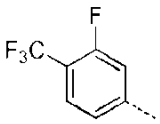
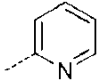
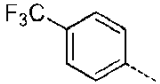
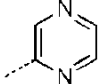
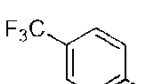
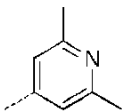
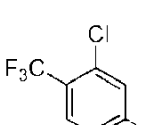
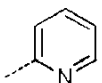
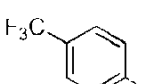
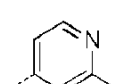
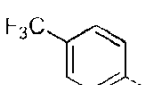
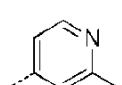
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
1			>CH(CH ₃) (S)	
2			>CH(CH ₃) (S)	
57			>CH(CH ₃) (S)	
3			>CH(CH ₃) (S)	
85			>CH(CH ₃) (S)	
86			>CH(CH ₃) (S)	
19			>CH(CH ₃) (S)	

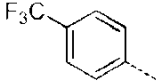
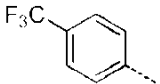
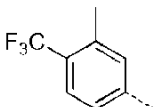
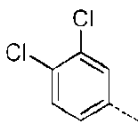
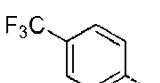
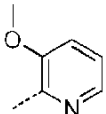
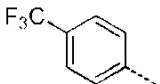
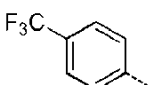
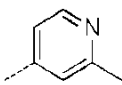
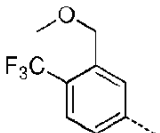
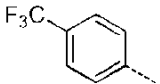
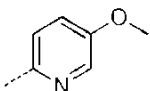
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
4			>CH(CH ₃) (S)	
56			>CH(CH ₃) (S)	
5			>CH(CH ₃) (S)	
6			>CH(CH ₃) (S)	
87			>CH(CH ₃) (S)	
23			>CH(CH ₃) (S)	
120			>CH(CH ₃) (S)	
7			>CH(CH ₃) (S)	
144			>CH(CH ₃) (S)	

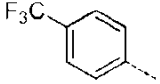
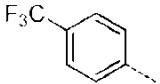
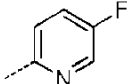
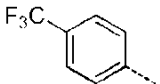
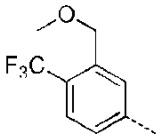
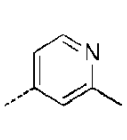
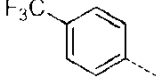
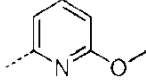
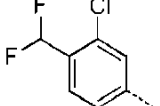
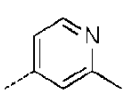
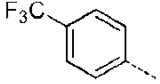
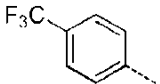
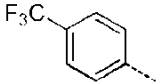
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
				
55			>CH(CH ₃) (S)	
8			>CH(CH ₃) (S)	
119			>CH(CH ₃) (S)	
88			>CH(CH ₃) (S)	
121			>CH(CH ₃) (S)	
89			>CH(CH ₃) (S)	
9			>CH(CH ₃) (S)	
83			>CH(CH ₃) (S)	

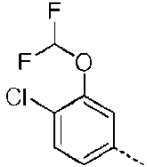
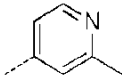
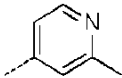
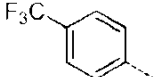
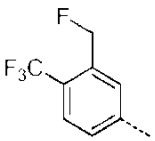
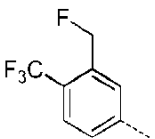
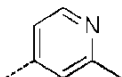
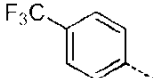
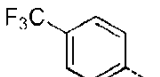
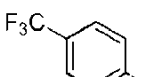
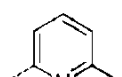
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
90			>CH(CH ₃) (S)	
58			>CH(CH ₃) (S)	
91			>CH(CH ₃) (S)	
10			>CH(CH ₃) (S)	
122			>CH(CH ₃) (S)	
59			>CH(CH ₃) (S)	
60			>CH(CH ₃) (S)	
99			>CH(CH ₃) (S)	
134			>CH(CH ₃) (S)	

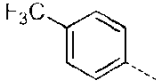
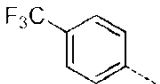
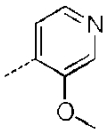
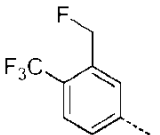
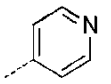
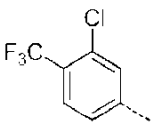
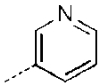
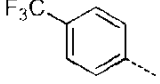
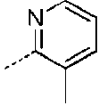
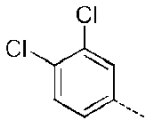
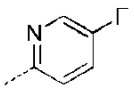
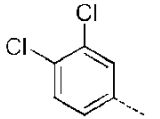
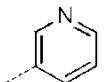
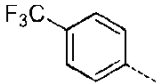
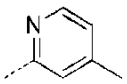
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
61			>CH(CH ₃) (*S)	
62			>CH(CH ₃) (S)	
63			>CH(CH ₃) (S)	
64			>CH(CH ₃) (S)	
65			>CH(CH ₃) (S)	
66			>CH(CH ₃) (S)	
67			>CH(CH ₃) (S)	
68			>CH(CH ₃) (S)	
69		-CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
135			>CH(CH ₃) (S)	

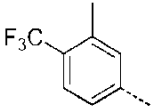
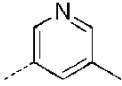
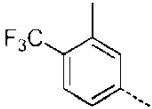
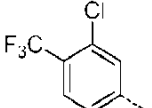
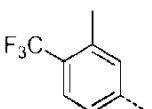
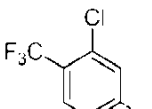
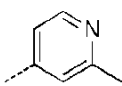
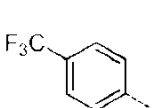
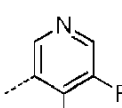
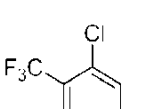
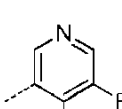
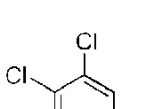
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
				
70			>CH(CH ₃) (S)	
136			>CH(CH ₃) (S)	
20			>CH(CH ₃) (S)	
100			>CH(CH ₃) (S)	
101			>CH(CH ₃) (S)	
46			>CH(CH ₃) (S)	
94			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
93			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
71			>CH(CH ₃) (S)	

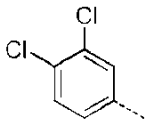
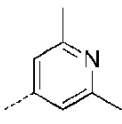
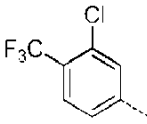
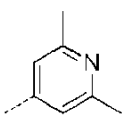
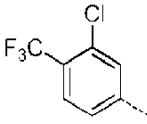
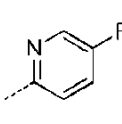
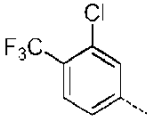
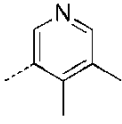
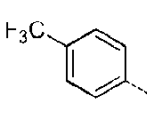
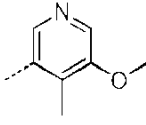
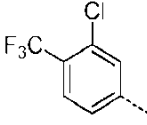
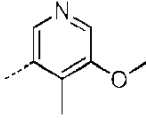
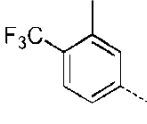
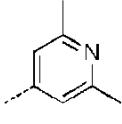
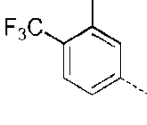
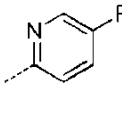
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
				
72			>CH(CH ₃) (S)	
35			>CH(CH ₃) (S)	
25			>CH(CH ₃) (S)	
11			>CH(CH ₃) (S)	
12				
12a			>CH(CH ₃) (S)	. HCl
92			>CH(CH ₂ OCH ₃)	
31			>CH(CH ₃) (S)	
102			>CH(CH ₃) (S)	

