

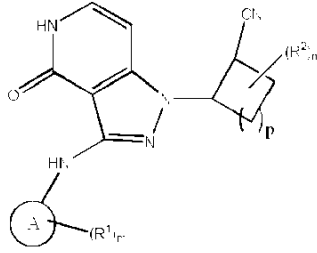
ÖZET**JANUS KİNAZI İNHİBİTÖRLERİ OLARAK SİKLOALKİL NİTRİL PİRAZOLO
PİRİDONLAR**

- 5 Mevcut buluş, JAK inhibitörleri olan ve böylece romatoid artrit, astım, COPD ve kanser gibi JAK-aracılı hastalıkların tedavisine yönelik faydalı olan formül l'in bileşiklerini sağlar.

İSTEMLER

1. Formül I'in bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir yuzu veya stereoisomeridir:

5



A, aril ve heteroarilden seçilir;

n 0, 1, 2, 3 veya 4'tür;

10

m 0, 1, 2, 3 veya 4'tür;

p 0, 1, 2, 3 veya 4'tür;

R¹ aşağıdakilerden seçilir:

halojen,

Okso (=O),

15

C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

C₁₋₁₀ heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

C₂₋₁₀ alkenil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

aril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

20

heteroaril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

(C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

(C₁₋₁₀)heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

25

aril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

heteroaril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

(C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀alkil,

C₀₋₁₀ alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

(C₁₋₁₀)heteroalkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

30

C₃₋₁₂ sikloalkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

aril C₀₋₁₀ alkilaminoamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

- heteroaril C₀₋₁₀ alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)heterosikloalkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 C₀₋₁₀ alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₁₀ heteroalkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil,
 5 (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil,
 heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil,
 arilC₀₋₁₀ alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil,
 10 C₁₋₁₀ heteroalkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil,
 heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil,
 arilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil,
 15 C₁₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₁₀ heteroalkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 20 arilC₀₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₁₀ alkiltiyoC₀₋₁₀ alkil,
 (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂ amino,
 -CO₂(C₀₋₁₀ alkil),
 -(C₀₋₁₀ alkil)CO₂H,
 25 -SO₂NH₂,
 -SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil),
 -SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 30 C₁₋₁₀ alkilsülfinilC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₁₀ heteroalkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 35 arilC₀₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,

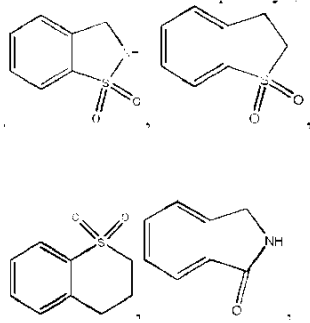
- C_{0-10} alkilsülfinilamino C_{0-10} alkil,
 C_{1-4} asilamino C_{0-10} alkil,
 hidroksi,
 5 $-(C_{1-10} \text{ alkil})OH$,
 $-C_{1-10}$ alkilalkoksi,
 siyano,
 $(C_{1-6} \text{ alkil})$ siyano ve
 C_{1-6} haloalkil; ve
 burada iki R^1 , halka atomu ile birlikte isteğe bağlı olarak birleşebilir
 10 burada bunlar, 3 ila 6 üyeli bir halka oluşturmak üzere bağlanır;
 R^2 aşağıdakilerden seçilir:
 halojen,
 Okso ($=O$),
 C_{1-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil,
 15 C_{3-12} sikloalkil,
 (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil,
 C_{0-10} alkilamino C_{0-10} alkil,
 (C_{1-10}) heteroalkilamino C_{0-10} alkil,
 C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkilamino C_{0-10} alkil,
 20 aril C_{0-10} alkilamino C_{0-10} alkil,
 heteroaril C_{0-10} alkilamino C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkilamino C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} alkilsülfonil,
 (C_{3-12}) sikloalkil C_{0-10} alkilsülfonil,
 25 (C_{3-12}) sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfonil,
 $(C_{0-10} \text{ alkil})_{1-2}$ amino,
 $-CO_2(C_{0-10} \text{ alkil})$,
 $-(C_{0-10} \text{ alkil})CO_2H$,
 $-SO_2CF_3$,
 30 $-SO_2CF_2H$,
 C_{1-10} alkilsülfinil,
 hidroksi,
 $-(C_{1-10} \text{ alkil})OH$,
 $-C_{1-10}$ alkilalkoksi,
 35 siyano,

- (C₁₋₆alkil)siyano ve
C₁₋₆haloalkil ve
burada iki R², halka atomu ile birlikte isteğe bağlı olarak birleşebilir
burada her biri, 3-6 üyeli bir doymuş halka oluşturmak üzere bağlanır; ve
5 burada R¹ ve R²'nin her biri isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R³ süstitüent ile süstitüe edilir;
R³ bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir:
halojen,
C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil ve
10 C₁₋₁₀ heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
C₂₋₁₀ alkenil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
aril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
heteroaril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
15 (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, ((C₀₋₁₀)alkil)₁₋₂aminokarboniloksi,
aril (C₀₋₁₀)alkilaminokarboniloksi,
-CO₂(C₀₋₁₀ alkil),
-(C₀₋₁₀ alkil)CO₂H,
20 Okso (=O),
-SO₂NH₂,
-SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil),
-SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂,
-SO₂CF₃,
25 -SO₂CF₂H,
C₁₋₁₀ alkilsülfinil,
amino,
(C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂ amino,
-(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁N(C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂
30 hidroksi,
(C₁₋₁₀ alkil)OH,
C₁₋₁₀ alkoksi,
(C₁₋₁₀ alkil)siyano,
siyano ve
35 C₁₋₆haloalkil; ve

R3 isteğe bağlı olarak hidrojen, hidroksi, (C₁₋₆)alkil, (C₁₋₆)alkoksi, (C₁₋₁₀ alkil)OH, halojen, CO₂H, -(C₀₋₆)alkilCN, -O(C=O)C₁₋₆ alkil, NO₂, trifluorometoksi, trifluoroetoksi, trifluorometil, trifluoroetil, -N-C(O)O(C₀₋₆)alkil, C₁₋₁₀ alkilsülfonil, okso (O=), aminosülfonil, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil), -SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂, -SO₂C₁₋₆alkil, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -C₁₋₁₀ alkilsülfinil, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₁₀)haloalkil, amino(C₁₋₆alkil)₀₋₂ ve NH₂'den seçilen 1, 2 veya 3 **R⁴** sübstitüenti ile sübstitüe edilir; burada "aril", aromatik mono- ve poli-karboksilik halka sistemlerine refere eder, burada polihalka sistemlerindeki ayrı karboksilik halkalar kaynaşıktır veya tek bir bağ ile birbirine bağlıdır.

2. İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği **R¹**'in aşağıdakilerden seçilmesidir: halojen, Okso (=O), C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, heteroaril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil, (C₁₋₁₀)heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil, heteroaril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀ alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, heteroaril C₀₋₁₀ alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀ alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil, (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil, arilC₀₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀alkiltiyoC₀₋₁₀ alkil, (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂ amino, -CO₂(C₀₋₁₀ alkil), -(C₀₋₁₀alkil)CO₂H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil), -SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂, hidroksi, -(C₁₋₁₀ alkil)OH, -C₁₋₁₀ alkilalkoksi, siyano ve C₁₋₆haloalkil; ve burada iki **R¹** isteğe bağlı olarak bunların 3 ila 6 üyeli doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomları ile birleşebilir; ve burada **R¹** isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 **R³** sübstitüent ile sübstitüe edilir.

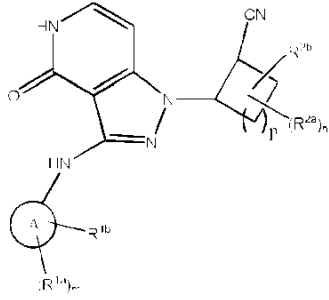
3. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşik olup, özelliği **A**'nın aşağıdakilerden seçilmesidir: fenil, izoindolinil, 2,3-dihidro-1*H*-izoindolil, kinolinil, piridinil,



5 2,3-dihidro-1*H*-indenil, benzothazolil, 1,3-benzotiyazolil ve 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinil.

4. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği **R¹**'in aşağıdakilerden seçilmesidir: fluoro, metilsülfonil, kloro, trifluorometil, trifluorometoksi, dimetilsülfamoil, sülfamoil, hidroksietil, trifluoroetil, pirazolilkarbamoilmetil, pirazolilkarbonilamino metil, *tert*-bütoksikarbonilaminometil, aminometil, izopropilsülfamoil, benzilsülfamoil, (siklopropilmetil)sülfamoil, etilsülfamoil, sikloheksilsülfamoil, piperidinilsülfonil, morfolinilsülfonil, triazolilmetil, pirrolidinilkarbonil, oksazolilkarbonilaminometil, pirimidinilkarbonilaminometil, hidroksietil, 1-hidroksietil, morfolinilmetil, 1-hidroksimetiletil, hidroksi(metilpropil), 1-hidroksi(metilpropil), hidroksipropil, etilhidroksi, (*tert*-bütil)sülfinilaminometil, dioksolanil, metilaminometil, metilkarbonilaminometil, (dimetilamino)metil, pirazolilmetil, imidazolilmetil, okso, hidroksi, hidroksimetil, metil, *tert*-bütil, (*tert*-bütil)sülfinilaminometil, (etil)aminometil, pirrolidinilsülfonilmetil, trifluoroetil, (2,2,2,-trifluoroetil), karboksi, siklopropilmetil, dimetilaminometil, siklopentilmetil, metilaminoetil, 1-(metilamino)etil, etilaminometil, dimetilaminokarbonil, dimetilkarbamoil, morfolinilkarbonil, siklopropil, aminoetil, 1-aminoetil, pirrolidinil, metiletil, izobütül, siklopropilmetil, metilsülfanilmetil, 3-hidroksi(dimetilpropil), triazolilmetil, 3-hidroksi-2,2,-dimetilpropil ve metoksietil; burada **R¹** isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 **R³** süstitüent ile süstitüe edilir.

5. İstem 1'e göre formül II'nin bir bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya stereoizomeridir:



II

A, aril ve heteroarilden seçilir;

n 0, 1 veya 2'dir;

5

m 0, 1, 2 veya 3'tür;

p 0, 1, 2, 3 veya 4'tür;

R^{1a} aşağıdakilerden seçilir:

halojen,

Okso (=O),

10

C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

(C₁₋₁₀)heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀alkil,

C₀₋₁₀ alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

15

(C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂ amino,

C₁₋₁₀ alkiltiyoC₀₋₁₀ alkil,

C₀₋₁₀ alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil,

-SO₂NH₂,

-SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil),

20

-SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂,

hidroksi,

-(C₁₋₁₀ alkil)OH,

-C₁₋₁₀ alkilalkoksi ve

C₁₋₆haloalkil ve

25

burada iki R^{1a}, halka atomu ile birlikte isteğe bağlı olarak birleşebilir

burada bunlar, 3 ila 6 üyeli bir halka oluşturmak üzere bağlanır;

R^{2a} aşağıdakilerden seçilir:

halojen,

Okso (=O),

30

C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

- C_{0-10} alkilamino C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkilamino C_{0-10} alkil,
 $(C_{0-10}$ alkil) $_{1-2}$ amino,
 $-CO_2(C_{0-10}$ alkil),
5 $-(C_{0-10}$ alkil) CO_2H ,
hidroksi,
 $-(C_{1-10}$ alkil)OH,
 $-C_{1-10}$ alkilalkoksi ve
 C_{1-6} haloalkil, burada iki R^{2a} isteğe bağlı olarak her birinin 3 ila 6 üyeli bir
10 doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile birleşebilir;
burada R^{1a} ve R^{2a} bağımsız olarak 1, 2, 3 veya 4 R^{3a} sübstitüent ile
sübstitüe edilir; R^{3a} bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir:
halojen,
 C_{1-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil ve
15 C_{1-10} heteroalkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil,
Okso (=O),
hidroksi,
 $(C_{1-10}$ alkil)OH,
 C_{1-10} alkoksi ve
20 C_{1-6} haloalkil;
 R^{3a} isteğe bağlı olarak hidrojen, hidroksi, (C_{1-6}) alkil, (C_{1-6}) alkoksi, $(C_{1-10}$ alkil)OH, halojen, CO_2H , $-(C_{0-6})$ alkilCN, $-O(C=O)C_1-C_6$ alkil, NO_2 ,
trifluorometoksi, trifluoroetoksi, trifluorometil, trifluoroetil, $-N-C(O)O(C_{0-6})$ alkil,
 C_{1-10} alkilsülfonil, okso (O=), aminosülfonil, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-10}$ alkil), -
25 $SO_2N(C_{1-10}$ alkil) $_2$, $-SO_2C_{1-6}$ alkil, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, $-C_{1-10}$ alkilsülfinil, $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ haloalkil, amino (C_{1-6}) alkil) $_{0-2}$ ve NH_2 'den seçilen 1, 2 veya 3
 R^{4a} sübstitüent ile sübstitüe edilir.
 R^{1b} aşağıdakilerden seçilir:
hidrojen,
30 halojen,
Okso (=O),
 C_{1-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} heteroalkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil,
 C_{2-10} alkenil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil,
35 aril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil,

- C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
heteroaril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
 (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
 C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil,
5 (C_{1-10}) heteroalkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil,
 C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil,
aril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil,
heteroaril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil,
10 C_{0-10} alkilamino(karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
 (C_{1-10}) heteroalkilamino(karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
 C_{3-12} sikloalkilamino(karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
aril C_{0-10} alkilaminoamino(karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
heteroaril C_{0-10} alkilamino(karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
15 (C_{3-12}) heterosikloalkilamino(karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
 C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} heteroalkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12}) sikloalkil C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12}) sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
20 heteroaril C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
aril C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} heteroalkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12}) sikloalkil C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
25 (C_{3-12}) sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
heteroaril C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
aril C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} heteroalkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
30 (C_{3-12}) sikloalkil C_{0-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12}) sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
heteroaril C_{0-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
aril C_{0-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} alkiltiyo C_{0-10} alkil,
35 $(C_{0-10}$ alkil) $_{1-2}$ amino,

- CO₂(C₀₋₁₀ alkil),
 -(C₀₋₁₀ alkil)CO₂H,
 -SO₂NH₂,
 -SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil),
 -SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 C₁₋₁₀ alkilsülfinilC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₁₀ heteroalkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 arilC₀₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 C₀₋₁₀ alkilsülfinilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₄asilamino C₀₋₁₀ alkil,
 hidroksi,
 -(C₁₋₁₀ alkil)OH,
 -C₁₋₁₀ alkilalkoksi,
 siyano,
 (C₁₋₆alkil)siyano ve
 C₁₋₆haloalkil;
R^{2b} aşağıdakilerden seçilir:
 hidrojen,
 halojen,
 Okso (=O),
 C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 C₃₋₁₂ sikloalkil,
 (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 (C₁₋₁₀)heteroalkilaminoC₀₋₁₀alkil,
 C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 aril C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 heteroaril C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₁₀ alkilsülfonil,

- (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀alkilsülfonil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonil,
 (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂ amino,
 -CO₂(C₀₋₁₀ alkil),
 5 -(C₀₋₁₀ alkil)CO₂H,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 C₁₋₁₀ alkilsülfonil,
 hidroksi,
 10 -(C₁₋₁₀ alkil)OH,
 -C₁₋₁₀ alkilalkoksi,
 siyano,
 (C₁₋₆alkil)siyano ve
 C₁₋₆haloalkil; burada **R^{1b}** ve **R^{2b}** isteğe bağlı olarak 1, 2 veya 3
 15 **R^{3b}** süstitüent ile süstitüe edilir;
R^{3b} bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: bağımsız olarak
 aşağıdakilerden seçilir: halojen, C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, aril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, -CO₂(C₀₋₁₀ alkil),
 20 Okso (=O), C₁₋₁₀ alkilsülfonil, amino, (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂ amino, hidroksi, (C₁₋₁₀alkil)OH, C₁₋₁₀ alkoksi, (C₁₋₁₀ alkil)siyano, siyano ve C₁₋₆haloalkil. halojen, C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, Okso (=O), amino, hidroksi, (C₁₋₁₀ alkil)OH, C₁₋₁₀alkoksi ve C₁₋₆haloalkil; burada **R^{3b}** isteğe bağlı olarak 1, 2
 25 veya 3 **R^{4b}** süstitüenti ile süstitüe edilir; ve
R^{4b} bağımsız olarak hidrojen, hidroksi, (C₁₋₆)alkil, (C₁₋₆)alkoksi, (C₁₋₁₀ alkil)OH, halojen, -O(C=O)C₁₋₆ alkil, trifluorometoksi, trifluoroetoksi, trifluorometil, trifluoroetil, okso (O=), -O(₀₋₁)(C₁₋₁₀)haloalkil, amino(C₁₋₆alkil)₀₋₂ ve NH₂'den seçilir.

30

6. İstem 5'e göre bir bileşik olup, burada: **R^{1b}** aşağıdakilerden seçilir:

- halojen, Okso (=O), C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, heteroaril C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋
- 35

- 5 1(karbonil)₀₋₁amino C₀₋₁₀ alkil, (C₁₋₁₀)heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil, heteroaril C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, heteroaril C₀₋₁₀alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀ alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil, arilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀alkil, C₁₋₁₀ alkiltiyoC₀₋₁₀ alkil, (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂ amino, -CO₂(C₀₋₁₀alkil), -(C₀₋₁₀ alkil)CO₂H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil), -SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂, hidroksi, -(C₁₋₁₀ alkil)OH, -C₁₋₁₀ alkilalkoksi, siyano ve C₁₋₆haloalkil;
- 10 **R^{2b}** aşağıdakilerden seçilir: hidrojen, : halojen, C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₃₋₁₂ sikloalkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀alkil, C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil, (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂amino ve hidroksi; ve burada **R^{1b}** ve **R^{2b}** bağımsız olarak isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 **R^{3b}** süstitüent ile süstitüe edilir.
- 15

7. İstem 1'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir stereoizomeri olup, özelliği aşağıdakilerden seçilmesidir:

- 20 2-{3-[(4-fluorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il} siklo heksankarbonitril;
- 25 2-(3-{[4-(metilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 25 2-{3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il} siklo heksankarbonitril;
- 30 2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il} siklo heksankarbonitril;
- 30 2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}-5-{[1-siklopropiletil]amino}sikloheksankarbonitril;
- 5-hidroksi-2-(4-okso-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5-azetidin-1-il-2-(4-okso-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

- 5-[[1-siklopropiletil]amino]-2-(4-okso-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5-[[1-siklopropiletil]amino]-2-(4-okso-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 5-azetidin-1-il-2-{3-[(4-kloro-3-fluorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-kloro-3-fluorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}-5-(dimetilamino)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-kloro-3-fluorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}-5-[[1-siklopropiletil]amino}sikloheksankarbonitril;
- 10 5-azetidin-1-il-2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}-5-(dimetilamino)sikloheksankarbonitril;
- 15 5-azetidin-1-il-2-(4-okso-3-[[4-(trifluorometoksi)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5-[[1-siklopropiletil]amino]-2-(4-okso-3-[[4-(trifluorometoksi)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5-(dimetilamino)-2-(4-okso-3-[[4-(trifluorometoksi)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 2-(4-okso-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}-5-(3-hidroksi-3-metilazetidin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 25 2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}-5-(3-hidroksiazetidin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N,N*-dimetilbensensülfonamid;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)bensensülfonamid;
- 30 (2-{3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}siklopentankarbonitril);
- (2-{3-[[4-(metilsülfonil)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}siklopentankarbonitril);

- 2-[4-okso-3-({4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroksietil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-{{1-okso-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 4-({1-[2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N,N*-dimetilbenzensülfonamid;
- 2-(4-okso-3-{{1-okso-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 10 2-(4-okso-3-{{4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroksietil)fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 4-({1-[2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzensülfonamid;
- 2-[3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)asetamid;
- 15 *N*-[3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il} amino)benzil]-1,3-oksazol-5-karboksamid;
- N*-[3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzil]pirimidin-2-karboksamid;
- 20 2-[3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)asetamid;
- tert*-bütil [3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzil]karbamat;
- 2-(3-{{3-(aminometil)fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 25 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-(1-metiletil)benzensülfonamid;
- N*-benzil-4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzensülfonamid;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-(siklopropilmetil)benzensülfonamid;
- 30 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-(2-metoksietil)benzensülfonamid;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-sikloheksilbenzensülfonamid;

- 2-(3-([4-(morfolin-4-ilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-(fenilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il]sikloheksankarbonitril;
- 5 2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-([3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 10 *N*-[4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
il}amino)benzil]-1,3-oksazol-5-karboksamid;
- N*-[4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
il}amino)benzil]pirimidin-2-karboksamid;
- 2-(3-([3-(1-hidroksietil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 15 *tert*-bütil [4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-3-il} amino)benzil] karbamat;
- 2-(3-([4-(aminometil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([3-(aminometil)-4-fluorofenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 2-(3-([3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- tert*-bütil [5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-3-il}amino)-2-fluorobenzil]karbamat;
- 25 *tert*-bütil [3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-3-il}amino)-5-fluorobenzil]karbamat;
- 2-{3-([3-([4-(1-hidroksi-1-metiletil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]metil)fenil]amino)-4-
okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([3-(1-hidroksi-2-metoksi-1-metiletil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-
okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 2-(3-([3-(1,3-dihidroksi-1-metilpropil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([3-(1,2-dihidroksi-1-metiletil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

- 2-[3-(2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-ilamino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({3-[(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-
1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 5 2-[3-({3-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- N*-{1-[3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-
3-il}amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-2-metilpropan-2-sülfamid;
- 10 2-(4-okso-3-{[3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioksolan-4-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-{4-okso-3-[(3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]fenil)amino}-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[3-(aminometil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 15 6-(3-{[4-(metilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il]spiro[2.5]oktan-5-karbonitril;
- N*-[5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
il}amino)-2-(dimetilsülfamoil)benzil]asetamid;
- 20 2-[3-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[3-(1,2-dihidroksi-1-metiletil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 4-{[1-(5-siyanospiro[2.5]okt-6-il)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-
3-il]amino}-*N,N*-dimetilbenzensülfonamid;
- 25 2-(aminometil)-4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-*N,N*-dimetilbenzensülfonamid;
- 2-(4-okso-3-{[3-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-{[4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 30 2-(4-okso-3-{[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;

- 6-(3-{[4-(metilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril;
- 2-(3-{[4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1,1-dioksido-3,4-dihidro-2*H*-tiyokromen-6-
il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
5 il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-metil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-{[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 10 2-(4-okso-3-{[3-(1*H*-1,2,4-triazol-4-ilmetil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-{[4-(1-hidroksi-1-metiletil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]metil}fenil)amino]-4-
okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-
15 okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- N*-(1-[4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-
3-il}amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid;
- 20 2-[3-({4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{4-okso-3-[(4-{[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil}fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-[(pirrolidin-1-il)sülfonil]metil}fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-
25 pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[1,1-dioksido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-
il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(1,1-dioksido-2,3-dihidro-1-benzotiyofen-5-il)amino]-4-okso-4,5-
30 dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-etil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-
okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}siklopentankarbonitril;

- 2-(3-([1,1-dioksido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-([2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-karboksilik asit;
- 2-{3-[(2-metil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 10 2-(3-([2-(siklopropilmetil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 15 2-[3-({4-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]fenil} amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([2-(siklopentilmetil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 2-{4-okso-3-[(4-{1-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)-*N,N*,2-trimetilbenzamid;
- 2-(3-([3-metil-4-(morfolin-4-ilkarbonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 25 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)-2-siklopropil-*N,N*-dimetilbenzamid;
- 2-[3-({4-[1-amino-2,2-difluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 2-(3-([4-(2,2-difluoro-1-hidroksietil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-[pirrolidin-2-il]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{4-okso-3-[(4-{1-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 35

- 2-(3-[[2-(1-metiletil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[2-(2-metilpropil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 2-(3-[(2-etil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[2-(siklopropilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 10 2-[3-({3-[(metilsülfanil)metil]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[2-(1-metiletil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[2-(2-hidroksietil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 15 2-(3-[[2-(3-hidroksi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-[1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 2-[3-({4-[1-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 25 2-[3-({4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 2-[3-({4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 30 2-(3-[[2-(2-metoksietil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[3-(aminometil)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

- 2-[3-({4-[(1-metiletil)sülfonil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 2-(3-{[4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 5 *N-tert*-bütil-4-({1-[2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-3-il}amino)benzensülfonamid;
- 2-(4-okso-3-((4-(propan-2-ilsülfonimidoil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 2-(3-{[4-(metilsülfonimidoil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 10 4-({1-[2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
il}amino)benzonitril;
- 2-[3-({4-[1-(etilamino)-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 15 2-(4-okso-3-((4-(2,2,2-trifluoro-1-(izopropilamino)etil)fenil)amino)-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- etil 3-(4-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat;
- izopropil 3-(4-((1-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat;
- 20 2-(3-((1-hidroksi-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-
il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((1'-hidroksi-1'-(trifluorometil)-1',3'-dihidrospiro[siklopropan-1,2'-inden]-
5'-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril
- 25 2-(4-okso-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-metoksipropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-
1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((2,3-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobzeno[*d*]izotiyazol-5-il)amino)-4-
okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 2-(3-((3-metil-1,1-dioksido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-
dihidrobzeno[*d*]izotiyazol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-karbonil)-3-metilfenil)amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 35

- 2-(3-((2-(2,5-dimetilmorfolino)kinolin-6-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- tert*-bütil 4-(5-((1-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1-oksoizoindolin-2-il)sikloheksankarboksilat;
- 5 2-[3-({4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 10 *N-tert*-bütil-4-({1-2-siyanosikloheksil}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)benzensülfonamid;
- 2-[3-({4-[(1-metiletil)sülfonil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- N-tert*-bütil-4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-metilbenzensülfonamid;
- 15 2-(3-({4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-metilbenzensülfonamid;
- 20 2-[3-({4-[1-(2-metoksietil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-({3-kloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[1-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 25 2-[3-({2-[1,2-dimetilpropil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- tert*-bütil 3-[5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]propanoat;
- tert*-bütil [5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,1-dioksit-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]asetat;
- 30 *tert*-bütil 2-[5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]-2-metilpropanoat;
- 2-(3-({2-(1-metiletil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 35

- 2-{3-[(2-siklopentil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- tert*-bütil 3-[5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]-3-metilbütnoat;
- 5 2-[4-okso-3-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-7-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 10 2-[4-okso-3-({2-[(5-piperidin-1-ilpirazin-2-il)karbonil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((2-(3-metoksi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[*d*]izotiyazol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 15 2-(3-{[2-(2-metoksi-1,1-dimetiletil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[2-(3-metoksi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 20 2-(3-{[2-(siklopentilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- tert*-bütil 3-[5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il]propanoat;
- 25 *tert*-bütil [5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il]asetat;
- tert*-bütil 3-(4-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat;
- 2-(3-{[4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheptankarbonitril;
- 30 2-{3-[(2,2-dimetil-1,1-dioksido-3-okso-2,3-dihidro-1-benzotiyofen-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[3-hidroksi-2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1-benzotiyofen-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 35