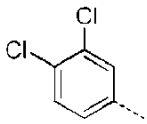
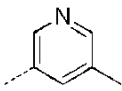
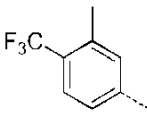
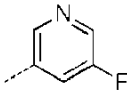
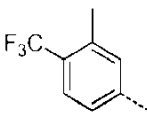
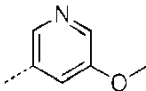
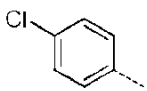
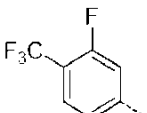
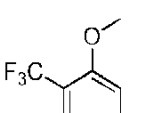
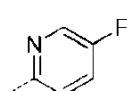
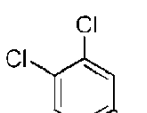
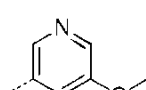
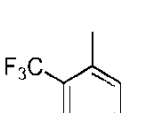
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
103			>CH(CH ₃) (S)	
104			>CH(CH ₃) (S)	
137			>CH(CH ₃) (S)	
95			>CH(CH ₃) (S)	
105			>CH(CH ₃) (S)	
96			>CH(CH ₃) (S)	
13				
13a			>CH(CH ₃) (S)	.HCl
14			>CH(CH ₃) (S)	
138			>CH(CH ₃) (S)	

Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
84			>CH(CH ₃) (S)	
97			>CH(CH ₃) (S)	
139			>CH(CH ₃) (S)	
53			>CH(CH ₃) (S)	
54			>CH(CH ₃) (S)	
140			>CH(CH ₃) (S)	
141			>CH(CH ₃) (S)	
17			>CH(CH ₃) (S)	
142			>CH(CH ₃) (S)	

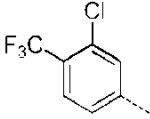
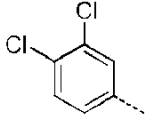
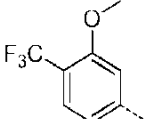
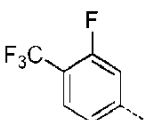
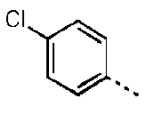
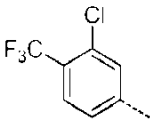
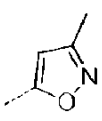
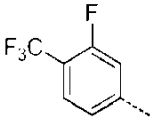
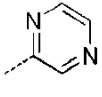
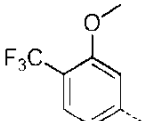
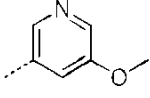
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
				
16			>CH(CH ₃) (S)	
52			>CH(CH ₃) (S)	
47			>CH(CH ₃) (S)	
15			>CH(CH ₃) (S)	
98			>CH(CH ₃) (S)	
26			>CH(CH ₃) (S)	
18			>CH(CH ₃) (S)	
37			>CH(CH ₃) (S)	

Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
				
36			>CH(CH ₃) (S)	
106			>CH(CH ₃) (S)	
112			>CH(CH ₃) (S)	
109			>CH(CH ₃) (S)	
124			>CH(CH ₃) (S)	
133			>CH(CH ₃) (S)	
116			>CH(CH ₃) (S)	
118			>CH(CH ₃) (S)	

Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
				
107			>CH(CH ₃) (S)	
108			>CH(CH ₃) (S)	
126			>CH(CH ₃) (S)	
132			>CH(CH ₃) (S)	
127			>CH(CH ₃) (S)	
111			>CH(CH ₃) (S)	
110			>CH(CH ₃) (S)	
28			>CH(CH ₃) (S)	

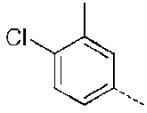
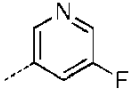
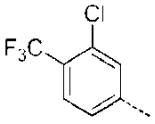
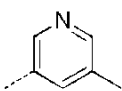
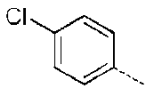
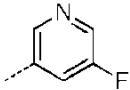
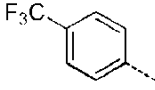
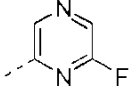
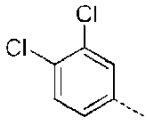
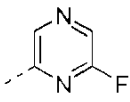
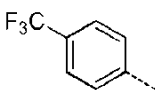
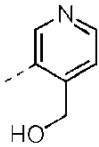
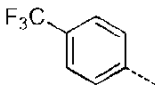
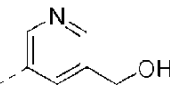
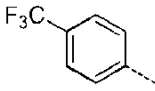
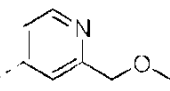
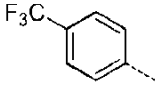
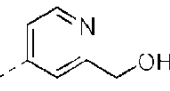
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
				
39			>CH(CH ₃) (S)	
40			>CH(CH ₃) (S)	
41			>CH(CH ₃) (S)	
21			>CH(CH ₃) (S)	
81			>CH(CH ₃) (S)	
29			>CH(CH ₃) (S)	
38			>CH(CH ₃) (S)	
32			>CH(CH ₃) (S)	

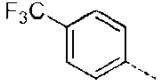
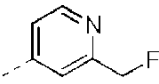
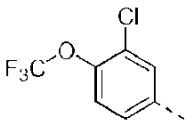
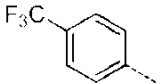
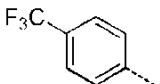
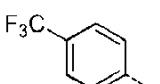
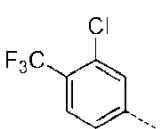
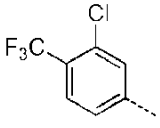
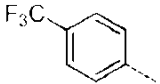
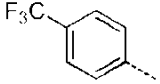
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
117			>CH(CH ₃) (S)	
27			>CH(CH ₃) (S)	
78			>CH(CH ₃) (S)	
30			>CH(CH ₃) (S)	
33			>CH(CH ₃) (S)	
73		-H	>CH(CH ₃) (S)	
75		-H	>CH(CH ₃) (S)	
74		-H	>CH(CH ₃) (S)	

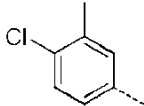
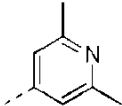
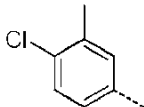
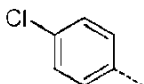
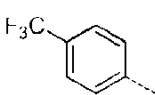
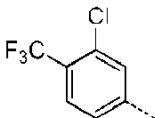
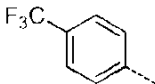
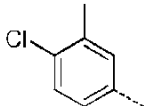
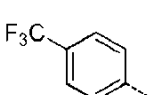
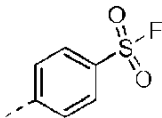
Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
				
76		-H	>CH(CH ₃) (S)	
80		-H	>CH(CH ₃) (S)	
77		-H	>CH(CH ₃) (S)	
82		-H	>CH(CH ₃) (S)	
128			>CH(CH ₃) (S)	
113			>CH(CH ₃) (S)	
34			>CH(CH ₃) (S)	
50			>CH(CH ₃) (S)	

Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
115			>CH(CH ₃) (S)	
24			>CH(CH ₃) (S)	
130			>CH(CH ₃) (S)	
131			>CH(CH ₃) (S)	
125			>CH(CH ₃) (S)	
129			>CH(CH ₃) (S)	
79			>CH(CH ₃) (S)	
143			>CH(CH ₃) (S)	

Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
22			>CH(CH ₃) (S)	
51			>CH(CH ₃) (S)	
123			>CH(CH ₃) (S)	
43			>CH(CH ₃) (S)	
114			>CH(CH ₃) (S)	
49			>CH(CH ₃) (S)	. HCl
44			>CH(CH ₃) (S)	
45			>CH(CH ₃) (S)	

Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
				
48			>CH(CH ₃) (S)	
42			>CH(CH ₃) (S)	
145			>CH(CH ₃) (S)	
146			>CH(CH ₃) (S)	
147			>CH(CH ₃) (S)	
148			>CH(CH ₃) (S)	
149			>CH(CH ₃) (S)	
150			>CH(CH ₃) (S)	

Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
151			>CH(CH ₃) (S)	
152			>CH(CH ₃) (S)	
153			>CH ₂	
154			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
155			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
156			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
157			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
158			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
159			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	

Bileşik No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Tuz Formu
160			>CH(CH ₃) (S)	
161			>CH(CH ₃) (S)	
162			>CH(CH ₃) (S)	
163			>CH(CH ₂ OCH ₃) (RS)	
164			>CH(CH ₂ OCH ₃) (RS)	
165			>CH(CH ₂ OCH ₃) (RS)	
166		-H	>CH(CH ₃) (S)	
167			>CH(CH ₃) (S)	

Burada sağlanan bileşiklerdeki asit içeriği veya tuz stokiyometrisi değerleri, deneysel olarak elde edilenlerdir ve farklı analitik yöntemler kullanıldığında değişebilir. Burada bildirilen hidroklorik asidin içeriği, ^1H NMR entegrasyonu ve/veya elementel analiz ile belirlenmiştir.

5

ANALİTİK KISIM

Erime noktaları

10 Deđerler pik deđerleridir ve genellikle bu analitik yöntem ile ilişkili olan deneysel belirsizlikler ile elde edilir.

DSC823e (A): Birkaç bileşik için erime noktaları (m.p.), DSC823e (Mettler-Toledo) aparatı ile belirlenmiştir. Erime noktaları, 10°C /dakikalık sıcaklık gradyanı ile
15 ölçülmüştür. Maksimum sıcaklık, 300°C 'dir. Pik değerleri kaydedilmiştir.

Mettler Toledo MP50 (B): Birkaç bileşik için erime noktaları, Mettler Toledo MP50'de açık kapiler tüplerde belirlenmiştir. Erime noktaları, 10°C /dakikalık sıcaklık gradyanı ile ölçülmüştür. Maksimum sıcaklık, 300°C 'dir. Erime noktası verileri dijital ekrandan
20 okunmuştur ve video kayıt sisteminden kontrol edilmiştir.

LCMS

Genel prosedür

25

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ölçümü ilgili yöntemlerde belirtildiği üzere bir LC pompası, bir diyot dizisi (DAD) veya bir UV detektörü ve bir kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gerekli olması halinde ek detektörler dahil edilmiştir (aşağıdaki yöntemlerin tablosuna bakınız).

30

Kolondan akış, bir atmosferik basınç iyon kaynağı ile konfigüre edilen Kütle Spektrometresine (MS) getirilmiştir. Bileşiğin nominal monoizotopik moleküler ağırlığının (MW) ve/veya tam kütle monoizotopik moleküler ağırlığının tanımlanmasına olarak tanıyan iyonları elde etmek amacıyla ayarlama parametrelerinin (örneğin

tarama aralığı, kalma süresi...) ayarlanması teknikte uzman kişinin bilgisi dahilindedir. Veri toplama uygun yazılım ile gerçekleştirilmiştir.

Bileşikler bunların deneysel retansiyon süreleri (R_t) ve iyonlar ile açıklanır. Veri tablosunda farklı şekilde belirtilmemesi halinde, rapor edilen moleküler iyon $[M+H]^+$ 'ye (protonlu molekül) karşılık gelir. Birçok izotopik yapıya sahip moleküller (Br, Cl) için bildirilen değer, en düşük izotop kütlesi için elde edilendir. Tüm sonuçlar, kullanılan yöntem ile yaygın olarak bağlantılı olan deneysel belirsizlikler ile elde edilmiştir.

10 **Tablo 2.** LC-MS Yöntemleri (Akış, mL/dakika cinsinden ifade edilir; kolon sıcaklığı (T) °C cinsinden ifade edilir; İşlem süresi, dakika cinsinden ifade edilir).

Yöntem	Araç	Kolon	Mobil faz	Gradyan	Flow ----- Col T	Çalışma süresi
1	Waters: Acquity® UPLC® DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 - (1.7µm, 2.1x50mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + %5 CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	%95 A'dan %5 A'ya 4.6 dakikada, 0.4 dakika boyunca tutulmuştur	1 ----- 50	5
2	Waters: Acquity® IClass DAD Xevo G2- S QTOF	Waters: CSH™ C18 - (1.7µm, 2.1x50mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + %5 CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	%95 A'dan %5 A'ya 4.6 dakikada, 0.4 dakika boyunca tutulmuştur	1 ----- 50	5
3	Waters: Acquity® IClass UPLC® DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + %5 CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	%95 A'dan %5 A'ya 4.6 dakikada, 0.4 dakika	1 ----- 50	5

Yöntem	Araç	Kolon	Mobil faz	Gradyan	Flow ----- Col T	Çalışma süresi
4	Agilent 1100 DAD- MSD G1956A	YMC-pack - ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 µm)	A: H ₂ O içinde %0.1 HCOOH B: CH ₃ CN	boyunca tutulmuştur		
				4.8 dakikada %95 A'dan %5 A'ya,		
				1.0 dakika boyunca tutulmuştur,	2.6 ----- 35	6.0
				0.2 dakikada %95 A'ya.		
5	Waters: Acquity UPLC® DAD Quattro Micro™	Waters: - BEH / (1.7µm, 2.1x100mm)	A: C18 CH ₃ COONH ₄ 7mM / %5 CH ₃ CN, CH ₃ CN	0.49 dakika boyunca %84.2, 2.18 dakikada %10.5		
				%95 A'ya, 1.94 dakika	0.343	6.2
				B: boyunca tutulmuştur,	----- 40	
				0.73 dakikada %84.2 A'ya geri, 0.73 dakika boyunca tutulmuştur.		

Yöntem	Araç	Kolon	Mobil faz	Gradyan	Flow ----- Col T	Çalışma süresi
6	Agilent 1290 Infinity DAD TOF- LC/MS G6224A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 µm)	A: H ₂ O içinde %0.1 HCOOH B: CH ₃ CN	ISET 2V1.0 Emulated Agilent Pump G1312A V1.0 4.8 dakikada		
				%94.51	2.6	6.0
				A'dan %5	-----	
				A'ya, 1.0	35	
				dakika		
				boyunca tutulmuştur, 0.2 dakikada %95 A'ya. %95 A'dan %40 A'ya 1.2		
7	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + %5 CH ₃ CN, CH ₃ CN	%95 dakikada, 0.6	1	2
				B: dakikada	-----	
				%5 A'ya, 0.2 dakika boyunca tutulmuştur	50	
8	Agilent: HP1100- DAD, MSD	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5µm, 2.1x30mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + %5 CH ₃ CN, CH ₃ CN	%95 0.2 dakika boyunca	1	5
				%95 A, 2.8	-----	
				dakikada	60	

Yöntem	Araç	Kolon	Mobil faz	Gradyan	Flow ----- Col T	Çalışma süresi
	G1956B			%0 A'ya, 1.15 dakika boyunca tutulmuştur, 0.15 dakikada %95 A'ya geri, 1.7 dakika boyunca tutulmuştur		
9	Waters: Acquity® IClass UPLC®- DAD/ Xevo G2- S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	%95 %5 A'ya 4.6 dakikada, 0.4 dakika boyunca tutulmuştur	1 ----- 50	5

Tablo 3. Analitik veri – erime noktası (M.p.) ve LCMS: [M+H]⁺, bileşiğin serbest bazının protonlanmış kütlesi anlamına gelir. Rt, retansiyon süresi anlamına gelir (dakika cinsinden), yöntem, LCMS için kullanılan yöntem karşılık gelir. Bazı bileşikler için tam kütle belirlenmiştir.