- 2-(3-{[3-hidroksi-1,1-dioksido-3*H*-spiro[1-benzotiyofen-2,1'-sikloheksan]-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheptankarbonitril;
- 2-(3-{[1-metil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[4-(1,3-oksazol-2-il)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-{[4-(1,3-tiyazol-2-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[4-(1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-izoksazol-3-ilfenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-izoksazol-5-ilfenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[4-(1,2,4-oksadiazol-5-il)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(3,3-dimetil-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[4-(1,3-oksazol-5-il)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[4-(3-hidroksioksetan-3-il)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-metil-1,3-benzotiyazol-6-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-{[4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroksipropan-2-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[4-(3-metiloksetan-3-il)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-{[4-{1-(2-siyanoetil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- etil 1-[4-{[1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino}-2-metilfenil]-1*H*-pirazol-4-karboksilat;

- izopropil 6-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-3-il)amino)kinolin-2-karboksilat;
- 2-(4-okso-3-([4-(5-okso-4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil]amino)-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 2-[3-({4-[1-(2-siyanometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metilfenil}amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-[1-trifluorometil]siklopropil}fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 10 2-{3-[(2-*tert*-bütil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-[1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil}amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 15 2-{4-okso-3-[(4-piperidin-4-ilfenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il} siklo heksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-asetil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 2-(3-[[1-(difluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino]-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[1-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-
1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[2-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil}amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 25 2-[3-({3-metil-4-[1-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil}amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-sikloheksil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({3-metil-4-[2-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil}amino)-4-okso-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 2-[3-({3-metil-4-[2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil}amino)-4-okso-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- tert*-bütil 4-(4-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat;

- 2-[4-okso-3-({4-[1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- tert*-bütil 4-(5-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioksido benzo[*d*]izotiyazol-2(3*H*)-
- 5 il)sikloheksankarboksilat;
- 2-(3-([1,1-dioksido-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
- 10 pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
- 2-(3-([2-(3-metoksi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
- N-tert*-bütil-4-({1-[2-siyanosikloheptil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-metilbenzensülfonamid;
- 15 2-{3-[(2-siklopentil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheptankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-([2-(piperidin-1-ilkarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
- 20 2-(3-([1,1-dioksido-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
- 2-[3-({4-[1-(4-*tert*-bütil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 25 *tert*-bütil 1-{1-[4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino]fenil]-2-metilpropil}-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat;
- 2-(4-okso-3-([1-okso-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-([1-okso-2-(tetrahidro-2*H*-tiyopiran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 2-[4-okso-3-({4-[2-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([2-(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 35 il)sikloheksankarbonitril;

- 2-(3-{[2-(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-{[3-hidroksi-1,1-dioksido-2',3',5',6'-tetrahidro-3*H*-spiro[1-benzotiyofen-2,4'-piran]-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroksietil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
- 4-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)benzoik asit;
- 4-(5-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioksido benzo[*d*]izotiyazol-2(3*H*)-il)sikloheksankarboksilik asit;
- 4-(4-(1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-ilamino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilik asit;
- tert*-bütil 5-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1-metilizoindolin-2-karboksilat;
- 2-(3-((2-izopropil-1-metilizoindolin-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((4-(8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiyofen-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((1,1-dioksido-3*H*-spiro[benzo[*b*]tiyofen-2,1'-sikloheksan]-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-((1,1-dioksido-2',3',5',6'-tetrahidro-3*H*-spiro[1-benzotiyofen-2,4'-piran]-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril;
- 4,4-difluoro-2-(3-{[3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;

- 2-(3-{[2-(4,4-difluoro-1-metilsikloheksil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril; ve
- 2-[4-okso-3-({4-[2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril.
8. Bir farmasötik bileşim olup, özelliği önceki herhangi bir istemin bir bileşimini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya bir stereoizomerini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içermesidir.
9. İstemler 1-7'den herhangi birine göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir stereoizomeri olup, özelliği terapiye yönelik olmasıdır.
10. İstemler 1-7'den herhangi birine göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir stereoizomeri olup, özelliği artrit, astım ve obstruktif hava yolları hastalıkları, otoimmün hastalıkları veya bozuklukları ve kanserden seçilen durumun Janus kinazları JAK1 ve JAK2'nin inhibisyonu ile azaltılan bir durumun tedavisinde kullanıma yönelik olmasıdır.
11. İstem 10'a göre kullanıma yönelik bir bileşik olup, özelliği söz konusu durumun artrit olmasıdır.
12. İstem 11'e göre kullanıma yönelik bir bileşik olup, özelliği söz konusu durumun romatoid artrit, juvenil artrit ve psoriatik artritten seçilmesidir.
13. İstem 10'a göre kullanıma yönelik bir bileşik olup, özelliği söz konusu durumun astım veya obstruktif hava yolları hastalıkları olmasıdır.
14. İstem 13'e göre kullanıma yönelik bir bileşik olup, özelliği söz konusu durumun aşağıdakilerden seçilmesidir: kronik astım, geç evre astımı, solunum yolu hiper cevaplılık, bronşit, bronşiyal astımı alerjik astım, intrinsik astım, ekstrasik astım, toza karşı astım, reküran solunum yolu obstrüksiyonu ve kronik obstrüksiyon pulmoner hastalığı (COPD) ve amfizemi.

15. İstem 10'a göre kullanıma yönelik bir bileşik olup, özelliği söz konusu durumun otoimmün hastalıklar veya bozukluklar olmasıdır.

5 16. İstemler 1-7'den herhangi birine göre bir bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya stereoizomerini ve diğer terapötik ajanlardan bir veya daha fazlasını içeren bir kombinasyon olup, özelliği istemler 10 ila 15'ten herhangi birinin bir hastalığının, bozukluğunun veya durumunun tedavi edilmesinde kullanıma yönelik olmasıdır.

TARİFNAME
JANUS KİNAZI İNHİBİTÖRLERİ OLARAK SİKLOALKİL NİTRİL PİRAZOLO
PİRİDONLAR

5 BULUŞUN ALTYAPISI

Protein kinazlar, bunların hedef proteinlerinin aktivitesini fosfat gruplarının protein sübstrata eklenmesi ile regüle eden bir enzim grubudur. Kinazlar, hücre bölünmesini, farklılaşmasını, hücresel homeostazı ve sinyal iletimini içeren çoğu fizyolojik proseslerde elzem bir rol oynar. Kinazlar, bunların hedefleri ile Serin/Treonin kinazlarına ve Tirozin kinazlarına bölünebilir. Tirozin kinazlar ilaveten reseptör tirozin kinazlarına ve reseptör olmayan tirozin kinazlarına bölünür. Memeli Januz kinazı (JAK) familyası üyeleri, reseptör olmayan tirozin kinazlardır.

JAK familyası dört üyeye sahiptir; JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2. JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2. JAK1, JAK2 ve TYK2 evrensel olarak eksprese edilirken, JAK3 ekspresyonu hematopoetik hücreler ile sınırlıdır. JAK familyası, >70 farklı sitokinden intraselüler sinyal iletimine dâhil edilir. Sitokinler bunların hücre yüzeyi reseptörlerini bağlar, bu JAK tirozin kinazlarının reseptör dimerizasyonu ve müteakip aktivasyonu/fosforilasyonu ile sonuçlanır. JAK'lar reseptör ile konstitütif olarak ilişkilidir veya sitokin bağlaması üzerine geri çağırılır. Reseptör üzerindeki spesifik tirozin rezidüleri akabinde aktive edilmiş JAK'lar tarafından fosforile edilir ve STAT proteinleri için kenetlenme yerleri görevi görür. STAT'lar, JAK'lar tarafından fosforile edilir, dimerize olur akabinde bunların yeri spesifik DNA elemanlarını bağladığı ve gen transkripsiyonunu aktive ettiği nükleusa taşınır. JAK1 sinyalleri, tüm JAK izoformaları ile bağlantılı olarak sitokine bağımlı bir şekildedir.

JAK'lar çok sayıda fizyolojik fonksiyon için elzemdir. Bu, spesifik JAK'larda kusurlu olan genetik olarak mühendislik uygulanmış fare modelleri kullanılarak gösterilmiştir. Jak1^{-/-} fareleri perinatal olarak ölürken, JAK2^{-/-} fareleri eritropoezde kusurlara sahiptir ve gün E12 civarında ölür. Jak3^{-/-} fareleri canlıdır ancak T hücrelerinde, B hücrelerinde ve NK hücrelerinde kusurlar olan bir SCID fenotipine sahiptir. TYK2^{-/-} fareleri, hiper IgE sendromu özellikleri gösterir. Bu fenotipleri, in vivo esansiyel ve artıksız JAK aktivitesi rolleri gösterir (K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, Immunol. Rev. 228, 273 (2009)).

Dahası, JAK enzimlerindeki mutasyonlar insanlarda hastalıklarla ilgilidir. JAK3'te (veya soydaş ortak gama zinciri sitokin reseptöründe) inaktive etme mutasyonları, şiddetli bir SCID fenotipine neden olur (J. J. O'Shea, M. Pesu, D. C. Borie, P. S. Changelian, Nat. Rev. Drug Discov. 3, 555 (2004)). TYK2'nin delesyonları, hiper IgG sendromu ve artmış enfeksiyon riski ile sonuçlanır (Y. Minegishi et al., Immunity. 25, 745 (2006)). JAK1 veya JAK2 için inaktive etme mutasyonları bildirilmemiştir, bu JAK1 ve JAK2 kusurlu farelerin canlı olmadığını gösteren farelerden elde edilen verilerle tutarlıdır. Buna rağmen, konstitütif olarak aktif JAK2 ile sonuçlanan bir kaç mutasyon tanımlanmıştır, bunlar miyeloproliferatif hastalıklar ile sonuçlanmıştır ve JAK2'nin hematopoezdeki merkezi rolünü doğrulamıştır (O. bdel-Wahab, Curr. Opin. Hematol. 18, 117 (2011)). JAK2, kritik hematopoetik sitokinler IL-3, GMCSF, EPO ve TPO'nun sinyal iletimine dâhil edilen tek JAK familyası üyesidir.

Otoimmün hastalıkta, hematopoezde ve onkolojide JAK kinazı aktivitesi için merkezi bir rolü gösteren bol miktarda fare ve insan genetik verileri, otoimmün hastalıklar ve neoplazmlar için klinik çalışmalarda pan-JAK inhibitörlerinin kullanılması ile desteklenmiştir (Bakınız, K. Ghoreschi, et al, Immunol. Rev.228, 273 (2009) ve A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes, S. Verstovsek, Nat. Rev. Drug Discov.10, 127 (2011)).

Jak/STAT yolunu hiperproliferatif bozuklukları ve kanseri, örneğin, lösemi ve lenfomaları, immünolojik ve enflamatuvar bozuklukları, örneğin, nakil reddini, astımı, kronik obstrüktif pulmoner hastalığı, alerjileri, romatoid artriti, tip I diyabeti, amiyotrofik lateral sklerozu ve multipl sklerozu içeren çeşitli hastalıkları ve bozukluklara bağlayan kayda değer ölçüde yazılı kaynak birikmiştir.

05.12.2013'ye yayınlanan WO 2013/180265, sübstitüe edilmiş pirazolo[4,3-c]piridin halka sistemini içeren Janus kinaz inhibitörlerini açıklar.

30

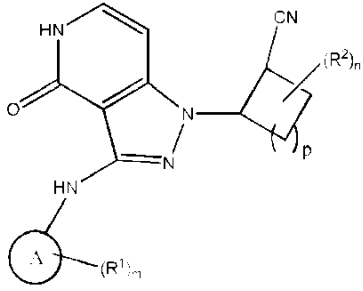
BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Mevcut buluş, JAK'lerin inhibitörleri olan yeni bileşikler sağlar. Buluş ayrıca, JAK-aracılı hastalıkların ve bozuklukların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılması için bileşikler ve bileşikler içeren farmasötik bileşimler de sağlar.

35

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Mevcut buluş, formülün (I) bileşiklerini veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını
5 veya stereoizomerlerini sağlar:



A, aril ve heteroarilden seçilir;

10 n 0, 1, 2, 3 veya 4'tür;

m 0, 1, 2, 3 veya 4'tür;

p 0, 1, 2, 3 veya 4'tür;

R¹ aşağıdakilerden seçilir:

halojen,

15 Okso (=O),

C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

C₁₋₁₀ heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

C₂₋₁₀ alkenil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

aril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

20 C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

heteroaril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

(C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

(C₁₋₁₀)heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

25 C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

aril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

heteroaril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,

(C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀alkil,

C₀₋₁₀ alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

30 (C₁₋₁₀)heteroalkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,

- C_{3-12} sikloalkilamino(karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
 aril C_{0-10} alkilaminoamino(karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
 heteroaril C_{0-10} alkilamino(karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
 (C_{3-12})heterosikloalkilamino(karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil,
 5 C_{1-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} heteroalkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12})sikloalkil C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12})sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 heteroaril C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 10 aril C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} heteroalkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12})sikloalkil C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12})sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
 15 heteroaril C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
 aril C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} heteroalkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12})sikloalkil C_{0-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
 20 (C_{3-12})sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
 heteroaril C_{0-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
 aril C_{0-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} alkiltiyo C_{0-10} alkil,
 (C_{0-10} alkil) $_{1-2}$ amino,
 25 $-CO_2(C_{0-10}$ alkil),
 $-(C_{0-10}$ alkil) CO_2H ,
 $-SO_2NH_2$,
 $-SO_2NH(C_{1-10}$ alkil),
 $-SO_2N(C_{1-10}$ alkil) $_2$,
 30 $-SO_2CF_3$,
 $-SO_2CF_2H$,
 C_{1-10} alkilsülfinil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} heteroalkilsülfinil C_{0-10} alkil,
 (C_{3-12})sikloalkil C_{0-10} alkilsülfinil C_{0-10} alkil,
 35 (C_{3-12})sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfinil C_{0-10} alkil,

- heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 arilC₀₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 C₀₋₁₀ alkilsülfinilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₄asilamino C₀₋₁₀ alkil,
 5 hidroksi,
 -(C₁₋₁₀ alkil)OH,
 -C₁₋₁₀ alkilalkoksi,
 siyano,
 (C₁₋₆alkil)siyano ve
 10 C₁₋₆haloalkil; ve
 burada iki R¹, halka atomu ile birlikte isteğe bağlı olarak birleşebilir
 burada her biri, 3 ila 6 üyeli bir doymuş halka oluşturmak üzere bağlanır;
 R² aşağıdakilerden seçilir:
 halojen,
 15 Okso (=O),
 C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 C₃₋₁₂ sikloalkil,
 (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 20 (C₁₋₁₀)heteroalkilaminoC₀₋₁₀alkil,
 C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 aril C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 heteroaril C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 25 C₁₋₁₀ alkilsülfonil,
 (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀alkilsülfonil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonil,
 (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂ amino,
 -CO₂(C₀₋₁₀ alkil),
 30 -(C₀₋₁₀ alkil)CO₂H,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 C₁₋₁₀ alkilsülfinil,
 hidroksi,
 35 -(C₁₋₁₀ alkil)OH,

- C₁₋₁₀ alkilalkoksi,
 siyano,
 (C₁₋₆alkil)siyano ve
 C₁₋₆haloalkil ve
- 5 burada iki R², halka atomu ile birlikte isteğe bağlı olarak birleşebilir
 burada her biri, 3 ila 6 üyeli bir doymuş halka oluşturmak üzere bağlanır; ve
 burada R¹ ve R²'nin her biri isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R³ süstitüent ile
 süstitüe edilir;
 R³ bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir:
- 10 halojen,
 C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil ve
 C₁₋₁₀ heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 C₂₋₁₀ alkenil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 aril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
- 15 C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 heteroaril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 ((C₀₋₁₀)alkil)₁₋₂aminokarboniloksi,
 aril (C₀₋₁₀)alkilaminokarboniloksi,
- 20 -CO₂(C₀₋₁₀ alkil),
 -(C₀₋₁₀ alkil)CO₂H,
 Okso (=O),
 -SO₂NH₂,
 -SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil),
- 25 -SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 C₁₋₁₀ alkilsülfinil,
 amino,
- 30 (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂ amino,
 -(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁N(C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂
 hidroksi,
 (C₁₋₁₀ alkil)OH,
 C₁₋₁₀ alkoksi,
- 35 (C₁₋₁₀ alkil)siyano,

siyano ve

C₁₋₆haloalkil; ve

R³ isteğe bağlı olarak hidrojen, hidroksi, (C₁₋₆)alkil, (C₁₋₆)alkoksi, (C₁₋₁₀ alkil)OH, halojen, CO₂H, -(C₀₋₆)alkilCN, -O(C=O)C₁₋₆ alkil, NO₂, trifluorometoksi, trifluoroetoksi, trifluorometil, trifluoroetil, -N-C(O)O(C₀₋₆)alkil, C₁₋₁₀ alkilsülfonil, okso (O=), aminosülfonil, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil), -SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂, -SO₂C₁₋₆alkil, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -C₁₋₁₀ alkilsülfinil, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₁₀)haloalkil, amino(C₁₋₆alkil)₀₋₂ ve NH₂'den seçilen 1, 2 veya 3 R⁴ sübstitüent ile sübstitüe edilir.

10

Mevcut buluşun temsili örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdaki bileşikler ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını ve stereoizomerlerini içerir:

15

2-{3-[(4-fluorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il} sikloheksankarbonitril;

2-(3-{[4-(metilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

2-{3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il} sikloheksankarbonitril;

20

2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il} sikloheksankarbonitril;

2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}-5-{[1-siklopropiletil]amino}sikloheksankarbonitril;

25

5-hidroksi-2-(4-okso-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

5-azetidin-1-il-2-(4-okso-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

5-{[1-siklopropiletil]amino}-2-(4-okso-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

30

5-{[1-siklopropiletil]amino}-2-(4-okso-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

5-azetidin-1-il-2-{3-[(4-kloro-3-fluorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;

35

2-{3-[(4-kloro-3-fluorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}-5-(dimetilamino)sikloheksankarbonitril;

- 2-{3-[(4-kloro-3-fluorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}-5-{[1-siklopropiletil]amino}sikloheksankarbonitril;
 5-azetidin-1-il-2-(3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}-5-(dimetilamino)sikloheksankarbonitril;
 5-azetidin-1-il-2-(4-okso-3-{[4-(trifluorometoksi)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 10 5-{[1-siklopropiletil]amino}-2-(4-okso-3-{[4-(trifluorometoksi)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 5-(dimetilamino)-2-(4-okso-3-{[4-(trifluorometoksi)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 15 2-{4-okso-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}-5-(3-hidroksi-3-metilazetidin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-klorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}-5-(3-hidroksiazetidin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N,N*-dimetilbenzensülfonamid;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzensülfonamid;
- (2-{3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il} siklopentankarbonitril;
- 25 (2-{3-{[4-(metilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}siklopentankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroksietil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-{[1-okso-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 4-({1-[2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N,N*-dimetilbenzensülfonamid;
- 2-(4-okso-3-{[1-okso-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;

- 2-(4-okso-3-([4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroksietil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 4-({1-[2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzensülfonamid;
- 5 2-[3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)asetamid;
- N*-[3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzil]-1,3-oksazol-5-karboksamid;
- N*-[3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzil]pirimidin-2-karboksamid;
- 10 2-[3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)asetamid;
- tert*-bütil [3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzil]karbamat;
- 15 2-(3-([3-(aminometil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-(1-metiletil)benzensülfonamid;
- N*-benzil-4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzensülfonamid;
- 20 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-(siklopropilmetil)benzensülfonamid;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-(2-metoksietil)benzensülfonamid;
- 25 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-sikloheksilbenzensülfonamid;
- 2-(3-([4-(morfolin-4-ilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-(fenilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-([3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

- N*-[4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzil]-1,3-oksazol-5-karboksamid;
- N*-[4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzil]pirimidin-2-karboksamid;
- 5 2-(3-([3-(1-hidroksietil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- tert*-bütil [4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzil]karbamat;
- 10 2-(3-([4-(aminometil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([3-(aminometil)-4-fluorofenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 15 *tert*-bütil [5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-2-fluorobenzil]karbamat;
- tert*-bütil [3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-5-fluorobenzil]karbamat;
- 20 2-{3-([4-(1-hidroksi-1-metiletil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]metil)fenil}amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([3-(1-hidroksi-2-metoksi-1-metiletil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([3-(1,3-dihidroksi-1-metilpropil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 25 2-(3-([3-(1,2-dihidroksi-1-metiletil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-(2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-ilamino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({3-([4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]metil)fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 2-[3-({3-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- N*-{1-[3-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-2-metilpropan-2-sülfinamid;

- 2-(4-okso-3-([3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioksolan-4-il)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{4-okso-3-([3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil]fenil)amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 2-(3-([3-(aminometil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 6-(3-([4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril;
- 10 *N*-[5-([1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2-(dimetilsülfamoil)benzil]asetamid;
- 2-[3-([3-((dimetilamino)metil]fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([3-(1,2-dihidroksi-1-metiletil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 15 4-([1-(5-siyanospiro[2.5]okt-6-il)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzensülfonamid;
- 2-(aminometil)-4-([1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzensülfonamid;
- 2-(4-okso-3-([3-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 2-(4-okso-3-([4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-([4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 25 2-(3-([3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 6-(3-([4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril;
- 2-(3-([4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1,1-dioksido-3,4-dihidro-2*H*-tiyokromen-6-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 2-{3-([2-metil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-([3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

- 2-(4-okso-3-([3-(1*H*-1,2,4-triazol-4-ilmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-[(4-(1-hidroksi-1-metiletil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il} sikloheksankarbonitril;
- 10 *N*-(1-[4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid;
- 2-[3-({4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il} sikloheksankarbonitril;
- 2-{4-okso-3-[(4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il} sikloheksankarbonitril;
- 15 2-[4-okso-3-({4-[(pirrolidin-1-il)sülfonil]metil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[1,1-dioksido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 2-{3-[(1,1-dioksido-2,3-dihidro-1-benzotiyofen-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-etil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}siklopentankarbonitril;
- 25 2-(3-[[1,1-dioksido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-karboksilik asit;
- 30 2-{3-[(2-metil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}siklopentankarbonitril;
- 2-(3-[[2-(siklopropilmetil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

- 2-{3-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 5 2-(3-[(2-(siklopentilmetil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{4-okso-3-[(4-{1-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N,N*,2-trimetilbenzamid;
- 10 2-(3-[(3-metil-4-(morfolin-4-ilkarbonil)fenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-2-siklopropil-*N,N*-dimetilbenzamid;
- 15 2-[3-({4-[1-amino-2,2-difluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[(4-(2,2-difluoro-1-hidroksietil)fenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-[pirrolidin-2-il]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 20 2-{4-okso-3-[(4-{1-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[(2-(1-metiletil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 25 2-(3-[(2-(2-metilpropil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-etil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[(2-(siklopropilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 30 2-[3-({3-[(metilsülfanil)metil]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[(2-(1-metiletil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;

- 2-(3-[[2-(2-hidroksietil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[2-(3-hidroksi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 2-[4-okso-3-({4-[1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[1-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 10 2-(3-[[2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]siklopentankarbonitril;
- 15 2-[3-({4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]siklopentankarbonitril;
- 2-(3-[[2-(2-metoksietil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[3-(aminometil)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 2-[3-({4-[(1-metiletil)sülfonil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]siklopentankarbonitril;
- 2-(3-[[4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 25 *N-tert*-bütil-4-({1-[2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il} amino)benzensülfonamid;
- 2-(4-okso-3-((4-(propan-2-ilsülfonimidoil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- 2-(3-[[4-(metilsülfonimidoil)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 4-({1-[2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzonitril;
- 2-[3-({4-[1-(etilamino)-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]siklopentankarbonitril;

- 2-(4-okso-3-((4-(2,2,2-trifluoro-1-(izopropilamino)etil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- etil 3-(4-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat;
- 5 izopropil 3-(4-((1-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat;
- 2-(3-((1-hidroksi-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((1'-hidroksi-1'-(trifluorometil)-1',3'-dihidrospiro[siklopropan-1,2'-inden]-5'-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril
- 10 2-(4-okso-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-metoksipropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((2,3-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobzeno[*d*]izotiyazol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 15 2-(3-((3-metil-1,1-dioksido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobzeno[*d*]izotiyazol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-karbonil)-3-metilfenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((2-(2,5-dimetilmorfolino)kinolin-6-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 *tert*-bütil 4-(5-((1-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1-oksoizindolin-2-il)sikloheksankarboksilat;
- 2-[3-({4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]siklopentankarbonitril;
- 25 2-(4-okso-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
- N-tert*-bütil-4-({1-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzensülfonamid;
- 2-[3-({4-[(1-metiletil)sülfonil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 30 *N-tert*-bütil-4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-metilbenzensülfonamid;
- 2-(3-([4-(*tert*-bütilsülfonil]fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

- 4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-metilbenzensülfonamid;
- 2-[3-({4-[1-(2-metoksietil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 5 2-(3-([3-kloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[1-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 10 2-[3-({2-[1,2-dimetilpropil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- tert*-bütil 3-[5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]propanoat;
- tert*-bütil [5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il} amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]asetat;
- 15 *tert*-bütil 2-[5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il} amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]-2-metilpropanoat;
- 2-(3-([2-(1-metiletil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-3-[(2-siklopentil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 20 *tert*-bütil 3-[5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]-3-metilbütanoat;
- 2-[4-okso-3-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 25 2-[4-okso-3-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-7-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({2-[(5-piperidin-1-ilpirazin-2-il)karbonil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-((2-(3-metoksi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[*d*]izotiyazol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 2-(3- [2-(2-metoksi-1,1-dimetiletil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1 ,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

- 2-(3-[[2-(3-metoksi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[2-(siklopentilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 *tert*-bütil 3-[5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il]propanoat;
- tert*-bütil [5-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il]asetat;
- 10 *tert*-bütil 3-(4-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat;
- 2-(3-[[4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
- 2-{3-[(2,2-dimetil-1,1-dioksido-3-okso-2,3-dihidro-1-benzotiyofen-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 15 2-(3-[[3-hidroksi-2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1-benzotiyofen-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[3-hidroksi-1,1-dioksido-3*H*-spiro[1-benzotiyofen-2,1'-sikloheksan]-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheptankarbonitril;
- 2-(3-[[1-metil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[4-(1,3-oksazol-2-il)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 25 2-(4-okso-3-[[4-(1,3-tiyazol-2-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[4-(1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 30 2-{3-[(4-izoksazol-3-ilfenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(4-izoksazol-5-ilfenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[4-(1,2,4-oksadiazol-5-il)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 35

- 2-{3-[(3,3-dimetil-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-[[4-(1,3-oksazol-5-il)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 2-(3-[[4-(3-hidroksioksetan-3-il)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-metil-1,3-benzotiyazol-6-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 10 2-(3-[[4-(3-metiloksetan-3-il)fenil]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[1-(2-siyanoetil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 15 etil 1-[4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-2-metilfenil]-1*H*-pirazol-4-karboksilat;
- izopropil 6-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)kinolin-2-karboksilat;
- 2-(4-okso-3-[[4-(5-okso-4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 20 2-[3-({4-[1-(2-siyanoetil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metilfenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-[1-trifluorometil]siklopropil}fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 25 2-{3-[(2-*tert*-bütil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-[4-okso-3-({4-[1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 30 2-{4-okso-3-[(4-piperidin-4-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
- 2-{3-[(2-asetil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;

- 2-(3-([1-(difluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({4-[1-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 5 2-[3-({4-[2-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({3-metil-4-[1-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 10 2-{3-[(2-sikloheksil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({3-metil-4-[2-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-[3-({3-metil-4-[2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 15 *tert*-bütil 4-(4-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat;
- 2-[4-okso-3-({4-[1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- tert*-bütil 4-(5-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il)sikloheksankarboksilat;
- 20 2-(3-([1,1-dioksido-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
- 2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
- 25 2-(3-([2-(3-metoksi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
- N-tert*-bütil-4-({1-[2-siyanosikloheptil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-metilbenzensülfonamid;
- 30 2-{3-[(2-siklopentil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
- 2-(4-okso-3-([2-(piperidin-1-ilkarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;

- 2-(3-([1,1-dioksido-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
 2-[3-({4-[1-(4-*tert*-bütil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 5 *tert*-bütil 1-{1-[4-({1-[2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)fenil]-2-metilpropil}-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat;
 2-(4-okso-3-([1-okso-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 2-(4-okso-3-([1-okso-2-(tetrahydro-2*H*-tiyopiran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 10 2-[4-okso-3-({4-[2-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 2-(3-([2-(4-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 15 2-(3-([2-(4-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 2-(3-([3-hidroksi-1,1-dioksido-2',3',5',6'-tetrahydro-3*H*-spiro[1-benzotiyofen-2,4'-piran]-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 20 2-(3-((3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroksietil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril;
 4-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)benzoik asit;
 25 4-(5-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioksido benzo[*d*]izotiyazol-2(3*H*)-il)sikloheksankarboksilik asit;
 4-(4-(1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-ilamino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilik asit;
tert-bütil 5-((1-(2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1-metilizoindolin-2-karboksilat;
 30 2-(3-((2-izopropil-1-metilizoindolin-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 2-(3-((4-(8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;

- 2-(3-((2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiyofen-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 2-(3-((1,1-dioksido-3*H*-spiro[benzo[*b*]tiyofen-2,1'-sikloheksan]-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril;
 5 2-{3-[(1,1-dioksido-2',3',5',6'-tetrahidro-3*H*-spiro[1-benzotiyofen-2,4'-piran]-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril;
 2-(3-((4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril;
 4,4-difluoro-2-(3-[(3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril;
 10 2-[4-okso-3-({4-2-(trifluorometil)piperidin-2-il}fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheptankarbonitril;
 2-[4-okso-3-({4-2-(trifluorometil)piperidin-2-il}fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}siklopentankarbonitril;
 15 2-(3-[(2-(4,4-difluoro-1-metilsikloheksil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril; ve
 2-[4-okso-3-({4-[2-(trifluorometil)piperidin-2-il}fenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril.

20

Buluş aynı zamanda formül I veya II2nin bileşiklerini içeren farmasötik bileşimleri ve formül I veya II'nin bileşikleri kullanılarak JAK aracılı hastalıkların tedavisine veya önlenmesine yönelik yöntemleri kapsar

- 25 Buluş, aksi ifade edilmedikçe aşağıdaki tanımlar kullanılarak tarif edilir.

- Bildirilmesi dışında burada kullanıldığı şekliyle, "alkil"in, belirli sayıda karbon atomuna sahip olan, tüm izomerleri içeren hem dallanmış- hem de düz-zincirli doymuş alifatik hidrokarbon gruplarını içermesi amaçlanır. Alkil grupları için yaygın şekilde kullanılan
 30 kısaltmalar, spesifikasyon boyunca kullanılır, örneğin, metil, "Me" veya CH₃ ile temsil edilebilir, etil, "Et" veya CH₂CH₃ ile temsil edilebilir, propil, "Pr" veya CH₂CH₂CH₃ ile temsil edilebilir, bütil, "Bu" veya CH₂CH₂CH₂CH₃ ile temsil edilebilir, vb. "C₁₋₆ alkil" (veya "C₁-C₆ alkil"), örneğin, belirtilen sayıda karbon atomuna sahip olan tüm izomerleri içeren lineer veya dallanmış zincirli alkil grupları anlamına gelir. C₁₋₆ alkil, tüm heksil
 35 alkil ve pentil alkil izomerlerini aynı zamanda n-, izo-, sek- ve t-bütili, n- ve izopropili,

etili ve metili içerir. "C₁₋₄ alkil", n-, izo-, sek- ve t-bütül, n- ve izopropil, etili ve metil anlamına gelir.

- 5 "Alkilen" terimi, belirtilen sayıda karbon atomuna sahip olan ve iki terminal uç zincir eklentisine sahip olan tüm izomerleri içeren hem dallanmış hem de düz-zincirli doymuş alifatik hidrokarbon gruplarını ifade eder. Açıklama olarak, "süstitüe olmayan A-C₄ alkilen-B" terimi, A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-B'yi temsil eder.

"Alkoksi" terimi, bir oksijen köprüsü yoluyla eklenmiş olan gösterilen sayıda karbon atomunun bir lineer veya dallanmış alkil grubunu temsil eder.

- 10 "Asil", -C(O)R radikali anlamına gelir, burada R isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş alkil, alkenil, sikloalkil, heterosikloalkil, aril heteroaril ve benzeridir.

"Asilamino" -NRR' radikali anlamına gelir, burada R, H, OH veya alkoksidir ve R', burada tanımlandığı üzere asildir.

15

"Alkil" terimi, düz veya dallanmış olabilen ve belirtilen sayıda karbon atomuna sahip olan bir alifatik hidrokarbon grubunu ifade eder. Alkil gruplarının sınırlayıcı olmayan örnekleri, metili, etili, propili, izopropili, bütüli, s- ve t-bütüli, pentili, heksili ve benzerlerini içerir.

20

"Heteroalkil" terimi, karbon atomlarından 1, 2 veya 3'ünün, bağımsız olarak N, O veya S'den seçilen bir heteroatom ile süstitüe edildiği bir alkil grubuna refere eder.

- 25 "Alkenil", en az bir karbon-karbon ikili bağı içeren ve düz veya dallanmış olabilen ve belirtilen sayıda karbon atomuna sahip olan bir alifatik hidrokarbon grubunu ifade eder. Tercihen, alkenil, bir karbon-karbon ikili bağı içerir ve en fazla dört aromatik olmayan karbon-karbon ikili bağı bulunabilir. Alkenil gruplarının örnekleri, etenili, propenili, n-bütenili, 2-metil-1-bütenili, 3-metilbüt-2-enili, n-pentenili, oktenili ve dekenili içerir.

- 30 "Alkinil", en az bir karbon-karbon üçlü bağı içeren ve düz veya dallanmış olabilen ve belirtilen sayıda karbon atomuna sahip olan bir alifatik hidrokarbon grubunu ifade eder. Uygun alkinil gruplarının sınırlayıcı olmayan örnekleri, etinili, propinili, 2-bütinili ve 3-metilbütinili içerir.

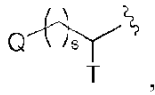
- 35 "Alkoksi", alkil grubunun yukarı tarif edildiği şekilde olduğu bir alkil-O- grubunu ifade

eder. C₁₋₆alkoksi, örneğin, metoksiyi, etoksiyi, propoksiyi, izopropoksiyi ve benzerlerini içerir.

- 5 "Alkoksialkil", burada bir veya birden fazla (özellikle 1 ila 3) hidrojen atomunun alkoksi grupları ile değiştirildiği, yukarı tarif edildiği üzere bir alkil grubunu ifade eder. Örnekler CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃ ve CH(OCH₃)CH₃ içerir.

- 10 "Aminoalkil", burada bir hidrojen atomunun bir amino, monoalkilamino veya dialkilamino grubu ile değiştirildiği, yukarıda tarif edildiği üzere bir alkil grubunu ifade eder. Örnekler CH₂NH₂, CH₂CH₂NHCH₃ ve CH(N(CH₃)₂)CH₃ içerir.

- 15 Açıklamalarda kullanıldığı üzere "C₀" terimi, örneğin, "C₀₋₆ alkil", doğrudan bir bağ anlamına gelir; veya terim bir sübstitüentin ucunda görüldüğünde, C₀₋₆ alkil, hidrojen veya C1-6 alkil anlamına gelir. Benzer şekilde, bir grup içinde atomların belirli bir sayıda varlığını tanımlayan bir tam sayı sıfıra eşit olduğunda, bu, buna bitişik olan atomların doğrudan bir bağ ile bağlı olduğu anlamına gelir. Örneğin yapıda



- 20 burada s sıfır, 2 veya 2'ye eşit olan bir tam sayıdır yapı, s sıfır olduğunda aşağıdaki gibidir



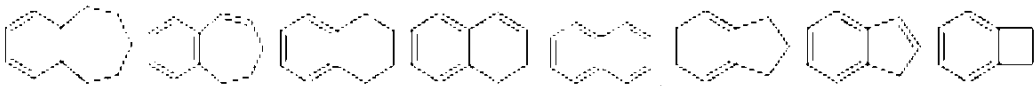
- 25 "C₃₋₈ sikloalkil" (veya "C₃-C₈ sikloalkil") terimi toplamda üç ila sekiz karbon atomuna sahip olan bir alkanın bir siklik halkası (diğer bir ifadeyle. siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil veya siklooktil) anlamına gelir. "C₃₋₇ sikloalkil", "C₃₋₆ sikloalkil", "C₅₋₇ sikloalkil" ve benzer terimler analog anlamlara sahiptir.

- 30 "Halojen" (veya "halo") terimi, florürü, klorürü, bromürü ve iyodürü ifade eder (alternatif olarak, floro (F), kloro (Cl), bromo (Br) ve iyodu (I) olarak da ifade edilir).

"Aril" terimi, aromatik mono- ve poli-karboksilik halka sistemlerini ifade eder, burada

poli-halka sistemlerindeki münferit karbosiklik halkalar bir diğerine bir tekli bağ yoluyla kaynaşır veya eklenir. Uygun aril grupları, fenili, naftili, 2,3-dihirod-1H-indenili ve bifenili içerir.

- 5 Aksi belirtilmediği sürece burada kullanıldığı üzere "karbosikle" (ve "karbosiklik" veya "karbosiklil" gibi varyasyonları) ifadesi, (i) C_3 ila C_8 monosiklik, doymuş veya doymamış halka veya (ii) bir C_7 ila C_{12} bisiklik doymuş veya doymamış halka sistemine refere eder. (ii) içindeki her bir halka, diğer halkadan bağımsız veya bununla kaynaşıktır ve her bir halka doymuş veya doymamıştır. Karbosiklus, molekülün geri kalanın herhangi bir karbon atomundan eklenebilir, bu kararlı bir bileşik ile sonuçlanır. Kaynaşmış bisiklik karbosikluslar, karbosiklusların bir alt-kümesidir; diğer bir ifadeyle, "kaynaşmış bisiklik karbosiklus" terimi genel olarak, burada her bir halkanın doymuş veya doymamış olduğu ve iki bitişik atomunun halka sistemindeki halkaların her biri için ortak olduğu bir C_7 ila C_{10} bisiklik halka sistemini ifade eder. Bir halkanın doymuş olduğu ve diğerinin doymuş olduğu bir kaynaşmış bisiklik karbosiklus doymuş bir bisiklik halka sistemidir. Bir halkanın benzen olduğu ve diğerinin doymuş olduğu bir kaynaşmış bisiklik karbosiklus, bir doymamış bisiklik halka sistemidir. Bir halkanın benzen olduğu ve diğerinin doymamış olduğu bir kaynaşmış bisiklik karbosiklus, doymamış bir halka sistemidir. Doymuş karbosiklik halkalar ayrıca, sikloalkil halkaları, örneğin, siklopropil, siklobütil, vb., olarak da ifade edilir. Aksi bildirilmedikçe, karbosiklus sübstitüe değildir veya C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkenil, C_{1-6} alkinil, aril, halojen, NH_2 veya OH ile sübstitüedir. Kaynaşmış bisiklik doymamış karbosiklusların bir alt-kümesi, herhangi bir karbon atomu yoluyla eklenme ile kararlı bir bileşik ile sonuçlanan, bir halkanın bir benzen halkası olduğu ve diğer halkanın doymuş veya doymamış olduğu, bisiklik karbosikluslardır. Bu alt-kümenin temsili örnekleri, aşağıdakileri içerir:



- 30 "Siyanoalkil", burada bir hidrojen atomunun bir siyano grubu ile değiştirildiği, yukarıda tarif edildiği üzere, bir alkil grubunu ifade eder. Örnekler CH_2CN , CH_2CH_2CN ve $CH(CN)CH_3$ içerir.

"Sikloalkil", 3 ila 12 halka karbon atomuna sahip olan bir karbosiklik halka sistemi anlamına gelir; söz konusu halka sistemi (a) opsiyonel olarak bir benzene kaynaşmış

olan bir monosiklik doymuş karboksiklus veya kısmen doymamış bir karbosiklus veya (b) bir bisiklik doymamış karbosiklus olabilir. (a) veya (b) içindeki bir bisiklik sistem için, halkalar bitişik iki halka karbon atomu boyunca (örneğin, dekalin), bir halka karbon atomunda (örneğin, spiro[2.2]pentan] kaynaşır veya köprülü gruplardır (örneğin, norboran). Yukarıdaki anlamlar içindeki ilave örnekler, bunlarla sınırlı olmamak üzere, siklopropan, siklobütan, siklopentan, sikloheksan, perhidroindan, dekalin, spiro[4.5]dekan, bisiklo[2.2.2]oktan ve benzerlerini içerir.

"Haloalkil", yukarıda tarif edildiği şekilde bir alkil grubunu ifade eder, burada, en fazla tüm hidrojen atomlarının halo grupları ile tam süstitüsüyonu ile, bir veya birden fazla (özellikle 1 ila 5) hidrojen atomunun halojen atomları ile değiştirilir. C₁₋₆haloalkil, örneğin, -CF₃, -CF₂CF₃, CHFCH₃ ve benzerini içerir.

"Heterosikle", "heterosiklik" veya "heterosiklil", en az bir halkanın aromatik olmayan (doymuş veya kısmen doymamış) olduğu ve O, S ve N arasından seçilen en az bir heteroatom içerdiği bir monosiklik veya bisiklik 3-12 üyeli halka sistemini temsil eder. Bir bisiklik halka sisteminde, ikinci halka, bir heteroaril, heterosikle veya doymuş, kısmen doymamış veya aromatik bir karbosiklus olabilir ve molekülün geri kalanına eklenme noktası (noktaları) her bir halka üzerinde olabilir. Bir bisiklik sisteme yönelik halkalar, bir karbon atomunda (örneğin, 1,4-dioksaspiro[4.5]dekan) iki bitişik halka atomudur (örneğin, kinolin) veya köprülenmiş gruplardır (örneğin 8-azabisiklo[3.2.1]oktanil). Böylelikle, "heterosiklil", heteroarilleri aynı zamanda bunun dihidro ve tetrahidro analoglarını içerir. Bir heteroaril süstitüentinin eklenmesi, bir karbon atomu vasıtasıyla veya bir heteroatom vasıtasıyla gerçekleşebilir.

25

Heterosiklelerin (heterosiklilin) örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, azetidinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiyamorfolinil, tetrahidroföranil, dihidroföranil, tetrahidrotiyenil, tetrahidropiranil, dihidropiranil, dihidroimidazolil, dihidroindolil, 1,2,3,4-tetrahidroizokuinolinil, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin, 2,3-dihidrobenzoföranil, benzo-1,4-dioksanil, benzoimidazolil, benzoföranil, benzoförazanil, benzopirazolil, benzotriazolil, benzotiyofenil, benzoksazolil, karbazolil, karbolinil, sinnolinil, föranil, imidazolil, indolinil, indolil, indolazininil, indazolil, izobenzoföranil, izoindolil, izokuinolinil, izotiyazolil, izoksazolil, naftpiridinil, oksadiazolil, oksazolil, oksazolin, izoksazolin, oksetanil, piranil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridopiridinil, piridazinil, piridinil, pirimidil, pirrolil, kuinazolinil, kuinolil, kuinoksalininil, tetrahidropiranil,

35

- tetrazolil, tetrazolopiridil, tiyadiazolil, tiyazolil, tiyenil, triazolil, azetidinil, aziridinil, 1,4-dioksanil, heksahidroazepinil, piperazinil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, tiyomorfolinil, dihidrobenzoimidazolil, dihidrobenzofüranil, dihidrobenzotiyofenil, dihidrobenzoksazolil, dihidrofüranil, dihidroimidazolil, dihidroindolil, dihidroizooksazolil, dihidroizotiyazolil, dihidrooksadiazolil, dihidrooksazolil, dihidropirazinil, dihidropirazolil, dihidropiridinil, dihidropirimidinil, dihidropirrolil, dihidrokuinolinil, dihidrotetrazolil, dihidrotiyadiazolil, dihidrotiyazolil, dihidrotiyenil, dihidrotriazolil, dihidroazetidinil, metilendioksibenzolil, tetrahidrofüranil ve tetrahidrotiyenil ve bunların N-oksitlerini içerir.
- 10 Doymuş heterosiklikler, heterosiklelerin bir alt-kümesini oluşturur; diğer bir ifadeyle "doymuş heterosiklik ve (C3-12)heterosikloalkil" terimleri genel olarak, yukarıda tanımlandığı şekilde bir heterosikleyi ifade eder, burada tüm halka sistemi (mono- veya poli-siklik) doymuştur. "Doymuş heterosiklik halka" terimi, karbon atomlarından ve N, O ve S arasından seçilen bir veya birden fazla heteroatomdan oluşan bir 4- ila 8-üyelil
- 15 doymuş monosiklik halkayı veya bir kararlı 7- ila 12-üyelil bisiklik halka sistemini ifade eder. Temsili örnekler, piperidinil, piperazinil, azepanil, pirrolidinil, pirazolidinil, imidazolidinil, oksazolidinil, izoksazolidinil, morfolinil, tiyomorfolinil, tiyazolidinil, izotiyazolidinil ve tetrahidrofüril (veya tetrahidrofüranil) içerir.
- 20 Heteroaromatikler, heterosiklelerin bir başka alt-kümesini oluşturur; diğer bir ifadeyle, "heteroaromatik" (alternatif olarak "heteroaril") terimi genel olarak, yukarıda tanımlandığı şekilde bir heterosikleyi ifade eder, burada tüm halka sistemi (mono- veya poli-siklik) bir aromatik halka sistemidir. "Heteroaromatik halka" terimi, karbon atomlarından ve N, O ve S arasından seçilen bir veya birden fazla heteroatomdan
- 25 oluşan bir 5- veya 6-üyelil monosiklik aromatik halkayı veya bir 7- ila 12-üyelil bisiklikli ifade eder. Bir bisiklik heteroaril için, halkaların yalnızca birinin heteroaromatik olması gerekir, ikinci halka bir heteroaromatik veya bir aromatik, doymuş veya kısmen doymamış karbosiklus olabilir ve molekülün geri kalanına eklenme noktası (noktaları) her bir halka üzerinde olabilir. En az bir nitrojen atomu içeren süstitüe heteroaril
- 30 halkaları (örneğin, piridin) durumunda, bu tür substitüsyonlar N-oksit oluşumu ile sonuçlananlar olabilir. Heteroarilin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, fürenil, tiyenil (veya tiyofenil), pirrolil, imidazolil, pirazolil, oksazolil, tiyazolil, izoksazolil, izotiyazolil, triazolil, oksadiazolil, tiyadiazolil, tetrazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, kuinolinil, izokuinolinil, naftiridinil, benzotiyenil, benzofürenil, benzimidazol, benzpirazolil, indolil, izoindolil, indolizinil, indazolil, purinil, kuinolizinil,
- 35

ftalazinil, kuinoksalinil, kuinazolinil, benzoksazolil, benzizoksazolil, 5,6,7,8-tetrahidrokuinolinil, imidazo[1,2-a]piridinil, imidazo[1,2-a]-pirimidinil, 5,6-dihidropirrolo[1,2-b]pirazolil, pirrolo[3,2-c]piridinil, pirrolo[2,3-b]piridinil, tiyeno[2,3-b]pirrolil, furopiridin ve tiyenopiridin içerir.

5

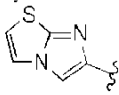
Bisiklik heterosiklelerin temsili örnekleri, benzotriazolili, indolili, izoindolili, indazolili, indolinili, izoindolinili, kuinoksalinili, kuinazolinili, sinnolinili, kromanili, izokromanili, tetrahidrokuinolinili, kuinolinili, tetrahidroizokuinolinili, izkluinolinili, 2,3-dihidrobenzofüranili, 2,3-dihidrobendo-1,4-dioksinili (diğer bir ifadeyle,

10



), imidazo2,1-b)(1,3)tiyazol,(diğer bir ifadeyle,

15



) ve benzo-1,3-dioksolil (diğer bir ifadeyle,



) içerir. Buradaki bazı bağlamlarda,

20



alternatif olarak iki bitişik karbon atomuna bağlanan bir sübstitüent metilendioksiye sahip olan fenil olarak refere edilir.

25

Sübstitüe edilmiş heteroarillerin sınırlayıcı olmayan örnekleri aşağıdakileri içerir: izoindolinon, izoindolin-1-on, 2,3-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4(5*H*)-on, 2,3,4,5-tetrahidrobendo[*d*]izotiyazol1,1-dioksit ve 2,3,4,5 -tetrahidrobendo[*b*]tiyofen 1,1-dioksit.

30

"Hidroksialkil", burada bir veya birden fazla (özellikle 1 ila 3) hidrojen atomunun alkoksi grupları ile değiştirildiği, yukarı tarif edildiği üzere bir hidroksi grubunu ifade eder. Örnekler CH₂OH, CH₂CHOH ve CHOHCH₃ içerir.

"Alkilen", "alkenilen", "alkinilen", "sikloalkilen", "arilen", "heteroarilen" ve "heterosiklilen", her birinin yukarıda tanımlandığı üzere, sırasıyla, bir alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, aril, heteroaril ve heterosiklil grubundan bir hidrojenin uzaklaştırılması ile elde edilen bir iki-
5 değerlikli radikali ifade eder.

Aksi açık bir şekilde ifade edilmedikçe, bir "doymamış" halka, bir kısmen veya tam olarak doymamış halkadır. Örneğin, bir "doymamış monosiklik C₆ karbosiklus", sikloheksan, sikloheksadieni ve benzeni ifade eder.

10

Aksi açık bir şekilde ifade edilmedikçe, burada alıntı yapılan tüm aralıklar kapsayıcıdır. Örneğin, "1 ila 4 heteroatom" içeren olarak tarif edilen heterosikl, 1, 2, 3 veya 4 heteroatom içerebilen heterosikl anlamına gelir.

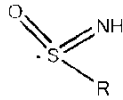
15 Herhangi bir değişken buluşun bileşiklerini gösteren veya tarif eden herhangi bir yapı içinde veya herhangi bir formül içinde birden fazla kere bulunduğu, her bir buluşta bunun tanımı, herhangi bir diğer buluşunda bunun tanımından bağımsızdır. Sübstitüentlerin ve/veya değişkenlerin kombinasyonlarına ayrıca, yalnızca bu tür kombinasyonlar kararlı bileşikler ile sonuçlandığında izin verilir.

20

"Sülfamoil" ifadesi, -SO₂NH₂ ve -SO₂N(RR¹) gibi sülfamitten türetilen radikalleri göstermek üzere bir son ektir.

"Sülfonimidoil" ifadesi, radikali göstermek üzere son ektir

25



burada R C₍₁₋₁₀₎ alkil, aril, heteroaril, sikloalkil, heterosikloalkil ve benzeri, örneğin metil, etil, izopropil ve propildir

30

"Sübstiüe edilmiş" terimi (örneğin, "opsiyonel olarak bir veya birden fazla sübstitüent ile sübstitüe edilen aril" içinde olduğu üzere), bu tür tekli veya (aynı yerde çok sayıda sübstitüsyonu içeren) çoklu sübstitüsyona hangi dereceye kadar kimyasal olarak izin verildiğine göre adlandırılan bir sübstitüent ile mono- veya poli-sübstitüsyonu içerir.

“Oksi” ifadesi, bir oksijen (O) atomu anlamına gelir. “Tiyo” ifadesi, bir sülfür (S) atomu anlamına gelir. “Okso” ifadesi, “=O” anlamına gelir. “Karbonil” ifadesi, “C=O” anlamına gelir.

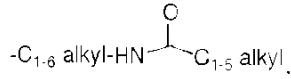
5

Herhangi bir değişken (örneğin, R^2 , R^3 , vb.) herhangi bir sübstitüentte veya formül I veya II’de birden fazla kez meydana geldiğinde bunun tanımı her bir oluşumda her bir diğer oluşumdaki tanımından bağımsızdır. Sübstitüentlerin ve/veya değişkenlerin kombinasyonlarına ayrıca, yalnızca bu tür kombinasyonlar kararlı bileşikler ile sonuçlandığında izin verilir.

10

Bu açıklama boyunca kullanılan standart terminoloji altında belirlenen kenar zincirinin terminal kısmı birinci olarak akabinde bağlantı noktasına doğru bitişik fonksiyonellik açıklanır. Örneğin, a C_{1-5} alkilkarbonilamino C_{1-6} alkil sübstitüenti aşağıdaki yapıya eşittir.

15



20

Mevcut buluşun bileşiklerinin seçilmesinde teknikte uzman bir kişi çeşitli sübstitüentlerin, diğer bir ifadeyle R^1 , R^2 , R^3 , vb.’nin kimyasal yapı bağının iyi bilinen prensipleriyle uyumlu olarak seçileceğini anlayacaktır.