Bileşik No.	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS Yöntemi
1	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	2.15	2
2	217.7 (B)	493	3.60	4
57	n.d.	415	4.02	6

Bileşik No.	M.p. (°C)	[M+H]⁺	R_t	LCMS Yöntemi
3	160.2 (B)	416	2.31	4
85	204.8 (B)	431	2.40	6
86	121.8 (B)	444	2.52	6
19	181.5 (B)	431	2.25	6
4	189.0 (B)	434	3.38	4
56	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	2.51	1
5	215.0 (B)	430	2.34	6
6	198.2 (B)	493	3.59	4
87	166.4 (B)	448	2.38	4
23	225.0 (B)	448	2.68	4
120	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	3.08	8
7	185.3 (B)	433	3.90	6
144	197.8 (B)	446	3.31	4
55	n.d.	434	2.37	1
8	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	2.31	2
119	194.51 (A)	476	2.95	2
88	244.9 (B)	431	2.27	4
121	212.39 (A)	476	3	2
89	171.4 (B)	396	2.20	6
9	246.7 (B)	416	3.41	6
83	203.08 (A)	412	2.7	1
90	176.4 (B)	460	2.43	4
58	204.6 (B)	407	3.66	6
91	224.9 (B)	455	2.29	4
10	171.6 (B)	430	2.53	4

Bileşik No.	M.p. (°C)	[M+H]⁺	R_t	LCMS Yöntemi
122	192.95 (A)	476	2.91	2
59	159.8 (B)	421	3.89	6
60	161.4 (B)	393	3.45	6
99	223.3 (B)	431	3.16	6
134	n.d.	367	1.93	1
61	186.7 (B)	407	3.77	4
62	231.4 (B)	423	3.36	4
63	148.8 (B)	444	2.19	6
64	68.3 (B)	423	3.23	4
65	209.8 (B)	421	4.00	6
66	n.d.	423	3.20	6
67	n.d.	429	3.81	6
68	n.d.	395	3.82	6
69	n.d.	353	3.15	6
135	n.d.	458	1.97	1
70	128.8 (B)	437	3.33	4
136	104.2 (B)	445	2.15	6
20	199.2 (B)	434	3.69	4
100	225 (B)	417	3.50	4
101	214.9 (B)	444	2.41	4
46	223 (B)	450	3.84	4
94	n.d.	460	2.82	5
93	n.d.	460	2.82	5
71	208.2 (B)	393	3.65	4
72	108.6(B)	395	3.02	4

Bileşik No.	M.p. (°C)	[M+H]⁺	R_t	LCMS Yöntemi
35	227.3 (B)	430	3.79	4
25	258.4 (B)	416	3.69	4
11	164.7 (B)	446	2.62	4
12	n.d.	434	3.39	4
92	>300	460	2.35	4
31	160.4 (B)	460	3.68	4
102	n.d.	446	3.72	4
103	248.3 (B)	417	3.11	4
104	184.48 (A)	434.1237 (-0.3mDa)	2.63	2
137	237.74 (A)	421.1492 (+0.5mDa)	2.41	2
95	n.d.	474	2.42	4
105	n.d.	446	3.98	4
96	175.2 (B)	446	2.25	6
13	196.7 (B)	434	3.70	4
13a	146.4 (B)	434	3.70	4
14	249.5 (B)	430	2.44	6
138	212.65 (A)	381.1179 (+0.5 mDa)	1.91	2
84	196.7 (B)	462	2.41	4
97	94.5 (B)	362	1.98	4
139	204.9 (B)	406	3.22	4
53	145.5 (B)	448	2.89	4
54	141.3 (B)	462	2.46	4
140	246.7 (B)	422	3.69	4
141	224.9 (B)	417	3.41	4
17	211.9 (B)	430	3.73	4

Bileşik No.	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS Yöntemi
142	257.9 (B)	405	2.18	4
16	200.8 (B)	446	2.46	4
52	197.4 (B)	448	2.40	4
47	120.57 140.43(A)(*)	ve 450.0959 (+1.5mDa)	2.39	2
15	136.3 (B)	430	2.62	4
98	179.56 (A)	434.0589 (+0.2 mDa)	2.72	2
26	197.4 (B)	416	2.88	4
18	n.d.	430	3.43	4
37	202.8 (B)	444	2.99	4
36	156.85 (A)	430.1508 (+1.7mDa)	2.32	2
106	n.d.	451.0906 (+0.9mDa)	2.44	2
112	n.d.	431.1448 (+0.5mDa)	2.41	2
109	153.31 (A)	464.1101 (O.OmDa)	2.5	2
124	194.50 (A)	448	2.39	3
133	167.78 (A)	482	2.62	3
116	213.63 (A)	417	2.24	3
118	201.71 (A)	444	2.39	3
107	189.26 A	478	2.5	3
108	212.88 (A)	468	2.76	3
126	229.17 (A)	478	2.5	3
132	224.82 (A)	460.1598 (+0.2mDa)	2.35	2
127	185.94 (A)	494.1207 (O.OmDa)	2.55	2
111	161.92 (A)	458.1803 (-0.1mDa)	2.53	2
110	221.63 (A)	448.1395 (-0.1mDa)	2.78	2

Bileşik No.	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS Yöntemi
28	233.4 (B)	430	2.87	4
39	144.6 (B)	448	3.90	4
40	194.8 (B)	460	3.45	4
41	180.0 (B)	382	2.56	4
21	179.0 (B)	434	2.94	4
81	186.35 (A)	466.1309 (+0.6mDa)	2.53	2
29	210.8 (B)	447	3.34	4
38	186.5 (B)	444	2.70	4
32	243.4 (B)	460	2.66	4
117	259.0 (B)	464	3.72	4
27	174.0 (B)	434	3.80	4
78	183.36 (A)	452.1147 (+0.1mDa)	2.69	2
30	225.0 (B)	430	2.60	4
33	216.6	460	2.87	4
73	275 (B)	339	2.92	4
75	n.d.	353.1225 (O.OmDa)	1.87	2
74	n.d.	373.0685 (+0.6mDa)	1.94	2
76	n.d.	339	1.01	7
80	233.33 (A)	369	1.72	3
77	261.95 (A)	415.1032 (+0.3mDa) [M+CH ₃ COO] ⁻ (**)	1.79	2
82	n.d.	305	2.67	4
128	213.44 (A)	454	2.55	3
113	181.5 (B)	435	3.559	4
34	191.5 (B)	476	3.317	4

Bileşik No.	M.p. (°C)	[M+H]⁺	R_t	LCMS Yöntemi
50	168.1 (B)	468	3.91	4
115	193.3(B)	447	3.519	4
24	204.0(B)	452	3.766	4
130	211.11 (A)	448.0744 (+0.1mDa)	2.66	2
131	186.35 (A)	466.1309 (+0.6mDa)	2.53	2
125	156.83 (A)	462.1553 (O.OmDa)	2.66	2
129	189.99 (A)	414.1133 (O.OmDa)	2.34	2
79	182.00 (A)	428.1291 (+0.2mDa)	2.56	2
143	201.6 (B)	474	2.59	4
22	246.7 (B)	448	2.92	4
51	214.9 (B)	480	3.52	4
123	251.93 (A)	431	2.3	3
43	223.3 (B)	396	2.43	4
114	175.3 (B)	462	2.61	4
49	252.5 (B)	464	2.82	4
44	210.9 (B)	410	2.63	4
45	165.9 (B)	414	3.79	4
48	216.6 (B)	464	3.08	4
42	186.5 (B)	400	3.54	4
145	209.5 (A)	435.1194 (+0.2mDa)	2.52	2
146	172.9 (A)	435.0545 (+0.6mDa)	2.59	2
147	212.57 (A)	446.1439 (-0.1mDa)	1.75	2
148	150.83 (A)	446.1439 (-0.1mDa)	1.83	2
149	121.94 (A)	460.1600 (+0.4mDa)	2.27	2
150	169.28 (A)	446.1437 (-0.3mDa)	1.91	2

Bileşik No.	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS Yöntemi
151	152.64 (A)(*)	448.1402 (+0.6mDa)	2.35	2
152	145.36 (A)	466.0898 (+0.4mDa)	2.43	2
153	229.9 (B)	402	2.56	4
154	184.10 (A)	447.1393 (+0.1mDa)	2.23	2
155	184.37 (A)	447.1398 (+0.6mDa)	2.23	2
156	105.42 (A)	480.1048 (-0.2mDa)	2.41	2
157	n.d.	480.1054 (+0.4mDa)	2.41	2
158	n.d.	446	1.2	7
159	n.d.	446	2.15	1
160	178.1 (B)	424	2.53	4
161	233.4 (B)	397	3.54	4
162	250.1 (B)	383	3.31	4
163	n.d.	447	3.48	4
164	n.d.	480.1063 (+1.3mDa)	2.41	2
165	n.d.	446.1436 (-0.4mDa)	2.18	2
166	n.d.	319	2.93	4
167	205.04 (A)(*)	495.0746 (-0.4mDa) [M-H] ⁻ (***)	2.98	9

n.d. = belirlenmemiş

(*) Çoklu kristalin formları tespit edilmiştir. Ana/en yüksek pik ile ilgili MP

(**) Bileşik, doğrudan iyonize edilemez. Eklenti türü belirtilir: [M+CH₃COO]⁻.