25

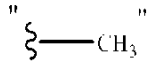
Sübstitüentlerden halka sistemlerine çizilen çizgiler, gösterilen bağın sübstitüe edilebilen halka atomlarından herhangi birine bağlanabileceğini gösterir. Halka sisteminin polisiklik olması halinde bağın sadece proksimal halka üzerinde uygun karbon atomlarından herhangi birine bağlanması amaçlanır.

30

Mevcut buluşun bileşiklerinin üzerindeki sübstitüentler ve sübstitüsyon kalıplarının teknikte uzman bir kişi tarafından kimyasal olarak stabil olan ve halihazırda mevcut olan başlangıç materyallerinden aşağıda belirtilen yöntemlerin yanı sıra teknikte bilinen teknikler ile sentezlenebilecek bileşikleri sağlamak üzere seçilebileceği anlaşılır. Bir sübstitüentin kendisinin birden fazla grup ile sübstitüe edilmesi halinde bu çoklu grupların bir stabil yapı ortaya çıktığı sürece aynı karbon üzerinde veya farklı karbonlar üzerinde olabileceği anlaşılır. “İsteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile

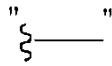
sübstitüe edilmiş" ifadesinin "isteğe bağlı olarak en az bir sübstitüent ile sübstitüe edilmiş" ifadesine eşdeğer olarak alınması gerekir ve bu tür durumlarda bir düzenleme, sıfır ile üç sübstitüente sahip olacaktır.

- 5 Bir metil grubu ile sonlanan sübstitüentlere sahip olan bileşiklerin yapısal temsilleri, "CH₃", örneğin, "-CH₃" karakterleri kullanılarak veya metil grubu varlığını temsil eden bir düz çizgi, örneğin, "-" kullanılarak terminal metil grubunu gösterebilir, diğer bir ifadeyle,



10

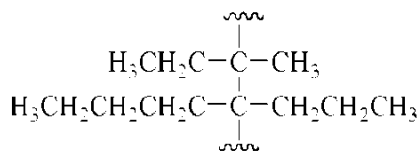
ve



- 15 eşdeğer anlamlara sahiptir.

(CRⁱR^j)_r gibi tekrarlı ifadelerle sahip olan ifadeleri içeren değişken tanımlara yönelik, burada *r* 2 tamsayıysa, Rⁱ tanımlanan bir değişkendir ve R^j tanımlanan bir değişkendir, Rⁱ değeri, bunun meydana geldiği her bir örnekte farklılık gösterebilir ve

20 R^j değeri, bunun meydana geldiği her bir örnekte değişiklik gösterebilir. Örneğin Rⁱ ve R^j'nin metil, etil, propil ve bütilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilmesi halinde (CRⁱR^j)₂ aşağıdaki gibi olabilir



25

"Hasta", hem insanı hem de hayvanları içerir.

"Memeli", insanlar diğer memeli hayvanlar anlamına gelir.

- 30 "Terapötik olarak etkili miktar", bir ilacın veya farmasötik ajanın bir araştırmacı, veteriner, tıbbi doktor veya başka klinisyen tarafından araştırılmakta olan bir dokunun,

bir sistemin, hayvanın veya insanın biyolojik veya tıbbi yanıtını ortaya çıkaracak olan miktarı anlamına gelir.

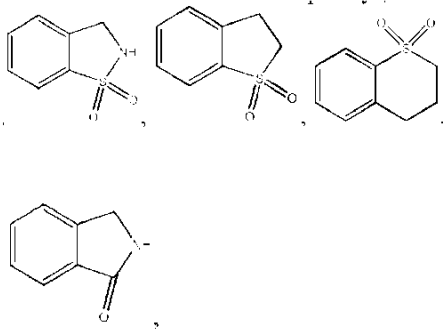
5 "Tedavi" veya "tedavi etme" terimi, bir hastalık veya bozukluk ile ilişkili bulguları veya semptomları hafifletmeyi, iyileştirmeyi, rahatlatmayı veya diğer durumda azaltmayı içerir.

10 Farmasötik bileşimde olduğu gibi, "bileşim" teriminin, etken maddeyi (maddeleri) ve taşıyıcıyı oluşturan inert içerik maddesini (maddelerini) (farmasötik olarak kabul edilebilir eksipyanları) aynı zamanda içerik maddelerinin herhangi ikisinin veya daha fazlasının doğrudan veya dolaylı olarak, kombinasyonundan, kompleks oluşturmaktan veya agregasyonundan veya içerik maddelerinin birinin veya birden fazlasının ayrılmasından veya içerik maddelerinin birinin veya birden fazlasının diğer reaksiyon ve etkileşim tiplerinden kaynaklanan herhangi bir ürünü kapsamaması
15 amaçlanır. Bu doğrultuda, mevcut buluşun farmasötik bileşimleri, formül I veya II'nin bir bileşiğini ve farmasötik olarak kabul edilebilir eksipyanları karıştırma ile yapılan herhangi bir bileşimi kapsar.

20 "Opsiyonel olarak süstitüe" terimi, "süstitüe olmayan veya "süstitüe olan" anlamına gelir ve böylece, burada tarif edilen genel yapısal formüller belirtilen opsiyonel süstitüenti içeren bileşikler aynı zamanda opsiyonel süstitüenti içermeyen bileşikler kapsar.

Her bir değişken, bunun genel yapısal formül tanımlarında bulunduğu her bir zaman
25 bağımsız olarak tanımlanır. Örneğin, aril/heteroaril için birden fazla süstitüent olduğunda, her bir süstitüent her bir bulunuşunda bağımsız bir şekilde seçilir ve her bir süstitüent diğeri (diğerleri) ile aynı veya farklı olabilir. Bir başka örnek olarak, - (CR₃R₃)₂- grubu için, iki R₃ grubunun her bir bulunuşu aynı veya farklı olabilir. Burada kullanıldığı şekliyle, aksi açık bir şekilde ifade edilmedikçe, mevcut buluşun spesifik bir
30 bileşiğine veya mevcut buluşun bileşiklerinin genel bir formülüne her bir atfın bileşiği (bileşikleri) aynı zamanda bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içermesi amaçlanır.

35 Buluşun bir düzenlemesinde A aşağıdakilerden seçilir: fenil, izoindolinil, 2,3-dihidro-1H-izoindolil, kinolinil, piridinil,



5

2,3-dihidro-1*H*-indenil, benzothazolil, 1,3-benzotiyazolil ve 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinil.

Buluşun bir düzenlemesinde p 2, 3 veya 4'tür. Bu düzenlemenin bir varyantında p 3 veya 4'tür. Diğer bir düzenlemede p 2'dir.

10

Buluşun bir düzenlemesinde m 1, 2, 3 veya 4'tür. Diğer bir düzenlemede n 0, 1, 2 veya 3'tür; Diğer bir düzenlemede m 4'tür.

15

Buluşun bir düzenlemesinde n 0, 1, 2 veya 3'tür. Bu düzenlemenin bir varyantında n 0, 1 veya 2'dir.

20

Buluşun bir düzenlemesinde R^1 aşağıdakilerden seçilir: halojen, Okso (=O), C_{1-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, C_{1-10} heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, aril C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, heteroaril C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil, (C_{1-10}) heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil, C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil, aril C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil, heteroaril C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil, C_{0-10} alkilamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, (C_{1-10}) heteroalkilamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, C_{3-12} sikloalkilamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, aril C_{0-10} alkilaminoamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, heteroaril C_{0-10} alkilamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) heterosikloalkilamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil, C_{1-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) sikloalkil C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil, heteroaril C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil, aril C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil, C_{1-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil, C_{1-10} heteroalkilsülfamoil C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) sikloalkil C_{0-10}

30

10 alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil, (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil,heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil,arilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀alkil, C₁₋₁₀heteroalkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,(C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀alkil,arilC₀₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,C₁₋₁₀alkiltiyoC₀₋₁₀ alkil,(C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂amino, -CO₂(C₀₋₁₀ alkil),-(C₀₋₁₀alkil)CO₂H,-SO₂NH₂,-SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil),-SO₂N(C₁₋₁₀alkil)₂,-SO₂CF₃,-SO₂CF₂H,C₁₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,hidroksi, -(C₁₋₁₀alkil)OH, -C₁₋₁₀ alkilalkoksi,siyano, (C₁₋₆alkil)siyano ve C₁₋₆haloalkil; burada iki R¹ isteğe bağlı olarak her birinin 3 ila 6 üyeli doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile birleşebilir ve burada R¹ isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R³ süstitüent ile süstitüe edilir.

Buluşun bir düzenlemesinde R¹ aşağıdakilerden seçilir: halojen,Okso (=O), C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,C₃₋₁₂sikloalkil C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,heteroarilC₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkilC₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀alkil, (C₁₋₁₀)heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkilC₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀alkil,heteroaril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil,C₀₋₁₀alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,heteroaril C₀₋₁₀alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil, (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil, (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil,arilC₀₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil, C₁₋₁₀alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,C₁₋₁₀alkiltiyoC₀₋₁₀ alkil, (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂amino, -CO₂(C₀₋₁₀ alkil), -(C₀₋₁₀alkil)CO₂H,-SO₂NH₂,-SO₂NH(C₁₋₁₀ alkil),-SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂,hidroksi,-(C₁₋₁₀ alkil)OH, -C₁₋₁₀ alkilalkoksi,siyano ve C₁₋₆haloalkil; ve burada iki R¹ isteğe bağlı olarak her birinin 3 ila 6 üyeli doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile birleşebilir; ve burada R¹ isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R³ süstitüent ile süstitüe edilir.

Bir düzenlemede R¹ aşağıdakilerden seçilir: aminometil,1-aminoetil, izopropilsülfonil,*tert*-bütilsülfonil,*tert*-bütilsülfamoil,metil,pirrolidinilkarbonil, etilaminometil,izopropilaminometil,izopropil, *tert*-bütil,izobütil,etil,propil,siklopropilmetil,fluoro,metilkarbonil,metiltiyometil, triazolil metil,okso,hidroksietil,metoksietil,*tert*-bütiloksikarbonil,2-metoksi-1,1 -dimetiletil,3 -metoksi-1,1 -dimetilpropil,3 -metoksi-2,2-dimetilpropil,

- dimetilsülfamoil, siklopentilmetil, *tert*-bütiloksikarboniletil, *tert*-bütiloksikarbonilmetil, *tert*-bütiloksikarbonilizopropil, sikloheksil, siklopentil, metilaminometil, pirrolidinilkarbonil, piperidinil, metoksi, difluorometil, etoksikarbonildimetilet-2il, (izopropoksi)karbonildimetilet-2il, tetrahidropiranil, oksazolil, pirazolil, kloro, oksetanil, oksadiazolil, 1,2,4-oksadiazolil, piperidinilkarbonil, izoksazolil, pirrolidinil, izopropilkarboksi, siklopropil, trifluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, morfolinil, propil, siklobütil, karboksi, metilsülfonil, sülfamoil, hidroksimetil, pirazolilaminokarbonilmetil, 1,3-oksazolilkarbonilaminometil, pirimidinilkarbonilaminometil, *tert*-bütiloksikarbonilaminometil, izopropilsülfonil, pirrolidinilsülfonilmetil, pirazolilkarbonilaminometil, oksazolilkarbonilaminometil, pirimidinilkarbonilaminometil, izopropilsülfamoil, fenilmetilsülfamoil, (siklopropilmetil)sülfamoil, etilsülfamoil, sikloheksilsülfamoil, piperidinilsülfonil, morfolinilsülfonil, 1,2,3-triazolilmetil, morfolinilmetil, dioksolanil, trifluoroetilaminometil, metilsülfonil, metilkarbonilaminometil, pirazolilmetil, imidazolilmetil, (2,2,2-trifluoroetil)aminometil, dimetilaminokarbonil, morfolinilkarbonil, pirrolidinil, 3-hidroksi-1,1-dimetilpropil, 3-hidroksi-2,2-dimetilpropil, 2-metoksi-1-metiletil, hidroksipropil, 2-hidroksipropil, 1-hidroksi-1-metiletil, trifluorometil, triazolizopropil, 1,2-dimetilpropil, *tert*-bütiloksikarbonildimetilet-2-il, pirazinilkarbonil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, trifluorometoksi, difluoroetil, tiyazolil, 1,3-tiyazolil, triazolilizobütil, tetrahidrotiyopiranil, etoksikarbonil, izopropilsülfonimidoil, metilsülfonimidoil, hidroksi, siyano, metoksiizopropil ve 4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazolil; ve burada iki R¹ isteğe bağlı olarak her birinin 3 ila 6 üyeli doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile birleşebilir ve burada R¹ isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R³ sübstitüent ile sübstitüe edilir.

- Buluşun bir düzenlemesinde R² aşağıdakilerden seçilir: halojen, Okso (=O), C₁₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀alkil, C₃₋₁₂sikloalkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkilC₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀alkil, C₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil, C₃₋₁₂sikloalkil C₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkilC₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil, C₁₋₁₀alkilsülfonil, C₀₋₁₀alkil)₁₋₂amino, (C₀₋₁₀alkil)CO₂H, hidroksi, -(C₁₋₁₀alkil)OH, -C₁₋₁₀alkilalkoksi, (C₁₋₆alkil)siyano ve C₁₋₆haloalkil; burada iki R² isteğe bağlı olarak her birinin 3 ila 6 üyeli doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile birleşebilir ve burada R² isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R³ sübstitüent ile sübstitüe edilir;

Buluşun bir düzenlemesinde R^2 aşağıdakilerden seçilir: halojen, C_{1-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, C_{3-12} sikloalkil, (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, C_{0-10} alkilamino C_{0-10} alkil, C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkilamino C_{0-10} alkil, $(C_{0-10}$ alkil) $_{1-2}$ amino ve hidroksi; burada iki R^2 isteğe bağlı olarak her birinin 3 ila 6 üyeli doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile birleşebilir ve burada R^2 isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R^3 sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Buluşun diğer bir düzenlemesinde R^2 aşağıdakilerden seçilir: fluoro, hidroksi, 1-siklopropiletilamino, dimetilamino, azetidinil, etilamino, metil; burada iki R^2 isteğe bağlı olarak her birinin 3 ila 6 üyeli doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile birleşebilir ve burada R^2 isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R^3 sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Buluşun bir düzenlemesinde R^3 bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: halojen, C_{1-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, C_{1-10} heteroalkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, aril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, heteroaril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, $-CO_2(C_{0-10}$ alkil), $-(C_{0-10}$ alkil) CO_2H , Okso(=O), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-10}$ alkil), $-SO_2N(C_{1-10}$ alkil) $_2$, C_{1-10} alkilsülfinil, amino, $(C_{0-10}$ alkil) $_{1-2}$ amino, hidroksi, $(C_{1-10}$ alkil)OH, C_{1-10} alkoksi, $(C_{1-10}$ alkil)siyano, siyano ve C_{1-6} haloalkil; ve R^3 isteğe bağlı olarak hidrojen, hidroksi, (C_{1-6}) alkil, (C_{1-6}) alkoksi, $(C_{1-10}$ alkil)OH, halojen, CO_2H , $-(C_{0-6})$ alkilCN, $-O(C=O)C_{1-6}$ alkil, NO_2 , trifluorometoksi, trifluoroetoksi, trifluorometil, trifluoroetil, $-N-C(O)O(C_{0-6})$ alkil, C_{1-10} alkilsülfonil, okso (O=), aminosülfonil, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-10}$ alkil), $-SO_2N(C_{1-10}$ alkil) $_2$, $-SO_2C_{1-6}$ alkil, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, $-C_{1-10}$ alkilsülfinil, $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ haloalkil, amino $(C_{1-6}$ alkil) $_{0-2}$ ve NH_2 'den seçilen 1, 2 veya 3 R^4 sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Buluşun bir düzenlemesinde R^3 bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: halojen, C_{1-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, C_{1-10} heteroalkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, aril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}C_{0-10}$ alkil, $-CO_2(C_{0-10}$ alkil), Okso (=O), C_{1-10} alkilsülfinil, amino, $(C_{0-10}$ alkil) $_{1-2}$ amino, hidroksi, $(C_{1-10}$ alkil)OH, C_{1-10} alkoksi, $(C_{1-10}$ alkil)siyano, siyano ve C_{1-6} haloalkil.

Bir düzenlemede R³ bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: trifluorometil, hidroksi, metil, piperidinil, karboksi, tert-bütilloksikarbonil, tert-bütül, metoksietil, siyano, metoksi, fluoro, amino, fenil, siklopropil, tert-bütilsülfinil, 1-hidroksimetiletil, difluorometil, dimetilamino, siyanoetil, okso, izopropil ve trifluoroetil.

Bir düzenlemede R^4 hidrojen, hidroksi ve (C_{1-6}) alkildir. Bu düzenlemenin b ir varyantında R^4 hidrojenidir.

10 Buluşun bir düzenlemesinde, formül I'in bir bileşiğidir, burada: A aril ve heteroarilden seçilir; n 0, 1, 2, 3 veya 4'tür; m 0, 1, 2, 3 veya 4'tür; p 0, 1, 2, 3 veya 4'tür; R¹ bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: halojen, Okso (=O), C₁₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀alkil, C₁₋₁₀heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₃₋₁₂sikloalkil C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, heteroaril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkilC₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀alkil, (C₁₋₁₀)heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkilC₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀alkil, heteroarilC₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁aminoC₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, heteroaril C₀₋₁₀alkilamino(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil, (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonilC₀₋₁₀alkil, C₁₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil, (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil, (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil, arilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil, C₁₋₁₀alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀alkiltiyoc₀₋₁₀ alkil, (C₀₋₁₀alkil)₁₋₂amino, -CO₂(C₀₋₁₀alkil), -(C₀₋₁₀alkil)CO₂H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₁₀alkil), -SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂, hidroksi, -(C₁₋₁₀ alkil)OH, -C₁₋₁₀alkilalkoksi, siyano ve C₁₋₆haloalkil; ve burada iki R¹ isteğe bağlı olarak her birinin 3 ila 6 üyeli doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile birleşebilir; ve burada R¹ isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R³ sübstitüent ile sübstitüe edilir;

R² aşağıdakilerden seçilir: halojen, C₁₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₃₋₁₂sikloalkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀alkil, C₃₋₁₂sikloalkil C₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil, (C₀₋₁₀alkil)₁₋₂amino ve hidroksi; burada iki R² isteğe bağlı olarak her birinin 3 ila 6 üyeli doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile birleşebilir; ve burada R¹ ve R²'nin her biri isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R³ süstitüent ile süstitüe edilir; ve R³bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: halojen, C₁₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋

$_{10}$ alkil, aril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, $-CO_2(C_{0-10}$ alkil), Okso (=O), C_{1-10} alkilsülfinil, amino, $(C_{0-10}$ alkil) $_{1-2}$ amino, hidroksi, $(C_{1-10}$ alkil)OH, C_{1-10} alkoksi, $(C_{1-10}$ alkil)siyano, siyano ve C_{1-6} haloalkil.

5

Buluşun bir düzenlemesinde A fenil, piridinil, 2,3-dihidro-1*H*-izoindolil, tiyokromanenil, 2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazolil, 2,3 dihidro-1-benzotiyofenil ve 2,3-dihidro-1*H*-indenilden seçilir; R^1 aşağıdakilerden seçilir: halojen, Okso (=O), C_{1-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, C_{1-10} heteroalkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, aril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, C_{3-8} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, heteroaril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, (C_{3-8}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil, heteroaril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil, C_{0-10} alkilamino(karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, heteroaril C_{0-10} alkilamino(karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil, (C_{3-8}) sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil, C_{1-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil, (C_{3-8}) sikloalkil C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil, (C_{3-8}) sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil, aril C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil, $-(C_{0-10}$ alkil)CO₂H, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-10}$ alkil) $-SO_2N(C_{1-10}$ alkil)₂, C_{0-10} alkilsülfinilamino C_{0-10} alkil, $-(C_{1-10}$ alkil)OH, $-C_{1-10}$ alkilalkoksi ve C_{1-6} haloalkil; burada R^1 isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R^3 süstitüenti ile süstitüe edilir.

20

Buluşun bu düzenlemesinin bir varyantında R^1 aşağıdakilerden seçilir: fluoro, metilsülfonil, kloro, trifluorometil, trifluorometoksi, dimetilsülfamoil, sülfamoil, hidroksietil, trifluoroetil, pirazolilkarbamoilmetil, pirazolilkarbonilaminometil, *tert*-bütiloksikarbonilaminometil, aminometil, izopropilsülfamoil, benzilsülfamoil, (siklopropilmetil)sülfamoil, etilsülfamoil, sikloheksilsülfamoil, piperidinilsülfonil, morfolinilsülfonil, triazolilmetil, pirrolidinilkarbonil, oksazolilkarbonilaminometil, pirimidinilkarbonilaminometil, hidroksietil, 1-hidroksietil, morfolinilmetil, 1-hidroksimetiletil, hidroksi(metilpropil), 1-hidroksi(metilpropil), hidroksipropil, etilhidroksi, (*tert*-bütil)sülfinilaminometil, dioksolanil, metilaminometil, metilkarbonilaminometil, (dimetilamino)metil, pirazolilmetil, imidazolilmetil, okso, hidroksi, hidroksimetil, metil, *tert*-bütil, (*tert*-bütil)sülfinilaminometil, (etil)aminometil, pirrolidinilsülfonilmetil, trifluoroetil, (2,2,2,-trifluoroetil), karboksi, siklopropilmetil, dimetilaminometil, siklopentilmetil, metilaminoetil, 1-(metilamino)etil, etilaminometil, dimetilaminokarbonil, dimetilkarbamoil, morfolinilkarbonil, siklopropil, aminoetil, 1-aminoetil, pirrolidinil, metiletil,

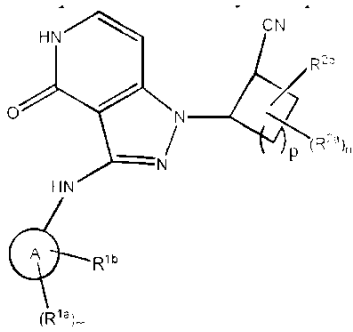
35

izobütil, siklopropilmetil, metilsülfanilmetil, 3-hidroksi(dimetilpropil), triazolilmetil, 3-hidroksi-2,2,-dimetilpropil ve metoksietil; burada R^1 isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R^3 süstitüent ile süstitüe edilir;

- 5 R^2 aşağıdakilerden seçilir: siklopropiletilamino, 1-cylopropiletilamino, hidroksi, azetidinil, dimetilamino, trifluoroetil, metil, etil; burada iki R^2 her birinin 3 ila 6 üyeli bir doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile isteğe bağlı olarak birleşebilir; ve burada R^2 isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R^3 süstitüent ile süstitüe edilir. Ve R^3 bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: kloro, fluoro, metoksi, metil, trifluoroetil, hidroksimetiletil, hidroksi, izopropil, etil; burada R^3 isteğe bağlı olarak 1, 2 veya 3 R^4 süstitüent ile süstitüe edilir.

Bir düzenlemede mevcut buluş, formül II'nin bileşiklerinden veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları veya stereoisomerlerinden seçilir:

15



II

A, aril ve heteroarilden seçilir;

n 0, 1 veya 2'dir;

- 20 m 0, 1, 2 veya 3'tür;

p 0, 1, 2, 3 veya 4'tür;

R^{1a} aşağıdakilerden seçilir:

halojen,

Okso (=O),

- 25 C_{1-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil,

C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil,

C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil,

(C_{1-10})heteroalkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil,

C_{0-10} alkilamino(karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil,

- (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂amino,
 C₁₋₁₀alkiltiyoC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₁₀alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil,
 -SO₂NH₂,
 5 -SO₂NH(C₁₋₁₀alkil),
 -SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂,
 hidroksi,
 -(C₁₋₁₀ alkil)OH,
 -C₁₋₁₀alkilalkoksi, ve
 10 C₁₋₆haloalkil ve
 burada iki R^{1a} isteğe bağlı olarak her birinin 3 ila 6 üyeli bir doymuş halka
 oluşturmak üzere bağlandığı halka atomu ile birleşebilir;
 R^{2a} aşağıdakilerden seçilir:
 halojen,
 15 Okso (=O),
 C₁₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 C₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil,
 (C₃₋₁₂)heterosikloalkilC₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil,
 (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂amino,
 20 -CO₂(C₀₋₁₀alkil),
 -(C₀₋₁₀alkil)CO₂H,
 hidroksi,
 -(C₁₋₁₀ alkil)OH,
 -C₁₋₁₀alkilalkoksi ve
 25 C₁₋₆haloalkil, burada iki R^{2a} isteğe bağlı olarak halka atomu ile birleşebilir
 burada her biri, 3 ila 6 üyeli bir doymuş halka oluşturmak üzere bağlanır;
 burada R^{1a} ve R^{2a} bağımsız olarak 1, 2, 3 veya 4 R^{3a} süstitüent ile süstitüe
 edilir; R^{3a} bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir:
 halojen,
 30 C₁₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil ve
 C₁₋₁₀heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 Okso (=O),
 hidroksi,
 (C₁₋₁₀alkil)OH,
 35 C₁₋₁₀alkoksi ve

C_{1-6} haloalkil;

R^{3a} isteğe bağlı olarak hidrojen, hidroksi, (C_{1-6}) alkil, (C_{1-6}) alkoksi, (C_{1-10}) alkilOH, halojen, CO_2H , $-(C_{0-6})$ alkilCN, $-O(C=O)C_{1-6}$ alkil, NO_2 , trifluorometoksi, trifluoroetoksi, trifluorometil, trifluoroetil, $-N-C(O)O(C_{0-6})$ alkil, C_{1-10} alkilsülfonil, okso ($O=$), aminosülfonil, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-10})$ alkil, $-SO_2N(C_{1-10})$ alkil₂, $-SO_2C_{1-6}$ alkil, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, $-C_{1-10}$ alkilsülfinil, $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ haloalkil, amino (C_{1-6}) alkil₀₋₂ ve NH_2 'den seçilen 1, 2 veya 3 R^{4a} süstitüent ile süstitüe edilir;

R^{1b} aşağıdakilerden seçilir:

- 10 hidrojen,
halojen,
Okso ($=O$),
 C_{1-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
15 C_{2-10} alkenil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
aril C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
 C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
heteroaril C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
(C_{3-12})heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
20 C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil,
(C_{1-10})heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil,
 C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil,
aril C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil,
heteroaril C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil,
25 (C_{3-12})heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁amino C_{0-10} alkil,
 C_{0-10} alkilamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
(C_{1-10})heteroalkilamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
 C_{3-12} sikloalkilamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
aril C_{0-10} alkilaminoamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
30 heteroaril C_{0-10} alkilamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
(C_{3-12})heterosikloalkilamino(karbonil)₀₋₁ C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
 C_{1-10} heteroalkilsülfonil C_{0-10} alkil,
(C_{3-12})sikloalkil C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,
35 (C_{3-12})sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil,

- heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil,
 arilC₀₋₁₀alkilsülfonilC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil,
 C₁₋₁₀heteroalkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil,
 5 (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀ alkil,
 heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil,
 arilC₀₋₁₀alkilsülfamoilC₀₋₁₀alkil,
 C₁₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 10 C₁₋₁₀ heteroalkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 arilC₀₋₁₀alkilsülfonimidoilC₀₋₁₀ alkil,
 15 C₁₋₁₀ alkiltiyoc₀₋₁₀ alkil,
 (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂amino,
 -CO₂(C₀₋₁₀alkil),
 -(C₀₋₁₀ alkil)CO₂H,
 -SO₂NH₂,
 20 -SO₂NH(C₁₋₁₀alkil),
 -SO₂N(C₁₋₁₀ alkil)₂,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 C₁₋₁₀ alkilsülfinilC₀₋₁₀ alkil,
 25 C₁₋₁₀ heteroalkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 heteroarilC₀₋₁₀ alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 arilC₀₋₁₀alkilsülfinilC₀₋₁₀alkil,
 30 C₀₋₁₀alkilsülfinilaminoC₀₋₁₀ alkil,
 C₁₋₄asilamino C₀₋₁₀alkil,
 hidroksi,
 -(C₁₋₁₀ alkil)OH,
 -C₁₋₁₀ alkilalkoksi,
 35 siyano,

- (C₁₋₆alkil)siyano ve
 C₁₋₆haloalkil;
 R^{2b} aşağıdakilerden seçilir:
 hidrojen,
 halojen,
 Okso (=O),
 C₁₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 C₃₋₁₂sikloalkil,
 (C₃₋₁₂)heterosikloalkilC₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil,
 C₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil,
 (C₁₋₁₀)heteroalkilaminoC₀₋₁₀alkil,
 C₃₋₁₂sikloalkil C₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil,
 aril C₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil,
 heteroaril C₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil,
 (C₃₋₁₂)heterosikloalkilC₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀alkil,
 C₁₋₁₀ alkilsülfonil,
 (C₃₋₁₂)sikloalkilC₀₋₁₀alkilsülfonil,
 (C₃₋₁₂)sikloheteroalkilC₀₋₁₀alkilsülfonil,
 (C₀₋₁₀ alkil)₁₋₂amino,
 -CO₂(C₀₋₁₀alkil),
 -(C₀₋₁₀ alkil)CO₂H,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 C₁₋₁₀ alkilsülfinil,
 hidroksi,
 -(C₁₋₁₀ alkil)OH,
 -C₁₋₁₀alkilalkoksi,
 siyano,
 (C₁₋₆alkil)siyano ve
 C₁₋₆haloalkil; burada R^{1b} ve R^{2b} isteğe bağlı olarak 1, 2 veya 3 R^{3b} süstitüent ile süstitüe edilir;
 R^{3b} isteğe bağlı olarak aşağıdakilerden seçilir: isteğe bağlı olarak aşağıdakilerden seçilir: halojen, C₁₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀heteroalkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, aril C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₃₋₁₂sikloalkil C₀₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀alkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkil

C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, $-CO_2(C_{0-10}$ alkil), Okso ($=O$), C_{1-10} alkilsülfinil, amino, $(C_{0-10}$ alkil) $_{1-2}$ amino, hidroksi, $(C_{1-10}$ alkil)OH, C_{1-10} alkoksi, $(C_{1-10}$ alkil)siyano, siyano ve C_{1-6} haloalkil. halojen, C_{1-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, Okso ($=O$), amino, hidroksi, $(C_{1-10}$ alkil)OH, C_{1-10} alkoksi ve C_{1-6} haloalkil; burada R^{3b} isteğe bağlı olarak 1, 2 veya 3 R^{4b} süstitüent ile süstitüe edilir; ve R^{4b} bağımsız olarak hidrojen, hidroksi, (C_{1-6}) alkil, (C_{1-6}) alkoksi, $(C_{1-10}$ alkil)OH, halojen, $-O(C=O)C_{1-6}$ alkil, trifluorometoksi, trifluoroetoksi, trifluorometil, trifluoroetil, okso ($O=$), $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ haloalkil, amino $(C_{1-6}$ alkil) $_{0-2}$ ve NH_2 'den seçilir.

10

Formül II'nin bu buluşunun bir düzenlemesinde R^{1b} aşağıdakilerden seçilir: halojen, Okso ($=O$), C_{1-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, C_{1-10} heteroalkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, C_{3-12} sikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, heteroaril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil, (C_{1-10}) heteroalkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) heterosikloalkil C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil, heteroaril C_{0-10} alkil(oksi) $_{0-1}$ (karbonil) $_{0-1}$ amino C_{0-10} alkil, C_{0-10} alkilamino(karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, heteroaril C_{0-10} alkilamino(karbonil) $_{0-1}$ C_{0-10} alkil, C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfonil C_{0-10} alkil, C_{1-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) sikloalkil C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil, (C_{3-12}) sikloheteroalkil C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil, aril C_{0-10} alkilsülfamoil C_{0-10} alkil, C_{1-10} alkilsülfonimidoil C_{0-10} alkil, C_{1-10} alkiltiyo C_{0-10} alkil, $(C_{0-10}$ alkil) $_{1-2}$ amino, $-CO_2(C_{0-10}$ alkil), $-(C_{0-10}$ alkil) CO_2H , $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-10}$ alkil), $-SO_2N(C_{1-10}$ alkil) $_2$, hidroksi, $-(C_{1-10}$ alkil)OH, $-C_{1-10}$ alkilalkoksi, siyano ve C_{1-6} haloalkil; ve burada R^{1b} isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R^{3b} süstitüent ile süstitüe edilir.

Formül II'nin buluşunun diğer bir düzenlemesinde R^{1b} aşağıdakilerden seçilir: aminometil, 1-aminoetil, izopropilsülfonil, *tert*-bütilsülfonil, *tert*-bütilsülfamoil, metil, pirrolidinilkarbonil, etilaminometil, izopropilaminometil, izopropil, *tert*-bütil, izobütil, etil, propil, siklopropilmetil, fluoro, metilkarbonil, metiltiyometil, triazolil metil, okso, hidroksietil, metoksietil, *tert*-bütiloksikarbonil, 2-metoksi-1,1-dimetiletil, 3-metoksi-1,1-dimetilpropil, 3-metoksi-2,2-dimetilpropil, dimetilsülfamoil, siklopentilmetil, *tert*-bütiloksikarboniletil, *tert*-bütiloksikarbonilmetil, *tert*-bütiloksikarbonilizopropil, sikloheksil, siklopentil, metilaminometil, pirrolidinilkarbonil, pip

35

eridinil, metoksi, difluorometil, etoksikarbonildimetilet-2il, (izopropoksi) karbonildimetilet-2il, tetrahidropirani, oksazolil, pirazolil, kloro, oksetanil, oksadiazolil, 1,2,4-oksadiazolil, piperidinil karbonil, izoksazolil, pirrolidinil, izopropil karboksi, siklopropil, trifluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, morfolinil, propil, siklobütil, karboksi, metilsülfonil, sülfamoil, hidroksimetil, pirazolilaminokarbonilmetil, 1,3-oksazolil karbonilaminometil, pirimidinil karbonilaminometil, *tert*-bütiloksikarbonilaminometil, izopropilsülfonil, pirrolidinilsülfonilmetil, pirazolil karbonilaminometil, oksazolil karbonilaminometil, pirimidinil karbonilaminometil, izopropilsülfamoil, fenilmetilsülfamoil, (siklopropilmetil)sülfamoil, etilsülfamoil, sikloheksilsülfamoil, piperidinilsülfonil, morfolinilsülfonil, 1,2,3-triazolilmetil, morfolinilmetil, dioksolanil, trifluoroetilaminometil, metilsülfonil, metil karbonilaminometil, pirazolilmetil, imidazolilmetil, (2,2,2-trifluoroetil)aminometil, dimetilaminokarbonil, morfolinil karbonil, pirrolidinil, 3-hidroksi-1,1-dimetilpropil, 3-hidroksi-2,2-dimetilpropil, 2-metoksi-1-metiletil, hidroksipropil, 2-hidroksipropil, 1-hidroksi-1-metiletil, trifluorometil, triazolizopropil, 1,2-dimetilpropil, *tert*-bütiloksikarbonildimetilet-2-il, pirazinil karbonil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, trifluorometoksi, difluoroetil, tiyazolil, 1,3-tiyazolil, triazolilizobütil, tetrahidrotiyopirani, etoksikarbonil, izopropilsülfonimidoil, metilsülfonimidoil, hidroksi, siyano, metoksiizopropil ve 4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazolil; ve burada R^{1b} isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R^{3b} süstitüent ile süstitüe edilir.

20

Buluşun diğeri bir düzenlemesinde R^{2b} aşağıdakilerden seçilir: hidrojen, :Buluşun diğeri bir düzenlemesinde R^{2b} halojen, C₁₋₁₀alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₃₋₁₂ sikloalkil, (C₃₋₁₂)heterosikloalkil C₀₋₁₀ alkil(oksi)₀₋₁(karbonil)₀₋₁C₀₋₁₀ alkil, C₀₋₁₀alkilaminoC₀₋₁₀ alkil, C₃₋₁₂ sikloalkil C₀₋₁₀ alkilaminoC₀₋₁₀ alkil, (C₀₋₁₀alkil)₁₋₂ amino ve hidroksidir; ve burada R^{2b} isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R^{3b} süstitüent ile süstitüe edilir.

25

Buluşun diğeri bir düzenlemesinde R^{2b} aşağıdakilerden seçilir: fluoro, hidroksi, 1-siklopropiletilamino, dimetilamino, azetidinil, etilamino, metil; burada R^{2b} isteğe bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 R^{3b} süstitüent ile süstitüe edilir.

30

Buluşun diğeri bir düzenlemesinde R^{2a} aşağıdakilerden seçilir: hidrojen, metil ve fluoro.

Buluşun diğeri bir düzenlemesinde R^{1a} aşağıdakilerden seçilir: hidrojen, okso, metil, fluoro, dimetil sülfamoil, hidroksi, hidroksimetil, siklopropil, (metiltiy)metil, izopropil, metilsülfonil, kloro, propil ve etil.

35

Buluşun diğer bir düzenlemesinde R^{3a} okso, metil, fluoro, trifluorometil, hidroksimetil, hidroksi, etil, siklopropil, (metilsülfanil)metil, hidroksipropil, hidroksietil, metoksietil, kloro, aminometil, difluorometil ve (metilkarbonil)aminometilden seçilir.

5

Buluşun diğer bir düzenlemesinde R^{4a} hidrojen, hidroksi, metil, okso, trifluorometil, metoksi, 1-hidroksi-1-metiletil, amino, metoksietil, difluorometil, dimetilamino ve etilden seçilir.

10

Formül II'nin buluşunun bir düzenlemesinde R^{3b} bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: trifluorometil, hidroksi, metil, piperidinil, karboksi, tert-bütilloksikarbonil, *tert*-bütül, metoksietil, siyano, metoksi, fluoro, amino, fenil, siklopropil, *tert*-bütilsülfinil, 1-hidroksimetiletil, difluorometil, dimetilamino, siyanoetil, okso, izopropil ve trifluoroetil.

15

Optik İzomerler - Diastereomerler - Geometrik İzomerler - Totomerler

Mevcut buluşun bileşikleri, bir veya birden fazla asimetric merkez içerir ve bundan dolayı rasematlar ve rasemik karışımlar, tek enantiyomerler, diastereomerik karışımlar ve münferit diastereomerleri olarak bulunabilir. Mevcut buluşun, tek türler veya bunların karışımları olarak mevcut buluşun bileşiklerinin bu tür tüm izomerik formlarını içermesi kastedilir.

20

Burada tarif edilen bileşiklerin bazıları, olefinik ikili bağları içerir ve aksi ifade edilmedikçe, hem E hem de Z geometrik izomerlerini içermesi kastedilir.

25

Burada tarif edilen bileşiklerin bazıları, totomerler olarak ifade edilen, farklı noktalarda hidrojen eklenmeleri ile var olabilir. Bu tür bir örnek, keto-enol totomerleri olarak bilinen bir keton ve bunun enol formu olabilir. Münferit totomerler aynı zamanda bunların karışımı formül I veya formül 2'nin bileşikleri ile kapsanır.

30

Mevcut buluşun spesifik uygulamaları, burada Örneklerin söz konusu bileşilerinden veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşan gruptan seçilen bir bileşiği içerir.

35

Mevcut buluşun bileşikleri, bir veya birden fazla asimetric merkez içerebilir ve böylelikle

rasematları ve rasemik karışımları, tek enantiyomerleri, diastereomerik karışımları ve münferit diastereomerleri içeren "stereoizomerler" olarak bulunur. İlave asimetrik merkezler, molekül üzerindeki çeşitli sübstitüentlerin doğasına göre bulunabilir. Bu tür her bir asimetrik merkez bağımsız bir şekilde iki optik izomer üretecektir ve bunun, 5 karışım içinde olası optik izomerlerin ve diastereomerlerin tümünün ve saf veya kısmen saflaştırılmış bileşiklerin bu buluşun kapsamı içine dâhil edilmesi amaçlanır. Mevcut buluşun bu bileşiklerin bu tür tüm izomerik formları kapsaması kastedilir. Kiral karbona bağlar buluşun Formüllerinde düz çizgiler olarak gösterildiğinde, bu kiral karbonun hem (R) hem de (S) konfigürasyonlarının ve böylece bunların her iki enantiyomerinin ve 10 karışımlarının Formül ile kapsandığı anlaşılır. Örneğin, Formül I, spesifik stereokimya olmadan bileşiklerin sınıfının yapısını gösterir. Mevcut buluşun bileşikleri bir kiral merkez içerdiğinde, "stereoizomer" terimi, her iki enantiyomerik ve enantiyomerlerin karışımlarını, örneğin, rasemik karışımlar olarak ifade edilen spesifik 50:50 karışımını içerir.

15 Mevcut buluşun bileşikleri, asimetrik veya kiral merkezleri içerebilir ve bundan dolayı, farklı stereoizomerik formlarda bulunabilir. Formül (I)'in bileşiklerinin tüm stereoizomerik formlarının, aynı zamanda rasemik karışımları içeren, bunların karışımlarının mevcut buluşun parçasını oluşturması amaçlanır. Buna ek olarak, mevcut buluş tüm geometrik 20 ve pozisyonel izomerleri kapsar. Örneğin, Formül (I)'in bir bileşiği bir ikili bağ veya bir kaynaşmış halka içerdiğinde, hem cis- hem de trans- formlar aynı zamanda karışımlar buluşun kapsamı içindedir.

Diastereomerik karışımları, teknikte uzmanlığı olan kişiler tarafından iyi bilinen 25 yöntemler ile, örneğin, mesela, kromatografi ve/veya fraksiyonel kristallendirme ile, bunların fiziksel farklılıkları temelinde bunların münferit diastereomerlerine ayrılabilir. Enantiyomerler, enantiyomerik karışımı uygun optik olarak aktif bir bileşik (örneğin, kiral yardımcı, örneğin, bir kiral alkol veya Mosher asit klorür) ile reaksiyon ile bir diastereomerik karışıma dönüştürme, diastereomerleri ayırma ve münferit 30 diastereomerleri karşılık gelen saf enantiyomerlere dönüştürme (örneğin, hidrolize etme) ile ayrılabilir. Formül (I)'in bileşiklerinin bazıları ayrıca, atropizomerler (örneğin, sübstitüe edilmiş biariller) olabilir ve bunların buluşun parçası olduğu düşünülür. Enantiyomerler ayrıca, kiral HPLC kolonu kullanılması ile de ayrılabilir.

35 Formül (I)'in bileşiklerinin farklı totomerik formlarda bulunması da olasıdır ve tüm

türdeki tüm formlar buluşun kapsamı ile kapsanır. Örneğin, ayrıca, bileşiklerin tüm keto-enol ve imin-enamin formları da buluşa dâhil edilir.

Enantiyomerik formlar (asimetrik karbonlar yokluğunda dahi bulunabilen), rotamerik formlar, atropizomerler ve diastereomerik formlar da dahil çeşitli sübstitüentler üzerindeki asimetrik karbonlar nedeniyle bulunabilenler gibi mevcut bileşiklerin (bileşiklerin tuzları, solvatları, esterleri ve ön ilaçlarının ve ön ilaçların tuzları, solvatları ve esterlerinin de dahil) tüm stereoizomerleri (örneğin geometrik izomerler, optik izomerler ve benzerleri), pozisyonel izomerler (örneğin 4-piridil ve 3-piridil gibi) gibi bu buluşun kapsamı içinde tasarlanır. Örneğin, Formül (I)'in bir bileşiği bir ikili bağ veya bir kaynaşmış halka içerdiğinde, hem cis- hem de trans- formlar aynı zamanda karışımlar buluşun kapsamı içindedir. Örneğin, ayrıca, bileşiklerin tüm keto-enol ve imin-enamin formları da buluşa dâhil edilir. Buluşun bileşiklerinin münferit stereoizomerleri, örneğin, diğer izomerlerden kayda değer ölçüde yoksun olabilir veya örneğin, rasematlar olarak veya tüm diğer veya diğer seçilmiş, stereoizomerler ile karıştırılabilir. Mevcut buluşun kiral merkezleri, IUPAC 1974 Recommendations tarafından tanımlandığı üzere S veya R konfigürasyonuna sahip olabilir. "Tuz", "solvat", "ester", "ön-ilaç" ve benzerlerinin kullanılmasının, buluşa ait bileşiklerin enantiyomerlerinin, stereozimerlerinin, rotametlerinin, totomerlerinin, pozisyonel izomerlerinin, rasematlarının veya ön-ilaçlarının tuzu, solvatu, ester ve ön-ilacı için eşit şekilde geçerli olması amaçlanır.

Mevcut başvuruda belirli bir stereomerik bileşik, stereomerik gösterimde "ve" kullanılarak adlandırıldığında örneğin, 1-Bromo-4-((S ve R)-propan-2-ilsülfonimidoil)benzen, "ve" enantiyomerlerin rasemik bir karışımını gösterir. Diğer bir ifadeyle ayrı enantiyomerler ayrı olarak izole edilmemiştir.

Stereomerik terminolojisi "veya" içerdiğinde örneğin, (1S,2S veya 1R,2R)-2-(3-[[4-(tert-bütilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril, "or" ifadesi ayrı enantiyomerlerin içinde rasematin kiral resolüsyonunun tamamlandığını ancak spesifik enantiyomerin asıl optik aktivitesinin gerekli olarak belirlenmediğini gösterir.

Bu diastereomerlerin bağımsız sentezleri veya bunların kromatografik ayrılmaları tekniğe bilindiği üzere burada açıklanan metodolojinin uygun modifikasyonu ile

başarılabilir. Bunların mutlak stereokimyası, kristalli ürünlerin veya türevlendirilen kristalli ara ürünlerin, gerektiğinde, bilinen mutlak konfigürasyonun bir asimetrik merkezini içeren bir reaktif ile x-ışını kristallografisi ile belirlenebilir. İstenmesi durumunda, bileşiklerin rasemik karışımları ayrılabilir böylece münferit enantiyomerleri izole edilir. Ayrırma teknikte bilinen uygun yöntemler, örneğin, bileşiklerin bir rasemik karışımının bir diastereomerik karışım oluşturmak için enantiyomerik olarak saf bir bileşiğe kuplajı, akabinde, münferit diastereomerlerin standart yöntemler, örneğin, fraksiyonel kristallendirme veya kromatografi, ile ayrılması ile yapılabilir. Kuplaj reaksiyonu sıklıkla, enantiyomerik olarak saf bir asit veya baz kullanılarak tuzların oluşturulmasıdır. Akabinde, diastereomerik türevler eklenen kiral rezidünün klevajı ile saf enantiyomere dönüştürülebilir. Bileşiklerin rasemik karışımı ayrıca, teknikte iyi bilinen yöntemler olan, kiral durağan fazlardan yararlanan kromatografik yöntemler ile doğrudan da ayrılabilir. Alternatif olarak, bir bileşiğin herhangi bir enantiyomerik, bilinen konfigürasyondaki optik olarak saf başlangıç maddelerini veya reaktiflerini teknikte iyi bilinen yöntemler ile kullanan stereo-selektif sentez ile elde edilebilir.

Tuzlar

"Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, inorganik bazları ve organik bazları içeren farmasötik olarak kabul edilebilir toksik olmayan bazlardan hazırlanan tuzları ifade eder. İnorganik bazlarından türetilen tuzlar, alüminyum, amonyum, kalsiyum, bakır, ferrik, ferruz, lityum, magnezyum, manganik tuzları, manganlı, potasyum, sodyum, çinko ve benzerlerini içerir. Amonyum, kalsiyum, magnezyum, potasyum ve sodyum tuzları özel olarak tercih edilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir organik toksik olmayan bazlarından türetilen tuzları, primer, sekonder ve tersiyer aminlerin, doğal oluşumlu sübstitüe aminleri içeren sübstitüe aminlerin, siklik aminlerin ve bazik iyon değişim reçinelerinin tuzlarını, örneğin, arjinin, betain, kafein, kolin, N,N'-dibenziletildiamin, dietilamin, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamin, etilendiamin, N-etil-morfolin, N-etilpiperidin, glukamin, glukozamin, histidin, hidrabamin, izopropilamin, lizin, metilglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, poliamin reçineleri, prokain, pürinler, teobromin, trietilamin, trimetilamin, tripropilamin, trometamin ve benzerlerini içerir.

Mevcut buluşun bileşiği bazik olduğunda, tuzlar inorganik ve organik asitleri içeren, farmasötik olarak kabul edilebilir toksik olmayan asitlerden hazırlanabilir. Bu tür asitler,

asetik, benzensülfonik, benzoik, kamforsülfonik, sitrik, etansülfonik, fumarik, glukonik, glutamik, hidrobromik, hidroklorik, izetiyonik, laktik, maleik, malik, mandelik, metansülfonik, musik, nitrik, pamoik, pantotenik, fosforik, süksinik, sülfürik, tartarik, p-toluensülfonik asit 1-hidroksi-2-naftoik asit (ksinafoat) ve benzerlerini içerir. Sitrik, 5 hidrobromik, hidroklorik, maleik, fosforik, sülfürik ve tartarik asitler özel olarak tercih edilir.

Aksi ifade edilmedikçe, formül l'in bileşiğine ve bunların alt-kümelerine, bunların uygulamalarına aynı zamanda spesifik bileşiklere atfın da, farmasötik olarak kabul 10 edilebilir tuzları ve bunun stereoizomerlerini içermesi kastedilir.

Dahası, mevcut buluşun bileşiklerinin kristalli formlarının bazıları, polimorflar olarak var olabilir ve bu tür tüm formların mevcut buluşa dâhil edilmesi amaçlanır. Buna ek olarak, mevcut buluşun bileşiklerinin bazıları, su (hidratlar) veya yaygın organik solventler ile 15 solvatlar oluşturabilir. Bu tür solvatlar, bu buluşun kapsamı ile kapsanır.

Etiketli Bileşikler

Genel Formül l'in bileşiklerinde, atomları bunların doğal izotopik bolluklarını gösterebilir 20 veya atomların biri veya birden fazlası aynı atom numarasına ancak atom numarasından farklı olan bir atom numarasına veya kütle numarasına veya doğada baskın olarak bulunan kütle numarasına sahip olan özel bir izotop ile yapay olarak zenginleştirilebilir. Mevcut buluşun, genel Formül l'in bileşiklerinin uygun tüm izotopik varyasyonları içermesi kastedilir. Örneğin, hidrojenin (H) farklı izotopik formları, 25 protinyumu (1H) ve döteryumu (2H) içerir. Protinyum, doğada bulunan baskın hidrojen izotopudur. Döteryum açısından zenginleştirme, bazı terapötik avantajlar, örneğin, in vivo yarı-ömürde artma veya dozaj gerekliliklerini düşürme sağlayabilir veya biyolojik örneklerin karakterizasyonu için bir standart olarak yararlı bir bileşik sağlayabilir. Genel Formül l içindeki izotopik olarak-zenginleştirilmiş bileşikler, teknikte uzmanlığı olan 30 kişiler tarafından iyi bilinen geleneksel teknikler ile veya buradaki Şemalarda ve Örneklerde tarif edilenlere analog olan prosesler ile deneyler gerektirmeden uygun izotopik olarak-zenginleştirilmiş reaktifler ve/veya ara ürünler kullanılarak hazırlanabilir.