(***) Rapor edilen moleküler iyon, [M-H]⁻(protondan arındırılmış moleküle) karşılık gelir.

Optik Rotasyonlar

Optik rotasyonlar, sodyum lambası olan Perkin-Elmer 341 polarimetrede ölçülmüştür ve şu şekilde bildirilmiştir: $[\alpha]^\circ$ (λ , c g/100ml, solvent, T°C).

$[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha) / (l \times c)$: burada l , dm cinsinden yol uzunluğudur ve c , T sıcaklığında (°C) ve λ dalga boyunda (nm cinsinden) bir numuneye yönelik g/100 ml cinsinden konsantrasyondur. Kullanılan ışığın dalga boyunun 589 nm (sodyum D çizgisi) olması halinde D sembolü kullanılabilir. Rotasyon işareti (+ veya -) her zaman verilmelidir. Bu eşitlik kullanıldığında konsantrasyon ve solvent rotasyondan sonra her zaman için parantez içinde sağlanır. Rotasyon, derece kullanılarak bildirilir ve konsantrasyon birimleri verilmez (g/100 ml olduğu varsayılır).

10 **Tablo 4.** Optik Rotasyon verileri.

Bileşik No.	$\alpha_D(^{\circ})$	Dalgaboyu (nm)	Konsantrasyon w/v %	Solvent	Sıcaklık (°C)
128	+11.4	589	0.47	DMF	20
80	+16.2	589	0.57	DMF	20
125	+8.6	589	0.53	DMF	20
130	+10.5	589	0.59	DMF	20
79	+8.4	589	0.62	DMF	20
123	+9.4	589	1	DMF	20
55	+12.0	589	0.59	DMF	20
5	+8.4	589	0.66	DMF	20
56	+9.2	589	0.45	DMF	20
122	-1.0	589	0.5	DMF	20
119	+3.6	589	0.58	DMF	20
83	-1.1	589	0.49	DMF	20
104	+10.5	589	0.57	DMF	20
138	+12.6	589	0.42	DMF	20
47	+8.9	589	0.83	DMF	20
98	+7.2	589	0.53	DMF	20

Bileşik No.	$\alpha_D(^{\circ})$	Dalgaboyu (nm)	Konsantrasyon w/v %	Solvent	Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)
36	+5.9	589	0.65	DMF	20
124	+7.9	589	0.58	DMF	20
133	+8.4	589	0.5	DMF	20
116	+6.3	589	0.57	DMF	20
126	+9.1	589	0.66	DMF	20
132	+7.2	589	0.53	DMF	20
127	+6.4	589	0.5	DMF	20
81	+9.4	589	0.55	DMF	20
129	+10.6	589	0.51	DMF	20
118	+7.2	589	0.55	DMF	20
78	+10.5	589	0.51	DMF	20
77	+18.1	589	0.57	DMF	20
145	+37.8	589	0.55	DMF	20
146	+35.2	589	0.55	DMF	20
147	+4.6	589	0.50	DMF	20
148	+8.5	589	0.56	DMF	20
149	+9.8	589	1.10	DMF	20
150	+9.7	589	0.52	DMF	20
151	+10.4	589	0.53	DMF	20
152	+9.1	589	0.58	DMF	20
154	-25.4	589	0.49	DMF	20
155	+26.8	589	0.49	DMF	20
156	-32.7	589	0.51	DMF	20
157	+27.6	589	0.49	DMF	20
158	-23.9	589	1.30	DMF	20

Bileşik No.	$\alpha_D(^{\circ})$	Dalgaboyu (nm)	Konsantrasyon w/v %	Solvent	Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)
159	+25.5	589	0.96	DMF	20
167	-22.5	589	0.50	DMF	20

SFC-MS

Genel prosedür

5

SFC ölçümü, karbon dioksit (CO₂) uygulamasına yönelik FCM-1200 çift pompalı sıvı kontrol modülü ve modifiye edici içeren Berger Instrument'ten Analitik sistem, CTC Analytics otomatik sıvı numuneleme cihazı, oda sıcaklığından 80°C'ye kolon ısıtmasına yönelik TCM-20000 termal kontrol modülü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 400 bara dayanabilen yüksek basınçlı akış hücresi olan Agilent 1100 UV fotodiyot dizilim detektörü kullanılmıştır. Kolondan gelen akış, MS spektrometresine ayrılmıştır. MS detektörü, atmosferik basınçlı iyonizasyon kaynağı ile konfigüre edilmiştir. Waters ZQ kütle spektrometresine yönelik aşağıdaki iyonizasyon parametreleri şunlardır: tepe: 9µa, kaynak sıcaklığı: 140°C, koni: 30 V, prob sıcaklığı 450°C, ekstraktör 3 V, desolvatasyon gazı 400L/saat, koni gazı 70 L/saat. Nitrojen, nebulizör gazı olarak kullanılmıştır. Veri toplama, Waters-Micromass MassLynx-Openlynx veri sistemi ile gerçekleştirilmiştir.

10

15

20

Tablo 5. Analitik SFC-MS Yöntemleri (Akış mL/dakika cinsinden ifade edilir; kolon sıcaklığı (T)°C cinsinden ifade edilir; Basınç, Mpa cinsinden ifade edilir).

Yöntem	Kolon	Mobil Faz	Akış	T	Basınç
1	Chiralpak IC 150 mmx4.6 mm Daicel	CO ₂ /EtOH (IPrNH ₂) 70/30	(%0.3) 3	35	100
2	Chiralcel OD-H 150mm x 4.6mm 5µm Daicel	CO ₂ /iPrOH(IPrNH ₂) 75/25	(%0.3) 3	35	100
3	Chiralpak IC 150mm x 4.6mm 5µm Daicel	CO ₂ /EtOH(IPrNH ₂) 60/40	(%0.3) 3	35	100

Tablo 6. Analitik SFC verileri - R_t , retansiyon süresi anlamına gelir (dakika cinsinden), $[M+H]^+$, bileşiğin protonlanmış kütlesi anlamına gelir, yöntem, enantiyomerik olarak saf bileşiklerin SFC/MS analizi için kullanılan yöntemle refere eder. Ölçüm, karışım ile karşılaştırılmıştır.

5

Bileşik No.	R_t	$[M+H]^+$	UV Alanı %	İzomer Elüsyon Sırası*	Yöntem
93	2.55	460	100	A	1
94	4.8	460	100	B	1
155	2.96	447	100	A	2
154	4.07	447	100	B	2
157	2.76	480	100	A	3
156	4.85	480	100	B	3
159	2.5	446	100	A	3
158	3.6	446	100	B	3

*A, ayrıışan birinci izomer anlamına gelir. B, ayrıışan ikinci izomer anlamına gelir.