Yararlar

Formül l'in bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve farmasötik bileşimleri, Janus kinazları tarafından aracılık edilen çeşitli rahatsızlıkların veya hastalıkların, özellikle, bir Janus kinazının, örneğin, JAK1, JAK2, JAK3 veya TYK2 inhibisyonu ile iyileştirilebilen hastalıkları veya rahatsızlıkları tedavi etmek veya önlemek için kullanılabilir. Bu tür rahatsızlıklar ve hastalıklar bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içerir:

- (1) romatoid artriti, juvenil artriti ve psöriyatik artriti içeren artrit; (2) kronik astımı, geç evre astımı, solunum yolu hiper cevaplılığını, bronşiti, bronşiyal astımı, alerjik astımı, intrinsik astımı, ekstrasik astımı, toza karşı astımı, reküran solunum yolu obstrüksiyonunu, ve amfizemi içeren kronik obstrüksiyon pulmoner hastalığı içeren astım ve diğer obstrüktif solunum yolu hastalıkları; (3) tek organ veya tek hücre-tipi otoimmün bozuklukları olarak gösterilenleri, örneğin, Hashimoto tiroiditini, otoimmün hemolitik anemiyi, pernisiyöz aneminin otoimmün atropik gastritini, otoimmün ensefalomiyeliti, otoimmün orşiti, Goodpasture hastalığını, otoimmün trombositopeniyi, sempatetik oftalmiyi, myastenia gravis, Graves hastalığını, primer biliyer sirozu, kronik agresif hepatiti, ülseratif koliti ve membranöz glomerülopatiyi; sistemik otoimmün bozukluğu içerenler olarak gösterilenleri, örneğin, sistemik lupus eritematöz, romatoid artriti, Sjogren sendromunu, Reiter sendromunu, polimiyosit-dermatomiyositi, sistemik sklerozu, poliarteritis nodozayı, multipl sklerozu ve büllöz pemfigoidi ve B-hücresi (hümorale) temelli veya T-hücresi temelli olabilen, Sogan sendromunu, ankilozan spondiliti, Wegener granülomatözünü, otoimmün alopesiti, Tip I veya juvenil tip diyabeti ve tiroidi içeren ilave otoimmün hastalıkları içeren otoimmün hastalıklar veya bozukluklar; (4) alimenter/gastrointestinal yol kanserini, kolon kanserini, karaciğer kanserini, mast hücreli tümörü ve skuamöz hücreli karsinomu içeren cilt kanserini, meme ve mamari kanseri, overyan kanseri, prostat kanserini, lenfomayı, akut miyelojenöz lösemi ve kronik miyelojenöz lösemi içeren lösemi, böbrek kanserini, akciğer kanserini, kan kanserini, kemik kanserini, idrar kesesi kanserini, beyin kanserini, oral ve metastatik melanomu içeren melanomu, Kaposi sarkomunu, multipl miyelomu içeren miyelomları, miyeloproliferatif bozuklukları, proliferatif diyabetik retinopati ve solid tümörleri içeren anyijoz ilişkili bozuklukları içeren kanserler veya tümörler; (5) Tip 1 diyabeti içeren

- diyabet ve diyabetin komplikasyonları; (6) gözün otoimmün hastalıklarını, keratokonjonktivitleri, vernal konjonktivitleri, Behcet hastalığı ile ilişkili ve üveiti ve lens-indüklü üveiti içeren üveitleri, keratiti, herpetik keratiti, konikal keratiti, korneal epitelyal distrofiyi, keratolökomayı, oküler pemfigusu, Mooren ülserini, skleriti, Grave oftalmopatisini, Vogt-Koyanagi-Harada sendromunu, keratokonjonktivit sikkayı (göz kuruluğunu), fliktenülü, iridosikliti, sarkoidozu, endokrin oftalmopatisini, sempatik oftalmi, alerjik konjonktiviti ve oküler neovaskülarizasyonu içeren göz hastalıkları, bozuklukları veya rahatsızlıkları; (7) intestinal enflamasyonlar, alerjiler veya Crohn hastalığını ve/veya ülseratif koliti içeren rahatsızlıklar, enflamatuvar bağırsak hastalığı çölyak hastalıkları, proktit, eozinofilik gastroenterit, ve mastositoz; (8) motor nöron hastalığını, Alzheimer hastalığını, Parkinson hastalığını, amiyotrofik lateral sklerozu, Huntington hastalığını, serebral iskemiyi veya travmatik hasardan, inmeden, glutamat nörotoksisitesinden veya hipoksiden kaynaklanan nörodejeneratif hastalığı; inmede iskemik/reperfüzyon hasarı, miyokard enfarktüsü, renal iskemiyi, kalp ataklarını, kardiyak hipertropiyi, aterosklerozu ve arteriyosklerozu, organ hipoksisini ve platelet agregasyonunu içeren nörodejeneratif hastalıklar; (9) atopik dermatiti, egzemayı, psöriyazisi, sklerodermayı, pruritusu ve diğer pruritik rahatsızlıkları içeren cilt hastalıkları, rahatsızlıkları veya bozuklukları; (10) anafilaksisi, alerjik riniti, alerjik dermatiti, alerjik ürtikeri, anjiyo-ödemi, alerjik astımı veya böcek sırtıklarına, besinlere, ilaçlara ve polene alerjik reaksiyonu içeren alerjik reaksiyonlar; (11), pankreas izlet nakil reddini, kemik iliği nakli reddini, graft- versus host hastalığını, organ ve hücre nakli reddini, örneğin, kemik iliği, kıkırdak, korna, kalp, intervertebral disk, izlet, böbrek, kol veya bacak, karaciğer, akciğer, kas, miyoblast, sinir, pankreas, cilt, ince bağırsak veya trake ve kseno nakledilmesini, içeren nakil reddi.

Buna bağlı olarak mevcut buluşun bir başka açısı, JAK aracılı bir hastalık veya rahatsızlığın tedavisine veya önlenmesine yönelik olarak ihtiyacı olan bir memeliye terapötik olarak etkili bir miktarda formülün (I) bileşiğinin uygulanmasını içeren bir yöntemi sağlar. Bir düzenlemede bu tür hastalıklar astım ve romatoid artriti içerir. Diğer bir düzenlemede bu tür hastalıklar tekrarlı hava yolu obstrüksiyonu ve kronik obstrüksiyon pulmoner hastalık (COPD) veya obstrüktif hava yolları hastalığını içerir. Bu düzenlemenin bir varyantında hastalık COPD'dir.

Mevcut buluşun bir başka açısı, formülün (I) bir bileşiğinin, JAK aracılı hastalıklar veya rahatsızlıkların tedavisine veya önlenmesine yönelik bir ilacın üretiminde kullanılmasını sağlar.

5

Buluşun bir açısı, formülün (I) bir bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya stereoizomerinin, Janus kinazları JAK1 ve JAK2'nin selektif inhibisyonu yoluyla iyileştirilebilen bir hastalık veya rahatsızlığın tedavisine yönelik bir ilacın üretiminde kullanımıdır.

10

Buluşun bir başka açısı, Formülün (I) bir bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya stereoizomerinin ve ikinci bir aktif ajanın, JAK 2'ye göre Janus kinazın JAK1 selektif inhibisyonu yoluyla iyileştirilebilen bir hastalık veya rahatsızlığın tedavisine yönelik bir ilacın üretiminde kullanımıdır.

15

Doz Aralıkları

Formül l'in bir bileşiğinin profilaktik veya terapötik dozunun büyüklüğü, elbette, tedavi edilecek olan rahatsızlığın doğası ve şiddeti ile ve formül l'in özel bileşiği ve bunun uygulama yolu ile çeşitlilik gösterecektir. Bu ayrıca, münferit hastanın yaşını, kilosunu, sağlığını, cinsiyetini, diyetini, uygulama zamanını, atılım hızını, ilaç kombinasyonunu ve yanıtını içeren çeşitli faktörlere göre de çeşitlenecektir. Genel olarak, günlük doz, bir memelinin vücut ağırlığının kg'ı başına yaklaşık 0,001 mg ile yaklaşık 100 mg, tercihen kg başına 0,01 mg ile yaklaşık 10 mg aralığındadır. Diğer taraftan, bazı olgularda bu sınırların dışındaki dozajları kullanmak gerekebilir.

25

Bir tek dozaj formu üretmek için taşıyıcı maddeler ile birleştirilebilen etken maddenin miktarı, tedavi edilen konağa ve özel uygulama yoluna bağlı olarak çeşitlilik gösterecektir. Örneğin, insanların oral uygulaması için hedeflenen bir formülasyon, toplam bileşimin yaklaşık yüzde 5'i ile yaklaşık 99.95'i arasında olabilen taşıyıcı maddenin uygun ve alışlagelmiş bir miktarı ile bileşik hâline getirilmiş olan etken maddenin 0.05 mg ile 5 g'ını içerebilir. Bazı durumlarda dozaj birim formları, yaklaşık 0.05 ile yaklaşık 3g aktif içerik maddesi içerebilir. Dozaj birim formları genel olarak yaklaşık 0.1 mg ile yaklaşık 0.4 g, tipik olarak 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg,

30

1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg veya 400 mg bir aktif içerik maddesini içerecektir.

Farmasötik Bileşimler

5

Mevcut buluşun bir başka yönü, formül l'in bir bileşiği ile farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içeren farmasötik bileşimler sağlar. Prostanoid aracılı hastalıkların herhangi birinin tedavisi için, formül l'in bileşikleri oral olarak, inhalasyon spreyi ile, topikal olarak, parenteral olarak veya rektal olarak geleneksel toksik olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar, adjuvanlar ve vehiküller içeren dozaj birim formülasyonları içinde uygulanabilir. Burada kullanıldığı şekliyle, parenteral terimi, subkütan enjeksiyonları, intravenöz, intramüsküler, intrasternal enjeksiyonu veya infüzyon tekniklerini içerir. Sıcak kanlı-hayvanların, örneğin, farelerin, sıçanların, atların, sığırların, koyunların, köpekler, kedilerin, vb. tedavisine ek olarak, buluşun bileşiği insanların tedavisinde de etkilidir.

Etken maddeyi içeren farmasötik bileşimler, oral kullanım için uygun, örneğin, tabletler, yuvarlak yassı haplar, pastiller, aköz veya yağlı süspansiyonlar, dağıtılabilen tozlar veya granüller, emülsiyonlar, sert ve yumuşak kapsüller veya şuruplar veya eliksirler formunda olabilir. Oral kullanılması amaçlanan bileşimler, farmasötik bileşimlerin üretilmesi için teknikte bilinen herhangi bir yöntemle göre hazırlanabilir ve bu tür bileşimler, farmasötik olarak mükemmel ve alınabilen preparasyonlar sağlamak için tatlandırıcı ajanlardan, aroma verici ajanlardan, renklendirici ajanlardan ve koruyucu ajanlardan oluşan gruptan seçilen bir veya birden fazla ajan içerebilir. Tabletler, tabletlerin üretilmesi için uygun olan toksik olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenler ile karışım hâlinde etken madde içerir. Bu eksipiyenler, örneğin, inert diluentler, örneğin, kalsiyum karbonat, sodyum karbonat, laktoz, kalsiyum fosfat veya sodyum fosfat; granüle etme ve parçalama ajanları, örneğin, mısır nişastası veya aljinik asit; bağlama ajanları, örneğin, nişasta, jelatin veya akasya ve yağlama ajanları, örneğin, magnezyum stearat, stearik asit veya talk, olabilir. Tabletler, kaplanmamış olabilir veya bunları gastrointestinal yolda parçalanmasını ve emilimi geciktirmek ve bu yolla uzatılmış bir periyot boyunca sürdürülmüş bir etki sağlamak için bilinen teknikler ile kaplanabilir. Örneğin, bir zaman gecikmeli madde, örneğin, gliserol monostearat veya gliserol distearat kullanılabilir. Bunlar ayrıca, kontrollü salım için ozmotik terapötik

tabletler oluşturmak amacıyla, U.S. Patent 4,256,108; 4,166,452; ve 4,265,874 içinde tarif edilen teknikler ile de kaplanabilir.

Oral kullanım için formülasyonlar ayrıca, sert jelatin kapsüller olarak da bulunabilir, burada etken madde bir inert katı diluent, örneğin, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat veya kaolin ile karıştırılır, veya yumuşak jelatin kapsüller olarak da bulunabilir, burada etken madde, su ile karışabilen solventler, örneğin, propilen glikol, PEG'ler ve etanol veya bir yağlı vasat, örneğin, yer fıstığı sıvı yağı, sıvı parafin veya zeytin yağı ile karıştırılır.

10

Aköz süspansiyon, aköz süspansiyonların üretilmesi için uygun olan ekspiyanlar ile karışım hâlinde etken maddeyi içerir. Bu tür ekspiyanlar, süspanse etme ajanlarıdır, örneğin, sodyum karboksimetilselüloz, metilselüloz, hidroksipropil metilselüloz, sodyum aljinar, polivinilpirolidon, kitre zıncı ve akasya zıncıdır; dağıtma veya ıslatma ajanları, doğal oluşumlu bir fosfatid, örneğin, lesitin veya bir alkilen oksidin yağ asitleri ile kondensasyon ürünleri, örneğin, polioksietilen stearat veya etilen oksidin uzun zincirli alifatik alkoller ile kondensasyon ürünleri, örneğin, heptadekaetilen-oksisetanol veya etilen oksidin yağ asitlerinden ve bir hekzitolden türetilen kısmi esterleri ile kondensasyon ürünleri, örneğin, polioksietilen sorbitol monooleat veya etilen oksidin yağ asitlerinden ve hekzitol anhidritlerden türetilen kondensasyon ürünleri, örneğin, polietilen sorbitan monooleat, olabilir. Aköz süspansiyon ayrıca, bir veya birden fazla koruyucu, örneğin, etil veya n-propil, p-hidroksibenzoat, bir veya birden fazla renklendirme ajanı, bir veya birden fazla aroma verici ajan ve bir veya birden fazla tatlandırıcı ajan, örneğin, sükroz, sakkarin veya aspartam da içerebilir.

25

Yağlı süspansiyonlar, etken maddeyi bir bitkisel sıvı yağ, örneğin, fıstık yağı, zeytin yağı, susam yağı veya hindistan cevizi yağı içinde veya mineral sıvı yağ, örneğin, sıvı parafin, içinde süspanse etme ile formüle edilebilir. Yağlı süspansiyonlar, bir kıvamlaştırma ajanı, örneğin, balmumu, sert parafin veya setil alkol içerebilir. Yukarıda belirtilen gibi tatlandırıcı ajanlar ve lezzetlendirici ajanları yenilebilir bir preparasyon sağlamak üzere eklenebilir. Bu bileşimler askorbik asit gibi bir antioksidanın eklenmesi aracılığıyla korunabilir.

30

Su eklenmesi aracılığıyla bir aköz süspansiyonun hazırlanışına yönelik uygun dağılılabilir tozlar ve granüller bir dağıtıcı ajan veya ıslatıcı ajan, süspanse edici ajan ve

35

bir veya daha fazla koruyucu ile bir katkı maddesinde aktif içerik maddeleri sağlar. Uygun dağıtıcı veya ıslatıcı ajanlar ve süspanse edici ajanlar yukarıda halihazırda bahsedilenler aracılığıyla örneklendirilir. İlave ekspiyanlar örneğin tatlandırıcı, lezzetlendirici ve renklendirici ajanlar, ayrıca mevcut olabilir.

5

Buluşun farmasötik bileşimleri ayrıca, bir su içinde ya emülsiyonu formunda da olabilir. Yağlı faz, bir bitkisel yağ, örneğin, zeytin yağı, fıstık yağı veya bir mineral yağ, örneğin, sıvı parafin veya bunların karışımları olabilir. Uygun emülsifiye etmek ajanları doğal oluşumlu fosfatidler, örneğin, soya fasulyesi lesitin veya yağ asitlerinden ve hekzitol anhidritlerden türetilen esterler veya kısmi esterleri, örneğin, sorbitan monooleat ve söz konusu kısmi esterlerin etilen oksit ile kondensasyon ürünleri, örneğin, polioksietilen sorbitan monooleat, olabilir. Emülsiyonlar ayrıca, tatlandırma ve aroma verme ajanları da içerebilir.

10

15

Şuruplar ve eliksirler, tatlandırma ajanları, örneğin, gliserol, propil glikol, sorbitol veya sükroz ile formüle edilebilir. Bu tür formülasyonlar ayrıca bir demulsent, bir koruyucu ve tatlandırıcı veya renklendirici ajanları içerebilir. Farmasötik bileşimler, bir steril enjektabl aköz veya oleajinöz süspansiyon formunda olabilir. Bu süspansiyon, bilinen tekniğe göre yukarıda bahsedilen uygun dağıtma veya ıslatma ajanları veya süspanse etme ajanları kullanılarak formüle edilebilir. Steril enjektabl preparasyon ayrıca örneğin 1,3-bütanediolda bir solüsyon örneğin, toksik-olmayan paranteral olarak - kabul edilebilen bir seyreltici veya solvent içinde steril bir enjektabl solüsyon veya süspansiyon olabilir. Kullanılabilen kabul edilebilen araçlar ve solventler arasında su, Ringer solüsyonu ve izotonik sodyum klorid solüsyonu vardır. Eş-solventler, örneğin, etanol, propilen glikol veya polietilen glikoller de kullanılabilir. Buna ek olarak, steril, fikse edilmiş sıvı yağlar, bir solvent veya süspanse etme vasatı olarak geleneksel olarak kullanılır. Bu amaç için, herhangi bir markanın sentetik mono- veya digliseritleri içeren fikse edilmiş sıvı yağı kullanılabilir. Ek olarak, n-3 poli doymamış yağ asitleri enjektablların hazırlanışında kullanım bulabilir.

20

25

30

Solunma ile uygulama için dozaj formları geleneksel olarak, aerosoller veya kuru tozlar olarak formüle edilebilir. Solunma ile uygulama için uygun ve/veya uyarlanmış bileşimler için, etken maddenin küçültülmüş-parçacık boyutlu bir form tercih edilir ve daha tercihen küçültülmüş parçacık formu mikronizasyon ile elde edilir veya elde edilebilir.

35

Bir uygulamada, tıbbi preparasyon, her bir alıştırma ile ilacın  bir dozunu salan basınçlandırılmış  bir doz soluma aleti (pMDI) ile kullanıma uyarlanır. pMDI'lar içi formülasyon, halojenlenmiş hidrokarbon itici gazlarının zelteleri veya süspansiyonları formunda olabilir. pMDI'larda kullanılan itici gazı tipi, aynı zamanda hidroflorokarbonlar (HFC'ler) olarak da bilinen, hidrokloroalkanlara (HFA'lara), doğru kaymaktadır. Özel olarak, 1,1,1,2-tetrafloroetan (HFA 134a) ve 1,1,1,2,3,3,3-heptafloropropan (HFA 227) güncel olarak pazarlanmış bir çok farmasötik inhalasyon ürününde kullanılır. Bileşim, inhalasyon kullanımı için diğer farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyanları, örneğin, etanol, oleik asit, polinvinilpirrolidin ve benzerlerini içerebilir.

Basınçlandırılmış MDI'lar tipik olarak iki bileşene sahiptir. İlk olarak, burada ilaç parçacıklarının bir süspansiyon veya çözelti formu içinde basınç altında depolandığı bir metal kutu bileşeni vardır. İkinci olarak, burada, metal kutuyu tutmak ve çalıştırmak için kullanılan bir alıcı vardır. Tipik olarak, bir metal kap, tek doz metal kaplara sahip olmasının da olası olmasına rağmen, çok sayıda doz formülasyonu içerecektir. Metal kap bileşeni tipik olarak, metal kutunun içeriğinin buradan boşaltılabileceğini bir valf çıkışı içerir. Aerosol ilaç, metal kutu bileşeni üzerine, bunu alıcı bileşene itmek için bir kuvvet uygulama bu yolla valf çıkışını açma ve ilaç parçacıklarının valf çıkışından alıcı bileşen yoluyla iletilmesine neden olma ve alıcının bir çıkışından boşaltma ile pMDI'dan dağıtılır. Metal kutudan salınma üzerine, ilaç parçacıkları, "atomize edilir", bu bir aerosol oluşturur. Hastanın, ilaç parçacıklarının hastanın solunum akışına katılması ve akciğerleri iletilmesi için aerosolize edilmiş ilacın boşaltılmasını inhalasyonu ile koordine etmesi amaçlanır. Tipik olarak, pMDI'ler, metal kutunun içeriğini basınçlandırmak ve ilacın parçacıklarını alıcı bileşenin dışına itmesi için itici gazlar kullanır. pMDI'larda, formülasyon, bir sıvı veya süspansiyon formunda sağlanır ve itici gaz ile birlikte kap içinde bulunur. İtici gaz, çeşitli formlar alabilir. Örneğin, itici gaz bir sıkıştırılmış gaz veya sıvılaştırılmış gaz içerebilir.

Bir başka uygulamada, tıbbi preparasyon, bir kuru toz solunum cihazı (DPI) ile kullanılması için uyarlanır. DPI'larda kullanıma uygun olan inhalasyon bileşimi tipik olarak, etken maddenin parçacıklarını ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcının parçacıklarını içerir. Etken maddenin parçacıklarını, yaklaşık 0,1 m ila yaklaşık 10 m aralığında olabilir; buna rağmen, akciğer distaline etkili aktarım için, etken madde parçacıklarının en az yüzde 95'i, 5 m'dir veya daha küçüktür. Aktif

ajanın her biri, %0,01-99'luk bir konsantrasyonda bulunabilir. Buna rağmen, tipik olarak, aktif ajanın her biri, yaklaşık %0,05 ila 50'lik bir konsantrasyonunda, daha tipik olarak bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık %0,2-20 aralığında olabilir.

- 5 Yukarıda belirtildiği üzere, etken maddelere ek olarak, solunabilen toz tercihen, inhalasyon için kabul edilebilir olan herhangi bir farmakolojik olarak inert maddeden veya maddelerin kombinasyonuna oluşabilen farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı içerir. Avantajlı bir şekilde, taşıyıcı parçacıkları, bir veya birden fazla kristalli şekerden oluşur; taşıyıcı parçacıkları bir veya birden fazla şeker alkolünden veya poliollerden oluşabilir. Tercihen, taşıyıcı parçacıkları, dektroz veya laktoz, özellikle, laktoz parçacıklarıdır. Geleneksel kuru toz solunum cihazlarından, örneğin, Handihaler, Rotohaler, Diskhaler, Twisthaler ve Turbohaller, yararlanan mevcut buluşun uygulamalarında, taşıyıcı parçacıklarının parçacık boyutu, yaklaşık 10 mikron ila yaklaşık 1000 mikron aralığında olabilir. Bu uygulamaların bazılarında, taşıyıcı parçacıklarının boyutu yaklaşık 20 mikron ila yaklaşık 120 mikron aralığındadır. Diğer bazı uygulamalarda, taşıyıcı parçacıkların ağırlık olarak en faz %90'ının boyutu, 1000 mikrodan azdır veya tercihen 60 mikron ve 1000 mikron aralığında yer alır. Bu taşıyıcı parçacıkların görece büyük boyutu, iyi akış ve katılma karakteristikleri verir. Mevcut olduğunda, taşıyıcı parçacıklarının miktarı genel olarak, tozun toplam ağırlığına göre ağırlık olarak en fazla %95, örneğin, en fazla %90, avantajlı olarak en fazla %80 ve tercihen en fazla %50 olacaktır. Herhangi bir incecik eksipiyan maddenin miktarı, mevcut olduğunda, tozun toplam ağırlığa göre ağırlık olarak en fazla %50 ve avantajlı olarak en fazla %30, özellikle en fazla %20 olabilir. Toz opsiyonel olarak, bir performans modifiye edici, örneğin, L-lösin veya bir başka amino asit ve/veya stearik asitin metal tuzları, örneğin, magnezyum veya kalsiyum stearat, içerebilir.

Formül l'in bileşikleri ayrıca, ilacın rektal uygulanması için süpozituar formunda da uygulanabilir. Bu bileşimler, ilacı ortam sıcaklıklarında katı olan ancak rektal sıcaklıkta sıvı olan ve bundan dolayı ilacı salmak için rektumda eriyecek olan uygun bir irrite-etmeyen eksipiyan ile karıştırma ile hazırlanabilir. Bu tür maddeler kakao yağıdır ve polietilen glikollerdir.

Topikal kullanım için, formül l'in bileşimini içeren kremler, merhemler, jeller, çözeltiler veya süspansiyonlar, vb. kullanılır. (Bu uygulamanın amaçları için, topikal uygulama 35 ağız çalkantı sularını ve gargaralarını içermelidir). Topikal formülasyonlar genel olarak,

bir farmasötik taşıyıcıdan, eş-solventden, emülsifiye ediciden, penetrasyon hızlandırıcıdan, koruyucu sistemde ve emoliyandan oluşabilir.

Diğer İlaçlar ile Kombinasyonlar

5

JAK aracılı hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için, formül l'in bileşiği, diğer terapötik ajanlar ile birlikte uygulanabilir. Böylelikle, bir başka yönüyle, mevcut buluş JAK aracılı hastalıkların tedavisi için formül l'in bir bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarını ve bir veya birden fazla terapötik ajanı içeren farmasötik bileşimler sağlar. Özel olarak, enflamatuvar hastalıkların, romatoid artrit, psöriyazisin, enflamatuvar bağırsak hastalığının, COPD'nin, astımın ve alerjik rinitin tedavisi için, formül l'in bir bileşiği, ajanlar, örneğin, aşağıdakiler ile birleştirilebilir: (1) TNF- α inhibitörleri, örneğin, Remicade® ve Enbrel®; (2) selektif olmayan COX-1/COX-2 inhibitörleri (örneğin, piroksikam, diklofenak, propionik asitler, örneğin, naproksen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen ve ibuprofen, fenamatlar, örneğin, mefenamik asit, indometasin, süлиндak, apazon, pirazolonlar, örneğin, fenilbütazon, salisilatlar, örneğin, aspirin); (3) COX-2 inhibitörleri (örneğin, meloksikam, selekoksib, rofekoksib, valdekoksib ve etorikoksib); (4) romatoid artrit tedavisi için, düşük dozlu metotreksatı, lefunomidi, siklesonidi, hidroksiklorokuini, d-penisillamini, auranofini veya parenteral veya oral altını içeren diğer ajanlar; (5) leukotrien biosentez inhibitörleri, 5-lipoksijenaz (5-LO) inhibitörleri veya 5-lipoksijenaz aktive eden protein (FLAP) antagonisti, örneğin, zileuton; (6) LTD4 reseptörü antagonisti, örneğin, zafirlukast, montelukast ve pranlukast; (7) PDE4 inhibitörü, örneğin, roflumilast; (8) antihistaminik H1 reseptörü antagonistleri, örneğin, setirizin, loratadin, desloratadin, feksofenadin, astemizol, azelastin ve klorfeniramin; (9) α 1- ve α 2-adrenoseptör agonist vazokonstriktör semptomimetik ajan, örneğin, propilhekzedrin, fenilefrin, fenilpropanolamin, psödoefedrin, nafazolin hidroklorür, oksimetazolin hidroklorür, tetrahidrozolin hidroklorür, ksilometazolin hidroklorür ve etilnorepinefrin hidroklorür; (10) antikolinergik ajanlar, örneğin, ipratropiyum bromür, tiotropiyum bromür, oksitropiyum bromür, aklindinyum bromür, glikopirrolat, pirenzepin ve telenzepin; (11) β -adrenoseptör agonistleri, örneğin, metaproterenol, izoproterenol, izoprenalin, albüterol, salbütamol, formoterol, salmeterol, terbütalin, orsiprenalin, bitolterol mesilat ve pirbüterol veya teofilini ve aminofilini içeren metilksantaninler, sodyum kromoglikat; (12) insülin-benzeri büyüme faktörü tip I (IGF-1) mimetik; (13) düşük sistemik yan etkileri olan solunmuş glukokortikoid, örneğin, prednizon,

prednizolon, flunisolid, triamsinolon asetonid, beklometazon dipropiyonat, budesonid, flutikason propiyonat, siklesonid ve mometazon furoat.

SENTEZ YÖNTEMLERİ

5

SEMALAR VE ÖRNEKLER

Burada kullanılan kısaltmalar, aşağıda tablo hâline getirilmiş anlamlara sahiptir. Aşağıda tabloda yer almayan kısaltmalar, spesifik olarak aksi ifade edilmedikçe, yaygın şekilde kullanılan anlamlarına sahiptir.