FARMAKOLOJİK ÖRNEKLER

Mevcut buluşta sağlanan bileşikler, mGluR2'nin negatif allosterik modülatörleridir. Bu bileşikler, glutamat bağlama bölgesi haricindeki allosterik bir bölgeye bağlanarak glutamat yanıtlarını inhibe eder. mGluR2'nin glutamat konsantrasyonuna yanıtı, Formülün (I) bileşikleri mevcut olduğunda azalır. Formülün (I) bileşiklerinin, reseptör fonksiyonunu azaltma kapasiteleri sayesinde etkilerine büyük ölçüde mGluR2'de sahip olması beklenir. Aşağıda açıklanan ve bu tür bileşiklerin ve daha belirgin olarak Formüle (I) göre bileşiklerin tanımlanmasına uygun olan $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ bağlanma analizi yöntemi kullanılarak mGluR2'de test edilen negatif allosterik modülatörlerin etkileri Tablo 7'de gösterilir.

20

A) In vitro farmakoloji

1) $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ bağlanma analizi

[³⁵S]GTPγS bağlanma analizi, G-protein bağlı reseptör (GPCR) fonksiyonunu araştırmak amacıyla kullanılan fonksiyonel membran temelli bir analizdir, böylelikle GTP'nin hidroliz edilemeyen formu [³⁵S]GTPγS (guanozin 5'-trifosfat, gama-yayan ³⁵S ile etiketlenmiştir) ölçülür. G-protein α alt birimi, guanozin 5'-difosfatın (GDP) guanozin trifosfat (GTP) ile değişimini katalizler ve bir agonist [³⁵S]GTPγS ile GPCR aktivasyonu üzerine ekli hale gelir ve değişim döngüsünü devam ettirmek üzere klevaj edilemez (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). Eklenen radyoaktif [³⁵S]GTPγS miktarı, G-proteini aktivitesinin direkt ölçümüdür ve bu nedenle antagonist aktivitesi de belirlenebilir. mGlu2 reseptörlerinin tercihen, bu yöntem için tercih edilen kenetlenme olan Gai-proteinine bağlandığı gösterilir ve bu nedenle rekombinant hücre hatlarında ve dokularda mGlu2 reseptörlerinin reseptör aktivasyonunun araştırılması amacıyla yaygın olarak kullanılır. Burada, bu buluş bileşiklerinin negatif allosterik modülasyon (NAM) özelliklerinin saptanması amacıyla Schaffhauser vd.'den (Molecular Pharmacology, **2003**, 4:798-810) adapte edilen ve insan mGlu2 reseptörü ile transfekte edilen hücrelerden alınan membranlar kullanılarak [³⁵S]GTPγS bağlanma analizinin kullanımı açıklanır.

Membran hazırlanışı

CHO-hücreleri, pre-konflüansa kadar kültürlenmiştir ve 24 saat 5 mM bütirat ile uyarılmıştır. Hücreler akabinde, PBS içinde parçalanarak toplanmıştır ve hücre süspansiyonu santrifüjlenmiştir (tezgah üstü santrifüjde 4000 RPM'de 10 dakika). Üst faz atılmıştır ve pellet, Ultra Turrax homojenizatör ile karıştırılarak 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 içinde yavaşça yeniden süspanse edilmiştir. Süspansiyon, 12,400 RPM'de (Sorvall F14S-6x250Y) 10 dakika santrifüjlenmiştir ve üst faz atılmıştır. Pellet, Ultra Turrax homojenizatör kullanılarak 5 mM Tris-HCl, pH 7.4 içinde homojenize edilmiştir ve tekrar santrifüjlenmiştir (13,000 RPM, 20 dakika, 4°C). Nihai pellet, 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 içinde yeniden süspanse edilmiştir ve kullanılmadan önce uygun alikuotlarda -80°C'de saklanmıştır. Protein konsantrasyonu, standart olarak bovin serum albümin ile Bradford yöntemi (Bio-Rad, USA) aracılığıyla belirlenmiştir.

[³⁵S] GTPγS bağlanma analizi

Test bileşiklerinin mGluR2 negatif allosterik modölatör aktivitesinin ölçümü aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir. Test bileşikleri ve glutamat, 10 mM HEPES asidi, 10 mM HEPES tuzu, pH 7.4, 100 mM NaCl, 3 mM MgCl₂ ve 10 µM GDP içeren analiz tamponu içinde seyreltilmiştir. İnsan mGlu2 reseptörü içeren membranlar buz üzerinde eritilmiştir ve 18 µg/ml saponin ilave edilen analiz tamponunda seyreltilmiştir. Membranlar, 30°C'de 30 dakika önceden tanımlanmış (~EC₈₀) glutamat konsantrasyonu (60 µM) ile birlikte bileşik ile önceden inkübe edilmiştir. [³⁵S]GTPγS (nihai konsantrasyon 0.1 nM) eklendikten sonra analiz karışımları kısa süre çalkalanmıştır ve aktivasyon üzerine [³⁵S]GTPγS eklenmesine izin vermek üzere inkübe edilmiştir (30 dakika, 30°C). Nihai analiz karışımları, 10 mM HEPES asidi, 10 mM HEPES tuzu, pH 7.4, 100 mM NaCl, 3 mM MgCl₂, 10 µM GDP ve 10 µg/ml saponin içinde 7 µg membran proteini içermiştir. Toplam reaksiyon hacmi 200 µl'dir. Reaksiyonlar, 96 gözlü filtermate evrensel hasat cihazı kullanılarak Unifilter-96 GF/B plakalarından (Perkin Elmer, Massachusetts, USA) hızlı filtrasyon ile sonlandırılmıştır. Filtreler, buz soğukluğunda 10 mM NaH₂PO₄/10 mM Na₂HPO₄, pH 7.4 ile 6 kez yıkanmıştır. Filtreler akabinde hava ile kurutulmuştur ve her göze 30 µl sıvı sentilasyon kokteyli (Microscint-O) eklenmiştir. Membrana bağlı radyoaktivite, Topcount cihazında sayılmıştır.

20 **Veri analizi**

Mevcut buluşun temsili bileşiklerinin konsantrasyon-yanıt eğrileri, Lexis yazılım arayüzü (J&J'de geliştirilmiştir) kullanılarak oluşturulmuştur. Veriler, glutamatın EC₈₀-eşdeğer konsantrasyonunun eklenmesi üzerine oluşturulan yanıt olarak tanımlanan kontrol glutamat yanıtının %'si olarak hesaplanmıştır. Test bileşiğinin log konsantrasyonuna karşı bu yüzdeleri grafikleyen sigmoid konsantrasyon-yanıt eğrileri, lineer olmayan regresyon analizi kullanılarak analiz edilmiştir. Yarı maksimum inhibisyon oluşturan konsantrasyon, IC₅₀ olarak hesaplanmıştır. pIC₅₀ değerleri, IC₅₀ M cinsinden ifade edildiğinde -log IC₅₀ olarak hesaplanmıştır. E_{maks}, nispi maksimum etki (yani, kontrol glutamat yanıtına göre maksimum % inhibisyon) olarak tanımlanır.

Tablo 7. Buluşa göre bileşiklere yönelik farmakolojik veriler.