10

ACN, MeCN	asetonitril
AcOH	Asetik asit
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitril)
BAST	bis(2-metoksietil)aminosülfür trifluorid
BuOH (<i>n</i> -BuOH)	bütanol
Kiral SFC	kiral süper kritik akışkan kromatografisi
CO ₂	karbon dioksit
Cs ₂ CO ₃	sezyum karbonat
Dbu	dibenzilidenaseton
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCE	1,2-dikloroetan
DCM	diklorometan
DEA	dietilamin
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamin
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil sülfoksit
DSC	<i>N,N</i> -disüksinimidil karbonat

EDC	3-(etiliminometilenamino)- <i>N,N</i> -dimetil-propan-1-amin
EtOAc	etil asetat
EtOH	etanol
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
HATU	O-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronyum hekzaflüorofosfat
hr veya h	saat
H ₂	Hidrojen
HCl	hidrojen klorid
HOBt	1-hidroksibenzotriazol
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IPA	2-propanol
LDA	lityum diizopropilamid
<i>m</i> -CPBA	meta-kloroperoksibenzoik asit
LCMS	Sıvı kromatografisi kütle spektrometrisi
LRMS	düşük kararlılık kütle spektrometrisi
Mel	iyodometan
Me-THF	2-metiltetrahidrofuran
MgSO ₄	magnezyum sülfat
MP-(OAc) ₃ BH	katı destekli (makro gözenekli) triasetoksiborohidrit
MPLC	orta basınçlı sıvı kromatografisi
NaBH ₃ CN	Sodyum siyanoborohidrit
NaH	sodyum hidrit
Na ₂ SO ₄	sodyum sülfat
NaBH ₄	sodyum borohidrit
NaHCO ₃	sodyum bikarbonat
NaOH	Sodyum hidroksit

NaOMe	sodyum metoksit
Pd	paladyum
Pd/C	Karbon üzerinde paladyum
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0)
POCl ₃	fosfor (V) oksiklorid
Prep	hazırlayıcı
PyBOP	(7-azabenzotriazol-1-iloksi)tripirrolidinofosfonyum hekzafluorofosfat
Sat.	doymuş
SEM-Cl	2-(trimetilsilil)etoksimetil klorid
SiliaCat® DPP-Pd	silika bağlı defenilfosfin paladyum (II)
TBAF	tetra-n-bütilamonyum florid
TBS-Cl	<i>tert</i> -bütdimetilsilil klorid
t-BuOH (<i>tert</i> - BuOH)	<i>tert</i> -bütanol
<i>t</i> -Bu Xphos	2-di- <i>tert</i> -bütilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil
TEA	trietylamin
TFA	trifluoroasetik asit
TFAA	Trifluoroasetik anhidrit
THF	tetrahidrofuran
X-Phos	2-disikloheksilfosfino-2',4',6' - triizopropilbifenil
Me ₄ - ⁱ Bu-X-Phos	di- <i>tert</i> -bütil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil- 2-il]fosfan
MeOH	metanol
NH ₄ Cl	Amonyum klorid
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidon
NMO	4-metilmorfolin <i>N</i> -oksit

rt veya RT	Oda sıcaklığı
Sat. aq	Doymuş, aköz
TPAP	tetra-n-propilamonyum perrutenat (VII)
HCOOH	formik asit
K ^t OBu	potasyum <i>tert</i> -butoksit
Na ₂ S ₂ O ₅	sodyum metabisülfid
NMR	nükleer manyetik rezonans
TLC	ince katman kromatografisi
(EtO) ₂ P(O)CH ₂ CN	dietil (siyanometil)fosfonat
MsCl	metansülfonil klorid
TsOH	p-toluensülfonik asit
KCN	potasyum sidiğer bir ifadeyled
Si-DMT	silika destekli Dimerkaptotriazin
TMS	trimetilsilan
CF ₃ TMS	(trifluorometil)trimetilsilan
PhI(OAc) ₂	İyodosobenzen diasetat
Ti(OEt) ₄	Titanyum (IV) etoksit
Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	Titanyum (IV) izopropoksit
TMSCF ₃	trimetil(trifluorometil)silan
BH ₃	boran
SOCl ₂	Tiyonil klorid
LiHMDS	Lityum bis(trimetilsilil)amid
BOC ₂ O	Boc-anhidrit veya di- <i>tert</i> -bütil dikarbonat
K ₂ CO ₃	Potasyum karbonat
KI	Potasyum iyodid
<i>i</i> -PrMgCl	İzopropilmagnezyum klorid

KOAc	Potasyum asetat
KOH	Potasyum hidroksit
K ₃ PO ₄	Potasyum fosfat tribazik
PG	Koruyucu grup
IBX	2-İyodoksibenzoik asit
HNRR	A disübstitüeli amin
Ph ₃ PMeBr	Metiltrifenilfosfonyum bromid
AlCl ₃	Alüminyum triklorid

Alkil Grubu Kısaltmaları

Me	metil
Et	etil
n-Pr	normal propil
i-Pr	izopropil
n-Bu	normal bütil
i-Bu	izobütil
s-Bu	Sekonder bütil
t-Bu	tertiyer bütil
c-Pr	siklopropil
c-Bu	siklobütil
c-Pen	siklopentil
c-Hex	sikloheksil

5 SENTEZ YÖNTEMLERİ

Mevcut buluşun bileşikleri aşağıdaki genel şemalara göre uygun maddeler kullanılarak hazırlanabilir ve ilaveten müteakip spesifik örnekler ile örneklendirilir. Örneklerde açıklanan bileşiklerin buluş olarak düşünülen tek cinsi oluşturduğu şeklinde anlam

5 çıkarılmaz. Böylelikle, aşağıdaki açıklayıcı Örnekler, listelenen bileşikler ile veya açıklayıcı amaçlar için kullanılan herhangi bir özel sübstitüent ile sınırlandırılmaz. Şemalarda gösterildiği üzere sübstitüent numaralandırmasının istemlerde kullanılan ile korele olması gerekmez ve sıklıkla, netlik için, burada yukarıda mevcut buluşun tanımları altında birden fazla sübstitüente izin verilğinde bir tek sübstitüent bileşiğe eklendiği gösterilir.

10 Teknikte uzmanlığı olan kişiler aşağıdaki preparatif prosedürlerin koşullarının ve proseslerinin bilinen varyasyonlarının bu bileşikleri hazırlamak için kullanılabileceğini kolaylıkla anlayacaktır. Şimdi, buluş, aksi ifade edilmedikçe, aşağıdaki şekilde olan sınırlayıcı olmayan aşağıdaki Örneklerde açıklanacaktır:

15 Spesifik bir şekilde aksi ifade edilmedikçe, tüm reaksiyonlar (mekanik olarak, karıştırma çubuğu/karıştırma plakası veya çalkalanma ile) karıştırılır ve bir inert nitrojen veya argon atmosferi altında yürütülür.

Burada açıklanan ara ürünleri ve nihai bileşikleri hazırlamak üzere kullanılan bütün başlangıç materyalleri, ticari sağlayıcılardan elde edilmiştir ve tarifte olduğu gibi kullanılmıştır.

20 Bütün sıcaklıklar, aksi belirtilmediği sürece derece Celsius (°C) olur.

Ambiyant sıcaklık 15-25°C'dir.

Çoğu bileşik ters-faz preparatif HPLC, silika üzerinde MPLC, SFC, yeniden-kristallendirme ve/veya (bir solvent içinde süspanse etme, akabinde katı maddenin filtrasyonu) swish yöntemi ile saflaştırılmıştır.

25 Reaksiyonların seyri, ince tabaka kromatografisi (TLC) ve/veya LCMS ve/veya NMR ile takip edilmiştir ve reaksiyon süreleri yalnızca açıklama için verilir.

Tüm bitmiş ürünler, NMR ve LCMS ile analiz edilmiştir. Ara ürünler, NMR ve/veya TLC ve/veya LCMS ile analiz edilmiştir.

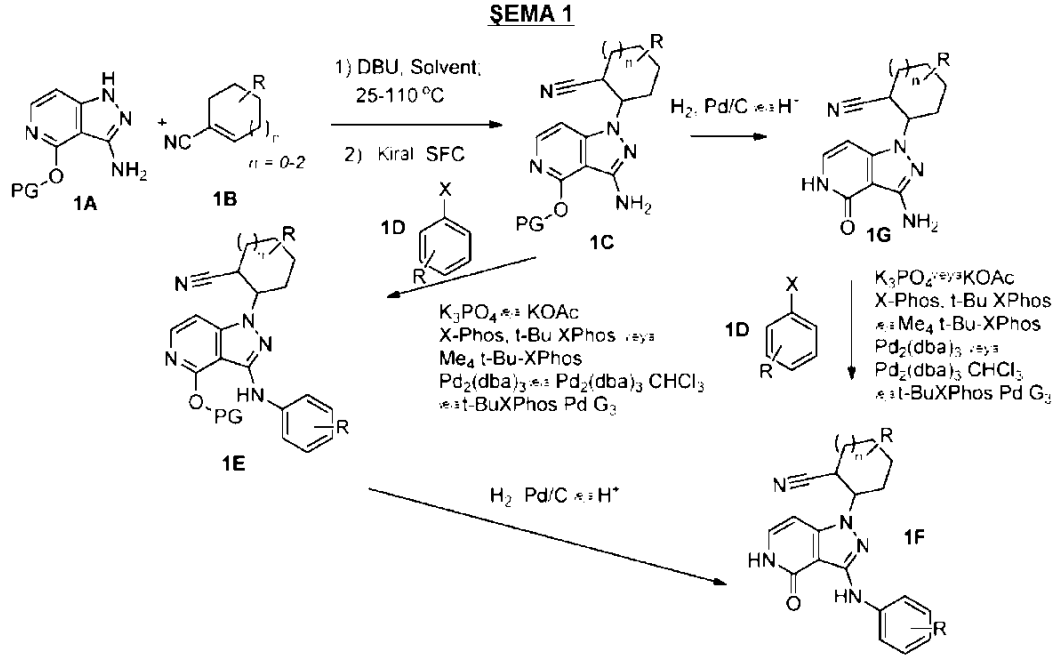
Yöntem 1

30

Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 1'de açıklanır. 25-110°C arasında bir sıcaklıkta MeCN, EtOH, *n*-BuOH veya *tert*-BuOH gibi uygun bir solvent içinde DBU gibi uygun bir baz kullanılarak korunan pirazolopiridon 1A (PG = uygun bir koruma grubu), tipik olarak mevcut buluşun örneklerinin sentezinde optik izomerler, ara ürünlerin bir karışımı olarak eklentiyi (1C) vermek üzere isteğe bağlı

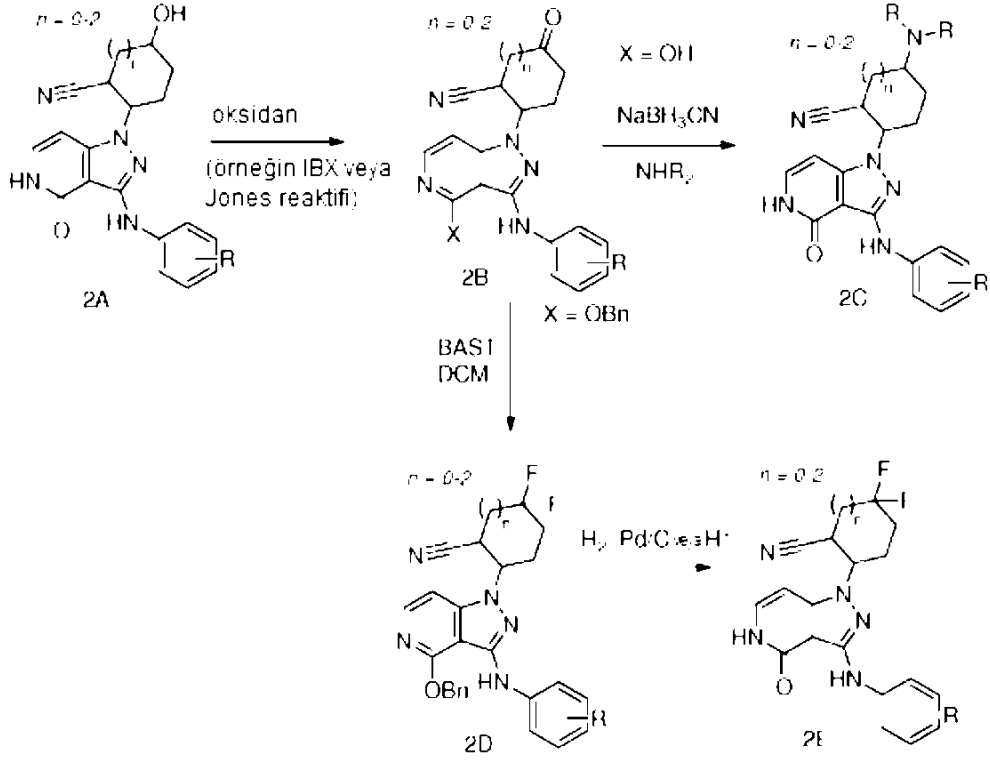
35

olarak sübstitüe edilmiş nitrillere (1B) konjüгат eklentisine maruz kalabilir. Ara ürünün (1C) izomerleri, uygun bir kromatografik yöntem (akiral ve/veya kiral) kullanılarak ilgili ayrı optik izomerlerinde ayrılabilir. Ara ürün (1C), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ veya $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ve 2-di-*tert*-bütilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (t-Bu XPhos) veya di-*tert*-bütil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfan ($\text{Me}_4\text{Bu-XPhos}$) veya 2-disikloheksilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (XPhos) veya [(2-di-*tert*-bütilfosfino-2,4,6-triizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2-amino-1,1'-bifenil)] paladyum(II) metansülfonat (t-BuXPhos Pd G3) gibi uygun bir katalitik paladyum/ligand sistemi kullanılarak sübstitüe edilmiş aril ve heteroaril halidlere (1D) çapraz bağlanır. Tipik koşullar, 1:2 ila 1:2.5'lik uygun bir Pd:ligand oranı kullanılarak %10-25 Pd ön katalizör yüklemesi ile pirazolopirimidine göre aril/heteroaril halidin 1-2 eşdeğerini kullanır. Tipik olarak çapraz bağlama, 2-propanol veya t-amil alkol solventleri veya 1-3.1 arasında KOAc veya K_3PO_4 bazın eşdeğerleri kullanılarak gerçekleştirilir. Reaksiyonlar tipik olarak mevcut buluşun ara ürünlerini (1E) vermek üzere 65-80°C arasında gerçekleştirilmiştir. Ara ürünler (1E), hidrojenoliz koşulları (EtOAc, EtOH, MeOH gibi uygun bir solvent içinde H_2 gazı, Pd/C veya bunların solventleri kullanılarak) kullanılarak korumasız bırakılabilir veya mevcut buluşun Örneklerini (1F) vermek üzere uygun bir asit ile geliştirilebilir. Alternatif olarak ara ürünler (1C), hidrojenoliz koşulları (EtOAc, EtOH, MeOH gibi uygun bir solvent içinde H_2 gazı, Pd/C veya bunların solventleri kullanılarak) kullanılarak korumasız bırakılabilir veya Ara Ürün (1G) vermek üzere uygun bir asit ile geliştirilebilir. Ara ürün (1C), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ veya $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ve 2-di-*tert*-bütilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (t-Bu XPhos) veya di-*tert*-bütil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfan ($\text{Me}_4\text{Bu-XPhos}$) veya 2-disikloheksilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (XPhos) veya [(2-di-*tert*-bütilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladyum(II) metansülfonat (t-BuXPhos Pd G3) gibi uygun bir katalitik paladyum/ligand sistemi kullanılarak sübstitüe edilmiş aril ve heteroaril halidlere (1D) çapraz bağlanır. Tipik koşullar, 1:2 ila 1:2.5'lik uygun bir Pd:ligand oranı kullanılarak %10-25 Pd ön katalizör yüklemesi ile pirazolopirimidine göre aril/heteroaril halidin 1-2 eşdeğerini kullanır. Tipik olarak çapraz bağlama, 2-propanol veya t-amil alkol solventleri veya 1-3.1 arasında KOAc veya K_3PO_4 bazın eşdeğerleri kullanılarak gerçekleştirilir. Reaksiyonlar tipik olarak mevcut buluşun Örneklerini (1F) vermek üzere 65-80°C arasında gerçekleştirilmiştir.



Yöntem 2

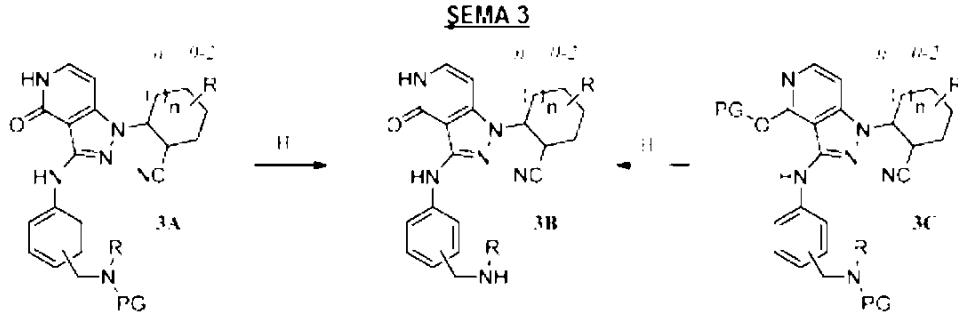
- 5 Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 2'de açıklanır. Pirazolo-piridon 2A, keton 2B'yi vermek üzere 0-50°C arasında bir sıcaklıkta DMSO veya aseton gibi uygun bir solventin içinde IBX veya Jones reaktifi gibi uygun bir oksidan kullanılarak oksitlenir. Keton 2B ayrıca mevcut buluşun Örneklerini (2C) vermek üzere MeOH/THF/AcOH gibi uygun bir solventin içinde NaBH₃CN gibi bir
- 10 borohidrit kullanılarak indirgeyici aminasyon altında süstitüe edilmiş bir amin ile reakte edilebilir. Alternatif olarak keton 2B, Ara Ürünlerini (2D) vermek üzere 0°C'lik bir sıcaklıkta DCM gibi uygun bir solventin içinde BAST ile reakte edilebilir. Ara ürünler (2D), hidrojenoliz koşulları (EtOAc, EtOH, MeOH gibi uygun bir solvent içinde H₂ gazı, Pd/C veya bunların solventleri kullanılarak) kullanılarak korumasız bırakılabilir veya
- 15 mevcut buluşun Örneklerini (2E) vermek üzere uygun bir asit ile geliştirilebilir.

ŞEMA 2**Yöntem 3**

5

Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 3'te açıklanır. Pirazolo-piridon 3A, mevcut buluşun karşılık gelen amin içeren Örneklerini (3B) vermek üzere yaklaşık olarak ambiyant sıcaklıkta DCM, EtOAc veya MeOH gibi uygun bir solvent içinde TFA veya HCl gibi uygun bir asit ile muamele edilebilir. Alternatif olarak

10 korunan ara ürünler (3C), mevcut buluşun Örneklerini (3B) vermek üzere benzer bir şekilde reakte edilebilir.

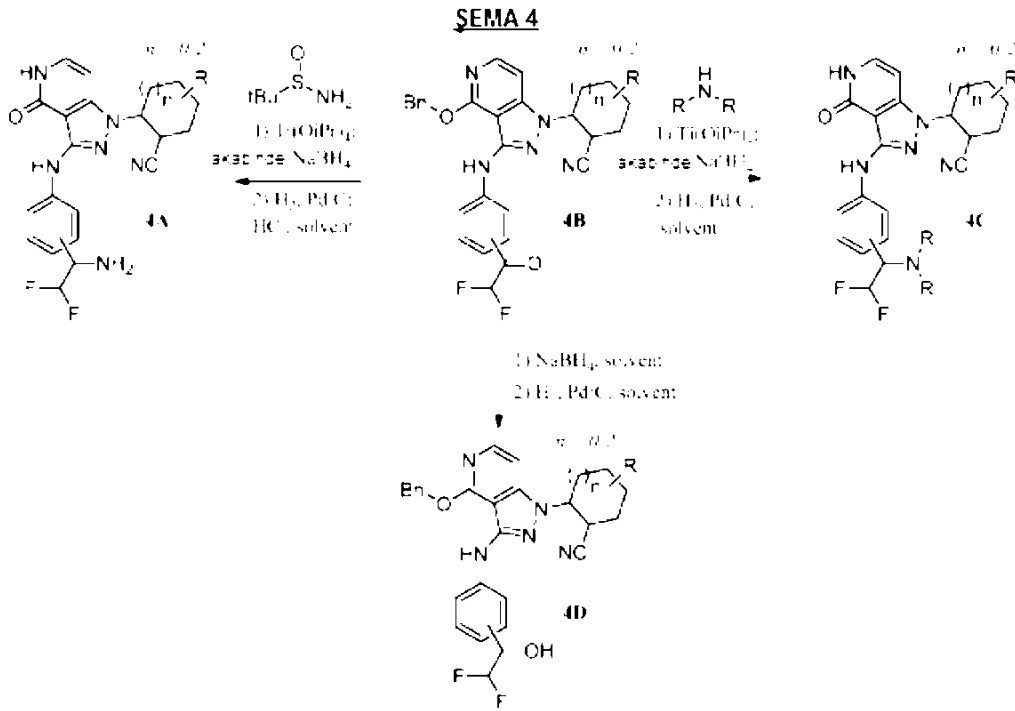


Yöntem 4

5

Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 4'te açıklanır. Ara ürünler (4B), EtOAc gibi bir solventin içinde bir asit kaynağının (HCl gibi) varlığında hidrojenolizden sonra Örnekleri (4A) vermek üzere titanyum izopropoksit gibi lewis asidi akabinde sodyum borohidrit gibi bir indirgeyici varlığında 2-metilpropan-2-sülfamid (veya diğer bir uygun amonyak yerini tutucu) ile muamele edilebilir. Alternatif olarak Ara Ürünler (4B), mevcut buluşun Örneklerini (4C) sağlamak üzere analog koşullar kullanılarak uygun bir şekilde süstitüe edilmiş aminler ile muamele edilebilir. Ara Ürünler (4B) aynı zamanda mevcut buluşun alkol içeen Örneklerini (4D) sağlamak üzere MeOH gibi uygun bir solvent içinde sodyum borohidrit akabinde standart hidrojenoliz ile muamale edilebilir.

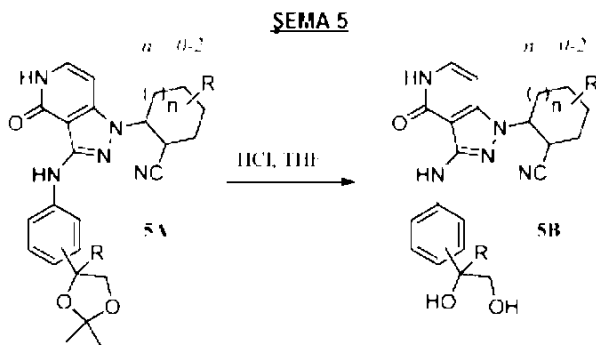
15



Yöntem 5

5

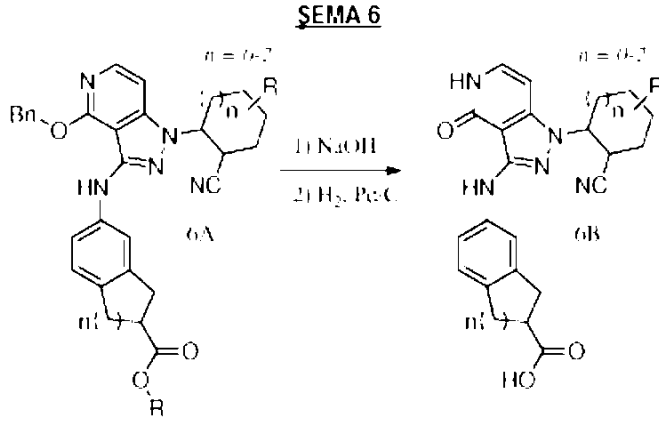
Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 5'te açıklanır. Dioksolan içeren Ara Ürünler (5A), mevcut buluşun diol içeren Örneklerini (5B) sağlamak üzere bir solvent (THF) içinde HCl gibi uygun bir asit ile muamale edilebilir.



10

Yöntem 6

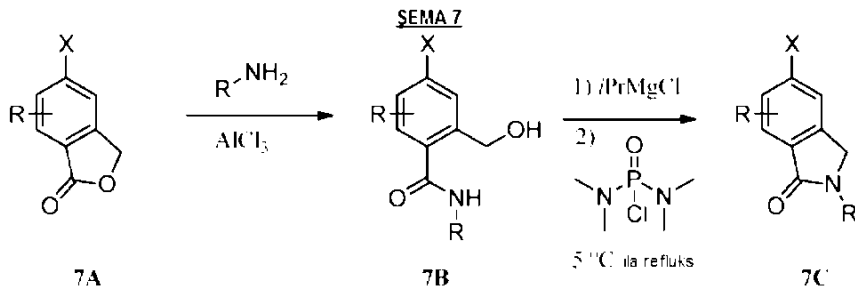
- Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 6'da açıklanır. Ester içeren Ara Ürünler (6A), hidrojenolizin akabinde mevcut buluşun Örneklerini (6B) vermek üzere ambiyant sıcaklıkta MeOH/su gibi bir solvent sistemi içinde sodyum hidroksit gibi uygun bir baz ile muamale edilebilir.



Yöntem 7

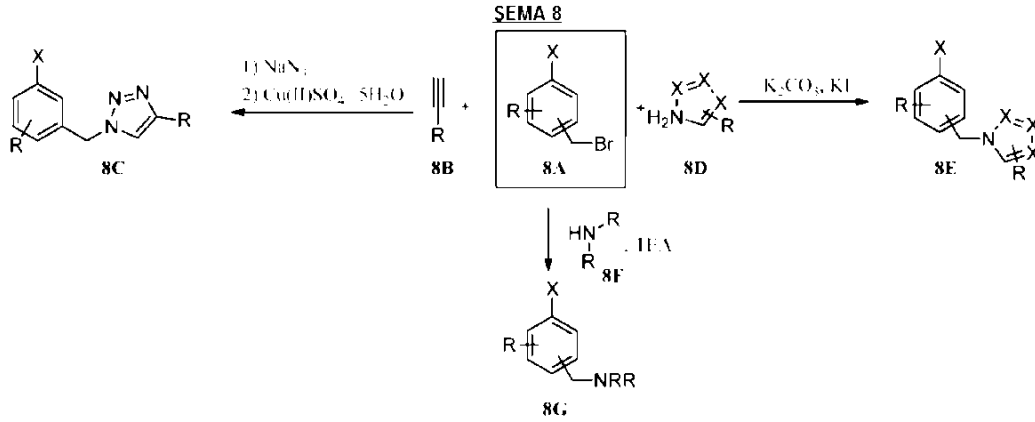
10

- Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 7'de açıklanır. Lakton Ara Ürünleri (7A), mevcut buluşun Ara Ürünlerini (7C) vermek üzere reflüks sıcaklıkta THF/NMP gibi uygun bir solvent içinde *i*-PrMgCl akabinde bis(dimetilamino)fosforil klorid ile ayrıca muamele edilebilen karşılık gelen amid Ara Ürünlerini (7B) vermek üzere 80°C veya yaklaşık değerinde alüminyum triklorid gibi bir lewis asiti varlığında aminler ile reakte edilir.