Bileşik No.	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{max}	Bileşik No.	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{max}
73	5.87	95	90	7.8	106
55	8.25	101	88	8.07	106
19	8.58	104	87	8.46	112
134	7.2	103	58	7.74	113
5	8.52	105	62	7.11	104
135	6.16	111	70	6.09	106
69	6.34	103	122	7.67	113
66	6.73	103	83	7.81	111
57	8.77	102	119	8.11	111
68	6.58	102	120	8.4	107
65	6.75	107	121	8.01	109
67	6.7	104	64	6.77	107
136	5.81	104	3	8.68	116
7	8.33	103	144	8.32	114
59	7.45	103	1	8.72	111
9	7.95	103	10	7.7	113
99	7.34	100	4	8.52	117
63	6.93	99	8	8.36	123
60	7.36	103	14	8.61	109
56	8.53	104	95	8.26	112
2	8.77	103	13	8.65	110
6	8.51	107	13a	8.96	106
61	7.15	104	96	8.53	113
85	8.66	106	105	8.21	108
89	7.98	107	137	7.39	107
86	8.64	105	104	8.09	108
91	7.73	103	103	6.99	104

Bileşik No.	GTPγS	GTPγS
	hmGluR2	hmGluR2
	anGI	anGI
	pIC ₅₀	E _{max}
102	7.67	112
31	7.64	109
92	7.32	117
12	7.32	110
11	6.62	109
25	8.51	112
35	8.4	114
72	6.56	111
71	7.15	111
93	5.27	95
94	7.7	115
46	8.56	113
101	8.57	118
100	8.53	119
20	7.97	113
138	6.78	114
84	8.13	112
97	6.83	114
139	7.59	109
53	8.61	114
54	8.28	118
140	8.03	111
141	8.08	113
17	7.39	107
142	6.67	110
16	7.86	115
52	8.59	118
47	8.97	109
15	6.62	106
98	8.44	107
26	9.08	107

Bileşik No.	GTPγS	GTPγS
	hmGluR2	hmGluR2
	anGI	anGI
	pIC ₅₀	E _{max}
18	7.95	107
37	9.14	108
36	9.07	111
106	8.94	111
112	8.95	106
109	8.91	109
124	8.65	107
133	9.04	105
116	8.87	109
118	8.8	105
107	8.83	107
108	8.55	104
126	8.93	108
132	7.91	105
127	8.39	108
111	8.84	109
110	8.3	107
28	9.06	107
39	9.03	112
40	8.67	111
41	8.21	106
21	8.72	108
81	7.71	106
29	8.75	107
38	8.94	108
32	8.46	111
117	8.43	105
27	9.09	108
78	7.87	106
30	8.96	111
33	8.43	111

Bileşik No.	GTP γ S - hmGluR2 anGI pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGI Emax
128	8.54	106
34	7.98	107
113	8.5	107
50	8.76	108
115	8.16	108
24	8.49	107
131	8.53	110
125	8.63	110
130	9.07	110
129	8.21	110
79	8.78	112
143	8.09	116
22	8.45	109
51	8.85	113
145	8.91	126
146	9.02	128
147	7.27	103
148	7.73	105
149	7.69	104
150	8.09	107
151	8.57	115
152	8.98	108
153	6.91	111
154	8.31	113
155	6.48	106
156	8.77	107
157	6.55	104
158	8.48	108
159	6.10	108
160	8.45	112
161	8.55	108

Bileşik No.	GTP γ S - hmGluR2 anGI pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGI Emax
162	8.17	109
163	7.99	107
164	8.72	108
165	8.03	106
166	veri yok	
167	7.37	107

B) *In vivo* farmakoloji

1) Amorfin yüklü sıçanlarda palpebral açıklığın LY-404039 indüklü düşüşünün tersine çevrilmesi

Erkek Wiga Wistar sıçanları (CrI:WI; Charles River Almanya; 220 ± 40 g), standart laboratuvar koşulları ($21 \pm 2^\circ\text{C}$; %50-65 bağıl nem; aydınlık karanlık döngüsü 12 saate ayarlanmıştır; ışıklar sabah 6.00'da açılır) altında tutulmuştur ve deneylerin başlatılmasından önce bir gece aç bırakılmıştır (musluk suyu istenildiği kadar sağlanmıştır). Test periyodu esnasında ayrı kafeslere alınmışlardır. Palpebral açıklık, apomorfin enjeksiyonundan 1 saat önce LY-404039 (2.5 mg/kg, s.c.) ile önceden muamele edilen veya muamele edilmeyen hayvanlarda apomorfin (1.0 mg/kg, i.v.) enjeksiyonundan sonra ilk saat boyunca her 5 dakikada bir skorlanmıştır. Hayvanlar aynı zamanda, apomorfin yüklemesi öncesinde önceden belirlenmiş aralıklarla test bileşiği veya solvent ile önceden muamele edilmiştir. Skor sistemi şu şekildedir: (5) egzoftalmos, (4) tam açık, (3) dörtte üç açık, (2) yarı açık, (1) dörtte bir açık, (0) kapalı. Palpebral açıklığa yönelik skorlar, 60 dakikalık gözlem süresince toplanmıştır. >26 olan kümülatif bir palpebral açıklık skoru, palpebral açıklığın LY-404039 indüklü düşüşünün ilaç indüklü tersine çevrimi için seçilmiştir (LY-404039 ile önceden muamele edilmemiş kontrol sıçanlarının ($n = 6335$) %99.5'ine karşı LY-404039 ile önceden muamele edilmiş kontrol hayvanlarının ($n = 154$) %3.2'sinde bulunma).

Tablo 8, sadece apomorfin alan kontrol hayvanlarındaki ve apomorfin ve LY-404039 alan hayvanlardaki palpebral açıklık skorunu gösterir. Sadece apomorfin alan hayvanlarda medyan palpebral açıklık 43 iken apomorfin ve LY-404039 alan hayvanlarda medyan palpebral açıklık 17'dir. Sadece apomorfin ile muamele edilen hayvanlarda palpebral açıklık skoru neredeyse her zaman için (sıçanların %95.5'inde) 34'ten büyük iken kombinasyon (apomorfin + LY-404039) ile muamele edilen hayvanlarda hayvanların sadece %3.2'si, 26'dan büyük palpebral açıklık sergiler.

Tablo 8. Kontrol hayvanlarında palpebral açıklık skoru.

Ölçüm	Tek başına amorfin ($n = 6335$)	Amorfin + LY-404039 ($n = 154$)
-------	-----------------------------------	-----------------------------------

Palbepral açıklık
skoru

Orta skor:	43	17
Oluşum skoru > 26 (%):	99.5	3.2
Oluşum skoru > 34 (%):	95.9	0.0

2) Skopolamin indüklü hiperlokomasyonun mGluR2 PAM JNJ-42153605- indüklü inhibisyonunun etkisinin tersine çevrilmesi

5 **Aparat**

Motor aktivite, mikro işlemci tabanlı motor aktivite alanlarında ölçülmüştür (39 cm yüksekliği ve 31 cm çapı olan kapalı gri PVC silindirler). Her alan, kızıl ötesi LED (8 x 8 LED'ler) ışık kutusuna (beyaz PVC kare kutu; 40 x 40 cm²; yükseklik 12.5 cm) yerleştirilmiştir. Kızıl ötesine duyarlı bir tüp kamera ve beyaz bir ışık kaynağı, hayvanı izlemek amacıyla gözlem odasının üzerindeki tavana monte edilmiştir. Kat edilen toplam mesafe (cm) kaydedilmiştir ve Noldus Ethovision XT Video İzleme Sistemi (Versiyon 7.0.418; Noldus, Wageningen, Hollanda) kullanılarak analiz edilmiştir. Aktivite kafeslerindeki ışığın şiddeti (zemin seviyesinde merkezde ölçülen) 4 ile 8 LÜKS arasında değişmiştir.

Genel Prosedür

Sıçanlar, aktivite kayıtlarının başlatılmasından 60 dakika önce test bileşiği veya araç ile önceden muamele edilmiştir ve ayrı kafeslere yerleştirilmiştir. Sıçanlara, aktivite ölçümlerinin başlatılmasından hemen önce skopolamin (0.16 mg/kg, i.v.) ile kombine olarak aktivite kaydının başlatılmasından 30 dakika önce JNJ-42153605 (3-(siklopropilmetil)-7-(4-fenilpiperidin-1-il)-8-(triflorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin; WO2010/130424; *Cid et al. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8770-8789) (20 mg/kg, i.v.) verilmiştir. Skopolamin enjeksiyonundan hemen sonra sıçanlar, aktivite monitörlerine yerleştirilmiştir ve ilk 30 dakika boyunca kat edilen toplam mesafe ölçülmüştür.

Solvent ile önceden muamele edilmiş kontrol sıçanları.

Solvent ile önceden muamele edilmiş kontrol sıçanlarının tarihsel serilerinde elde edilen frekans dağılımları, aşağıdaki Tablo 9'da verilir. JNJ-42153605 ve skopolamin kombinasyonunu alan hayvanlar (n = 433) neredeyse, 1500 cm'den az (< 1500 cm) bir mesafe kat etmiştir (kontrol hayvanlarının sadece %2.5'i 1500 cm'den (> 1500 cm) fazla bir mesafe kat etmiştir). Diğer taraftan sadece skopolamin verilen hayvanlar (n = 215), her zaman için 1500 cm'den fazla (> 1500 cm) olan toplam mesafeyi ve her zaman için (sıçanların %95.8'inde) 4400 cm'den fazla (> 4400 cm) bir mesafe kat etmiştir. Herhangi bir yüklemenin yapılmadığı sıçanlar neredeyse her zaman 1500 cm'den fazla (> 1500 cm) (sıçanların %93.3'ünde) ve 4400 cm'den az (< 4400 cm) (sıçanların %98.9'unda) bir mesafe kat etmiştir. JNJ-42153605'in skopolamin indüklü hiperlokomasyon üzerindeki inhibitör etkisini tersine çevirmek amacıyla aşağıdaki ya hep ya hiç kriteri kullanılmıştır: (1) tersine çevrim: toplam mesafe > 1500 cm.

Tablo 9. Solvent ile önceden muamele edilmiş kontrol sıçanlarının tarihi serilerinde elde edilen frekans dağılımları. N_{test edilmiş}, test edilen hayvanların sayısı anlamına gelir.

	Medyan (cm)	> 1500 cm (%)	> 4400 cm (%)	N _{test edilmiş}
Kombinasyon	480	2.5	0.0	433
Sıfır yük	2618	93.3	1.1	638
Skopolamin	7246	100	95.8	215

3) Midriyazis indüksiyonu

20

Wiga sıçanlarının gözbebeği çapı, bir mikroskopik mikrometre (1 birim = 1/24 mm) ile ölçülmüştür. İlaç indüklü etkilere yönelik kriterler: gözbebeği çapı > midriyazise yönelik 25 birim (kontrollerde: %1.9) test bileşiğinin (test 1) uygulamasının 1 saat sonrası veya test bileşiğinin uygulamasının 1, 2 veya 3 saat sonrası (test 2, burada tam 3 saatlik periyot üzerinde maksimum gözbebeği çapı rapor edilir).

25

Aşağıdaki Tablo 10, yukarıda açıklanan testler 1)-3) içinde elde edilen verileri sağlar:

Tablo 10. Testler 1)-3) içinde verilerin kısa açıklaması. Tabloda: SCOP JNJ-42153605, skopolamin indüklü hiperlokomasyon üzerinde JNJ 42153605 etkisinin tersine

30

çevrilmesi anlamına gelir, APO LY-404039, amorfün yüklü sıçanlarda palpebral açıklığın LY-404039 indüklü düşüşünün tersine çevrilmesi anlamına gelir, MYD, midriyazisin indüksiyonu anlamına gelir, ED₅₀, orta derecede etkili doz anlamına gelir; PO, oral yol anlamına gelir; SC, subkütanöz yol anlamına gelir.

5

ED₅₀ (mg/kg)

Bileşik No.	Yol	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD	
				Test 1	Test 2
19	PO	0.79			
5	PO	1.27	0.32	> 10	
7	PO	> 2.5			
9	PO	0.32	> 2.5		> 10
85	PO	1.26			
89	PO	> 2.5			
86	PO	1.26			
88			> 2.5		
87	PO	> 2.5			
3	PO	0.08			
144	PO	1.01	1.99		
1	PO	0.20	0.39		>40
4	PO	1.01			
8	PO	1.26	0.2		> 10
14	PO	0.13	0.13		
95	PO	> 2.5			
13	PO	0.32	0.32		
96	PO	1.99			
105	PO	> 2.5			
104	PO	> 0.63			

ED₅₀ (mg/kg)

Bileşik No.	Yol	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD	
				Test 1	Test 2
25	PO	> 2.5	> 10		
35	PO	> 2.5	> 10		
46	PO	> 2.5	1.99		
101	PO	0.5	0.79		> 10
100	PO	0.2	0.32		
20	PO	> 2.5	> 2.5		
84			> 2.5		
140	PO	> 2.5			
141	PO	> 2.5			
47	PO	0.5			32
98	PO	> 0.63			
26	PO	0.32			5
18	PO	> 0.63			
37	PO	> 0.63	> 0,63		
36	PO	0.2			20
106	PO	0.32			
112	PO	0.2			
109	PO	0.32			32
124	PO	0.2			> 40
133	PO	> 0.63			
116	PO	0.05			5
118	PO	> 0.63	> 0.63		1.3
107	PO	> 0.63	> 0,63		

ED₅₀ (mg/kg)

Bileşik No.	Yol	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD	
				Test 1	Test 2
108	PO	> 0.63			
126	PO	> 0.63	> 0,63		
132	PO	> 0.63			
127	PO	> 0.63			
111	PO	0.32			
110	PO	> 0.63			
28	PO	> 0.63			
39	PO	0.32			5
40	PO	> 0.63	> 0,63		
41	PO	> 0.63	0.32		
21	PO	0.32			7.9
29	PO	> 0.63			
38	PO	0.20			2
32	PO	> 0.63			
117	PO	0.51			> 10
27	PO	0.32			> 10
78	PO	> 0.63			
30	PO	0.51			3.1
33	PO	> 0.63			
147	PO	>0,63			
151	PO	>0.63			
152	PO	0.08			
154	PO	0.63			

ED₅₀ (mg/kg)

Bileşik No.	Yol	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD	
				Test 1	Test 2
156	PO	0.20			
158	PO	>0.63			
160	PO	>0.63			
161	PO	> 0.63			
162	PO	0.13			> 10

ÖNGÖRÜLEN BİLEŞİM ÖRNEKLERİ

5 Bu örneklerde kullanılan “aktif bileşen”, Formülün (I) nihai bir bileşiği, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, solvatları ve stereokimyasal olarak izomerik formları ve totomerleri ile ilgilidir.

Buluş formülasyonuna yönelik tariflerin tipik örnekleri aşağıdaki gibidir:

1. Tabletler

10

Aktif bileşen	5 ila 50 mg
Di-kalsiyum fosfat	20 mg
Laktoz	30 mg
Talk	10 mg
Magnezyum stearat	5 mg
Patates nişastası	ad 200 mg

Bu örnekte aktif bileşen, aynı miktarda mevcut buluşa göre bileşiklerden herhangi biri, özellikle aynı miktarda örnek verilen bileşiklerden herhangi biri ile değiştirilebilir.

15

2. Süspansiyon

Oral uygulamaya yönelik aköz bir süspansiyon hazırlanır, böylece her 1 mililitre, 1 ila 5 mg aktif bileşiklerden birini, 50 mg sodyum karboksimetil selüloz, 1 mg sodyum benzoat, 500 mg sorbitol ve 1 ml su ad içerir.

5 **3 . Enjekte edilebilir madde**

Su içindeki hacimde %10 propilen glikol içinde ağırlıkça %1.5 buluşun aktif bileşeninin karıştırılması yoluyla parenteral bir bileşim hazırlanır.

10 **4. Merhem**

Aktif bileşen	5 ila 1000 mg
Stearil alkol	3 g
Lanolin	5 g
Beyaz petrol	15 g
Su	ad 100 g

Bu örnekte aktif bileşen, aynı miktarda mevcut buluşa göre bileşiklerden herhangi biri, özellikle aynı miktarda örnek verilen bileşiklerden herhangi biri ile değiştirilebilir.

- 15 Uygun varyasyonlar, buluşun kapsamından çıkma olarak kabul edilmeyecektir. Bu nedenle açıklanan buluşun teknikte uzman kişiler tarafından birçok şekilde değiştirilebileceği açık olacaktır.