Yöntem 8

Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 8'de açıklanır. Ara Ürünler (8A), mevcut buluşun Örneklerini (8E) vermek üzere reflüks sıcaklığında uygun bir solvent (aseton gibi) içinde potasyum iyodid gibi bir katkı maddesi ile potasyum karbonat gibi bir bazın varlığında uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş heterosikle ile reakte edilebilir. Alternatif olarak Ara Ürünler (8A) ayrıca mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılmak üzere karşılık gelen triazol Ara Ürünlerini (8C) vermek üzere bir bakır tuzu (örneğin bakır sülfat pentahidrat) veya sodyum askorbat varlığında uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş alkin (8B) ile reakte edilebilen bir ara ürün azidi vermek üzere DMSO gibi bir solventin içinde sodyum azit ile reakte edilebilir. Alternatif olarak Ara Ürünler (8A), mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılabilecek Ara Ürünleri (8G) vermek üzere THF gibi uygun bir solventin içinde TEA gibi bir bazın varlığında uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş amin (8F) ile reakte edilebilir.



Yöntem 9

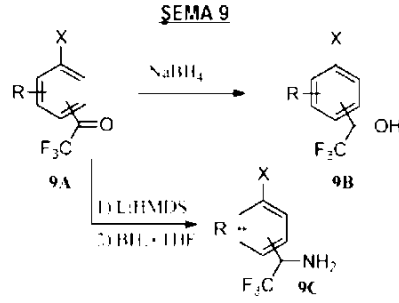
20

Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 9'da açıklanır. Trifluorometil keton içeren Ara Ürünler (9A), mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılacak karşılık gelen alkol Ara Ürünlerini (9B) sağlamak üzere MeOH gibi bir solventin içinde sodyum borohidrit gibi uygun bir indirgeyici ajan ile indirgenebilir. Optik izomerler ayrıca karşılık gelen diastereomerler/enantiyomerleri sağlamak üzere uygun kiral kromatografik yöntemler kullanılarak ayrılabilir. Alternatif olarak Ara Ürünler (9A), karşılık gelen amin Ara Ürünleri (9C) sağlamak üzere LiHMDS akabinde boran-THF

25

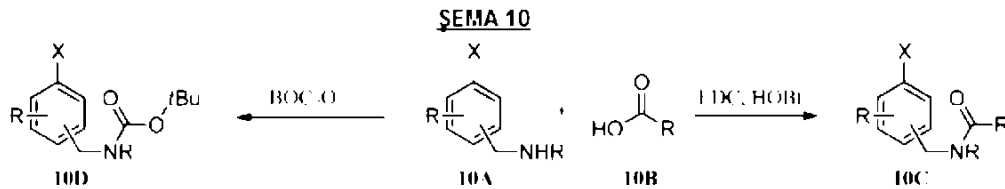
kompleksi gibi bir indirgeyici ajan ile indirgenebilir. Optik izomerler ayrıca mevcut buluşun sentezinde ara ürünler olarak kullanılmak üzere karşılık gelen diastereomerler/enantiyomerleri sağlamak üzere uygun kiral kromatografik yöntemler kullanılarak ayrılabilir.

5



Yöntem 10

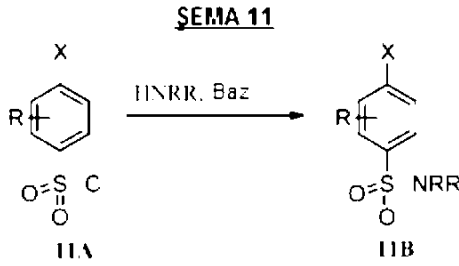
- 10 Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 10'da açıklanır. Amin içeren Ara Ürünler (10A), mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılabilecek karşılık gelen amid Ara Ürünleri (10C) vermek üzere DCM gibi bir solventin içinde amid birleştirme ajanlarının (örneğin EDC ve HOBt) varlığında uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş karboksilik asit (10B) ile reakte edilebilir. Alternatif olarak
- 15 Ara Ürünler (10A), mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılmak üzere karbamat Ara Ürünleri (10D) sağlamak üzere EtOH veya DCM gibi bir solventin içinde BOC_2O ile reakte edilebilir.



20

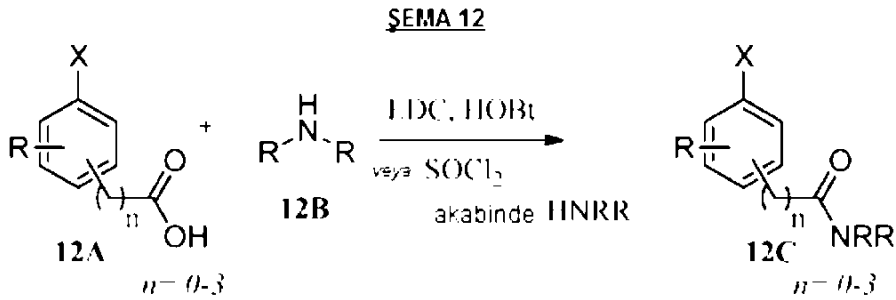
Yöntem 11

- Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 11'de açıklanır. Sülfonil klorid Ara Ürünleri (11A), mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılabilecek Ara Ürünleri (11B) vermek üzere DCM gibi uygun bir solventin içinde uygun bir bazın (DIPEA gibi) varlığında uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş amin ile reakte edilebilir.



10 Yöntem 12

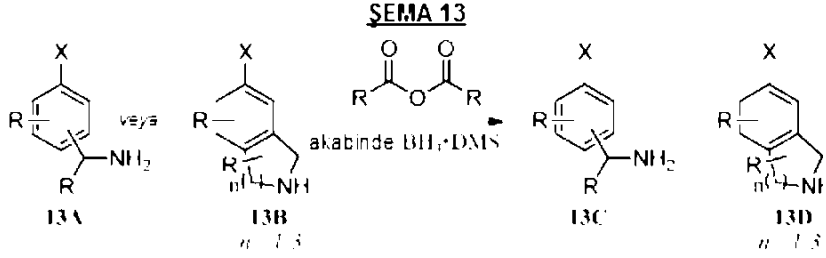
- Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 12'de açıklanır. Karboksilik asit Ara Ürünleri (12A), EDC veya HOBt gibi reaktifler kullanılarak amid birleştirme koşulları altında reakte edilebilir veya alternatif olarak mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılabilecek amid Ara Ürünlerini (12C) sağlamak üzere tiyonil klorid gibi bir reaktif kullanılarak karşılık gelen asit kloride dönüştürülebilir.



20 Yöntem 13

Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 13'te

açıklanır. Amin Ara Ürünleri (13A veya 13B), mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılabilecek Ara Ürünleri (13C veya 13D) sağlamak üzere yaklaşık olarak 75°C'de boran-dimetilsülfid kompleksi gibi bir indirgeyici kullanılarak indirgenebilecek bir ara ürünü sağlamak üzere uygun bir anhidrit (veya uygun amid birleştirme koşulları altında) ile reakte edilebilir.

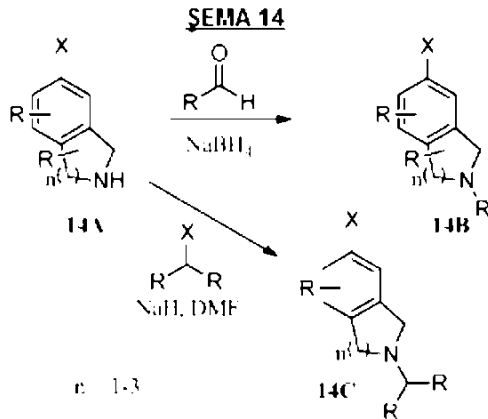


Yöntem 14

10

Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 14'te açıklanır. Amin Ara Ürünleri (14A), mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılabilecek Ara Ürünleri (14B) vermek üzere uygun bir solventin (MeOH gibi) içinde sodyum borohidrit gibi uygun bir indirgeyicinin varlığında uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş aldehid ile reakte edilebilir. Alternatif olarak Ara Ürünler (14A), mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılabilecek Ara Ürünleri (14C) vermek üzere DMF solventi içinde sodyum hidrit gibi bir bazın varlığında uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş alkil halid ile reakte edilebilir.

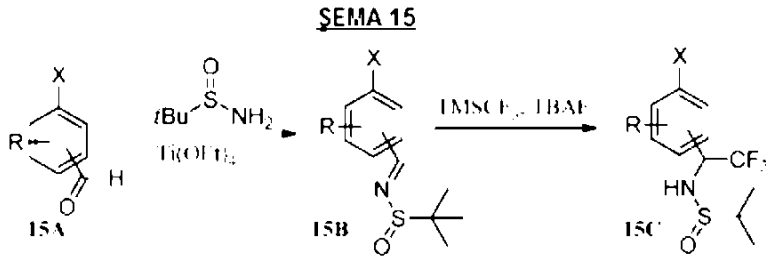
15



20

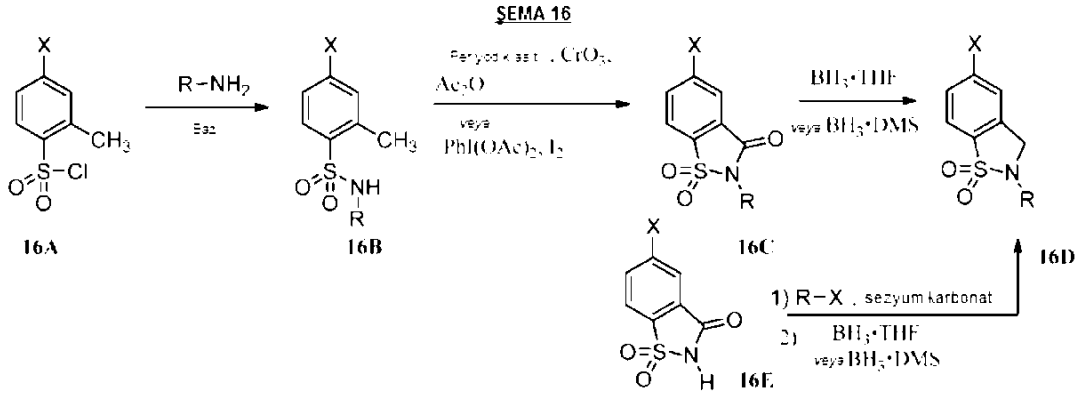
Yöntem 15

Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 15'te açıklanır. Uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş aldehydler (15A), mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılabilecek Ara Ürünleri (15C) vermek üzere TBAF gibi trimetil(trifluorometil)silan ve bir florid kaynağı ile muamale edilebilecek karşılık gelen Ara Ürünleri (15B) vermek üzere reflüks sıcaklıkta THF gibi bir solventin içinde titanyum etoksit gibi bir lewis asitinin varlığında 2-metilpropan-2-sülfinamid (rasemat veya optik olarak saf enantiyomerler kullanılabilir) ile reakte edilebilir. Optik izomerler ayrıca karşılık gelen ayrı diastereomerler/enantiyomerleri sağlamak üzere uygun kiral kromatografik yöntemler kullanılarak ayrılabilir.



Yöntem 16

Mevcut buluşun ara ürünlerini hazırlamak üzere genel prosedürler Şema 16'da açıklanır. Sülfonil klorid (16A), sülfonamid Ara Ürünleri (16B) vermek üzere diklorometan gibi bir solvent içinde trietilamin gibi uygun bir bazın varlığında uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş amin ile reakte edilebilir. Ara Ürünler (16B), Ara Ürünleri (16C veya 16E) vermek üzere intramoleküler siklizasyonu etkilemek üzere oksidatif koşullar ile muamele edilebilir (krom trioksit ve asetik asit ile periyodik asit gibi protokoller; veya iyodobenzen diasetat ve iyodin kullanılabilir). Ara Ürünler (16C), mevcut buluşun örneklerinin sentezinde kullanılabilecek Ara Ürünleri (16D) sağlamak üzere boran-tetrahidrofuran veya boran-dimetilsülfit kompleksi gibi uygun bir indirgeyici ajan kullanılarak indirgenebilir. Alternatif olarak Ara Ürünler (16E), Ara ürünleri (16D) sağlamak üzere sezyum karbonat gibi bir bazın varlığında uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş alkil halid ile reakte edilebilir akabinde boran-tetrahidrofuran veya boran-dimetilsülfit kompleksi ile indirgenebilir.



ARA ÜRÜNLER

5

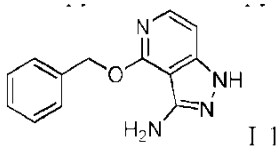
Aşağıdaki deneysel prosedürler, mevcut buluşun Örneklerinin sentezinde kullanılan kimyasal materyallerin hazırlanmasını detaylı olarak açıklar. Örneklendirilen prosedürler, sadece açıklama amacıyla ve herhangi bir şekilde mevcut buluşun kapsamını sınırlandırmayı amaçlamaz.

10

Ara ürün 1

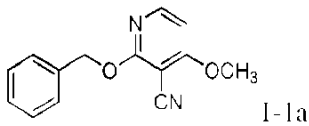
4-(Benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amin

15



Adım 1: 2-(Benziloksi)-4-metoksinikotinonitril

20



Toluen (800 mL) içinde karıştırılmış bir 3-siyano-2-hidroksi-4-metoksipiridin (40.0 g, 266 mmol) süspansiyonuna gümüş karbonat (92.0 g, 333 mmol) akabinde benzil bromid (57.0 g, 333 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, 50°C'de ısıtılmıştır ve bir

gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, filtre kekini DCM ile temizleyerek organik olmayan katıları uzaklaştırmak üzere filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham kalıntıya petrol eter (100 mL) eklenmiştir ve tritüre edilmiş katılar, 2 - (benziloksi)-4-metoksinikotinonitril sağlamak üzere filtrasyon ile toplanmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{14}H_{13}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 241, bulunan: 241. 1H NMR (600 MHz $CDCl_3$) δ 8.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).

Adım 2: 4-(Benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amin

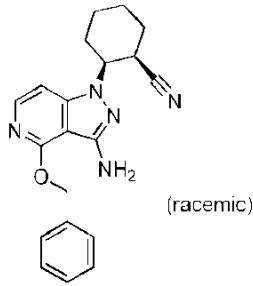
10

Bir solvent hidrazin hidrate (210 mL) ve anhidroz etanol (420 mL) karışımının içinde karıştırılmış bir 2-(benziloksi)-4-metoksinikotinonitril (63 g, 0.26 mol) süspansiyonu, yaklaşık olarak 110°C'de reflükse ısıtılmıştır. Reaksiyon 3 gün boyunca reflükse tabi tutulmuştur. Karışım akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir ve EtOAc (200 mL) ile seyreltilmiştir ve su (20 mL) ve tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve 4-(benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amin sağlamak üzere silika jel kolon kromatografisi (Petrol eter/EtOAc = 10:1-1:1) ile saflaştırılan bir kalıntıyı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{13}H_{13}N_4O$ $[M+H]^+$: 241, bulunan 241. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz): δ 11.87 (br s, 1H), δ 7.67 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 6.80 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.49 (s, 2H), 5.15 (s, 2 H).

20

Ara ürün 2

25 **(cis)-2-[3-Amino-4-(benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (rasemat)**



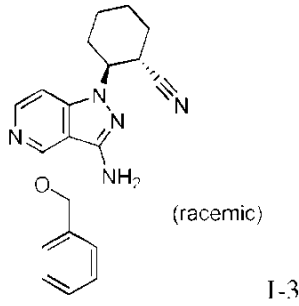
30 Kapatılmış bir tüpün içinde etanol (0.2 mL) içinde bir 4-(benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-

c]piridin-3-amin (I-1; 15 mg, 0.062 mmol) solüsyonuna 1-siyanosiklohekzen (0.070 mL, 0.624 mmol) ve DBU (0.019 mL, 0.125 mmol) eklenmiştir. Tüp kapatılmıştır ve 24 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. Birinci ayrıştırma ürünü, minör (*trans*)-2-[3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitrildir ve ikinci ayrıştırma ürünü, majör (*cis*)-2-[3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitrildir (rasemat). LRMS (ESI) hesaplanan C₂₀H₂₂N₅O [M+H]⁺: 348, bulunan 348. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.52 (qd, *J* = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 3H), 1.46 (m, 1H).

Ara ürün 3

15

(*trans*)-2-[3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (rasemat)



20

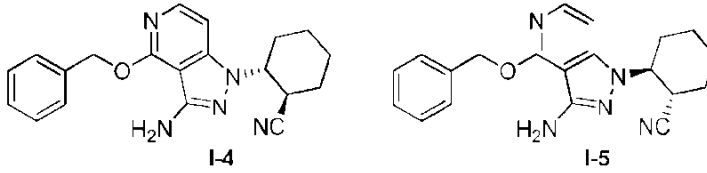
4-(Benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amin (I-1; 20.0 g, 83.0 mmol), kalın duvarlı bir reaksiyon balonuna (500 mL) yerleştirilmiştir akabinde asetronitril (167 ml), sikloheks-1-enkarbonitril(71.0 g, 0.670 mol) ve DBU (25.0 g, 0.170 mol) eklenmiştir. Balon kapatılmıştır ve 4 gün boyunca 120°C'de ısıtılmıştır. 4 gün sonra, tespit edilen *cis*-ürünün az bir miktarı ile majör *trans*izomere neredeyse ~%80'lik dönüşüm gerçekleştirilmiştir. Karışım soğutulmuştur, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, ürün (*trans*)-2-[3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (rasemat) sağlamak üzere jel silika kromatografisi (%1 DCM ile yüklü (petrol eter / EtOAc) ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₀H₂₂N₅O [M+H]⁺: 348, bulunan 348; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.46

(d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.32 (m, 1H).

5 Ara Ürünler 4 ve 5

(1*R*,2*R*)-2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril ve (1*S*,2*S*)-2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

10



Başlıktaki bileşikler (I-4 ve I-5), aşağıdaki prosedür takip edilerek rasemik karışımdan ayrılmıştır:

15

Kullanılan Kolon: Kiral Teknolojisi IC 2.1 x 25cm, 5 μ M.

Mobil faz: %28 / %72 2-Propanol/ CO_2 (sıfır eter modifiye edici).

Akış hızı: 65 mL/dakika, 8 dakika çalışma süresi, safsızlık ile 10 dakika.

Dalga Boyu: 220 nm.

20

Enjeksiyon hazırlanışı: 7 gram rasemat, metanol/DMF, 3:1 (80 mL) içinde çözünmüştür ve herhangi bir partikülatı uzaklaştırmak üzere filtrelenmiştir. 0.30 mL'lik enjeksiyonlar gerçekleştirilmiştir ve ayrı enantiyomerlerin ayrıştırılması 4.97 dakikada gözlemlenmiştir (1*R*,2*R*; I-4 LRMS (ESI) hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348, bulunan 348) ve 6.02 dakika (1*S*,2*S*; I-5 LRMS (ESI) hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348, bulunan 348).

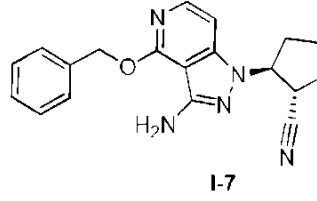
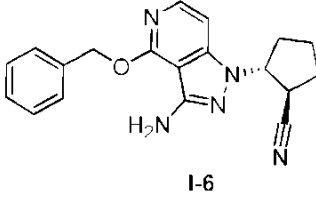
25

Ara Ürünler 6 ve 7

(1*R*,2*R*)-2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril

30

ve (1*S*,2*S*)-2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril



İnert bir nitrojen atmosferi ile temizlenen ve sürdürülen 5000-mL 4-boyunca yuvarlak
 5 tabanlı bir balona 4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amin (I-1; 250 g, 1.04 mol),
 etanol (3000 mL), siklopent-1-en-1-karbonitril (300 g, 3.22 mol) ve DBU (317 g, 2.08
 mol) yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon reflükse ısıtılmıştır ve bir gece boyunca
 karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı soğutulmuştur ve *vakum ile* konsantre edilmiştir ve
 ortaya çıkan kalıntı, bir silika jel kolonuna uygulanmıştır ve rasemik-2-[3-amino-4-
 10 (benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]siklopentan-1-karbonitril sağlamak üzere etil
 asetat/petrol eter (1:10-1:2) ile ayrıştırılmıştır.

Rasemik 2-[3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]siklopentan-1-
 karbonitril (100 g, 300 mmol) , aşağıdaki koşulları ile Kiral Hazırlayıcı SFC kullanılarak
 15 saflaştırılmıştır:

Kullanılan Kolon: Phenomenex Lux Selüloz-4, 2 x 25cm, 5 µm

Mobil faz: CO₂ (%80), %0.1 DEA (%20) ile metanol

Dalga Boyu: UV 254 nm.

20 Pik A, I-6: (1*R*,2*R*)-2-[3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
 il]siklopentan-1-karbonitril LRMS(ESI) hesaplanan C₁₉H₂₀N₅O [M+H]⁺: 334,
 bulunan 334. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.86-6.84 (m, 7H), 5.55 (s, 2H), 4.94-
 4.86 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 2.39-2.01 (m, 6H).

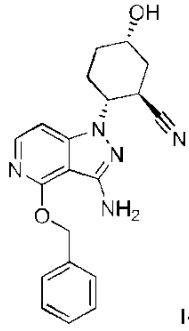
25 Pik B, I-7: (1*S*,2*S*)-2-[3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
 il]siklopentan-1-karbonitril LRMS(ESI) hesaplanan C₁₉H₂₀N₅O [M+H]⁺: 334,
 bulunan 334. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.86-6.84 (m, 7H), 5.55 (s, 2H), 4.94-
 4.86 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 2.39-2.01 (m, 6H).

Ara Ürünler 8 ve 9

30

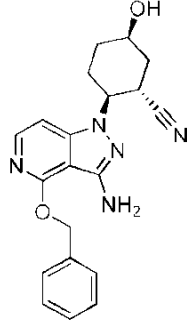
**(1*R*,2*R*,5*S*)-2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-
 hidroksisikloheksankarbonitril**

ve (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-hidroksisikloheksankarbonitril



I-8

5 enantiomer-peak1



I-9

enantiomer-peak2

Bir balona 4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amin, (I-1; 6.00 g, 25.0 mmol), 5-hidroksisikloheks-1-enkarbonitril (9.23 g, 74.9 mmol), DBU (7.53 mL, 49.9 mmol) ve EtOH (50 mL) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, 50 saat boyunca 85°C'de ısıtılmıştır, 10 akabinde soğutulmuştur, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve EtOAc/H₂O ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik katman, H₂O ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve bir (1*R*,2*R*,5*S*) ve (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-hidroksisikloheksankarbonitril rasemik karışımı olarak majör diastereomer sağlamak 15 üzere silika jel kromatografisine (%0-50 aseton/DCM) tabi tutulan bir kalıntı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ayrı enantiyomerler, iki enantiyomeri sağlamak üzere aşağıdaki koşullar kullanılarak hazırlayıcı kiral SFC ile ayrılmıştır:

Kullanılan Kolon: Kiral Teknolojisi AZ-H 2.1 x 25cm, 5 µM.

20 Mobil faz: %29 / %71 Metanol/CO₂

Akış hızı: 63 mL/dakika

Dalga Boyu: 220 nm

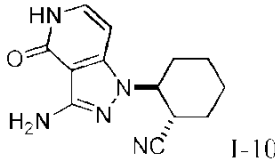
Pik A, I-8:(1*R*,2*R*,5*S*)-2-(3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-hidroksisikloheksankarbonitril. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₀H₂₂N₅O₂[M+H]⁺: 364, bulunan 364. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.24-4.27 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.61-1.82 (m, 2H).

Pik B, I-9:(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-hidroksisikloheksan karbonitril. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{20}H_{22}N_5O_2[M+H]^+$: 364, bulunan 364. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.24-4.27 (m, 2H), 3.76 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.61-1.82 (m, 2H).

Ara ürün 10

10

(1*S*,2*S*)-2-(3-Amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril



15

%10 karbon üzerinde paladyum (213 mg, ağırlıkça %10), oda sıcaklığında EtOAc (10.0 mL) içinde bir (1*S*,2*S*)-2-(3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-5; 695 mg, 2.00 mmol) solüsyona eklenmiştir. Balon kapatılmıştır ve boşaltılarak gazından arındırılmıştır. Ve hidrojen (3x) ile geri doldurulmuştur ve 2 saat boyunca oda sıcaklığında bir hidrojen balonu altında karıştırılmıştır. Karışım, %25 MeOH/ CH_2Cl_2 ile seyreltilmiştir, celite ile filtrelenmiştir ve filtrat *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, CH_2Cl_2 ile tritüre edilmiştir ve katı, başlıktaki bileşiği vermek üzere filtrasyon ile toplanmıştır. LRMS(ESI) hesaplanan $C_{13}H_{16}N_5O$ $[M+H]^+$: 258, bulunan 258.

25

Tablo 1, başlangıç materyali olarak Ara Ürün 7 kullanılarak, Ara Ürün 10 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

Tablo 1.

Ara			
Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[M+H]^+$
1			

Ara

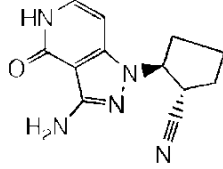
Ürün Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

1

I-11



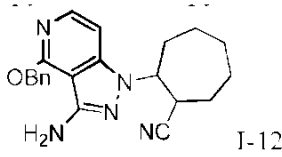
(1S,2S)-2-(3-amino-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)siklopentankarbonitril

Hesaplanan
244, bulunan
244

Ara ürün 12

2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril

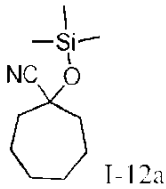
5



I-12

Adım 1: 1-((Trimetilsilil)oksi)sikloheptanekarbonitril

10

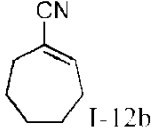


I-12a

500-mL yuvarlak tabanlı bir balona diklorometan (250 mL) içinde sikloheptanon (20.0 g, 178 mmol) yerleştirilmiştir. Sırasıyla Diyodoçinko (0.57 g, 1.8 mmol) ve trimetilsilan-karbonitril (21.21 g, 213.8 mmol) 0°C'de eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, ambiyant sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır ve akabinde diklorometan (200 mL) ile seyreltilmiştir. Ortaya çıkan karışım, (3 x 100 mL) ve tuzlu su (3 x 100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki ham bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

20

Adım 2: Siklohept-1-enkarbonitril



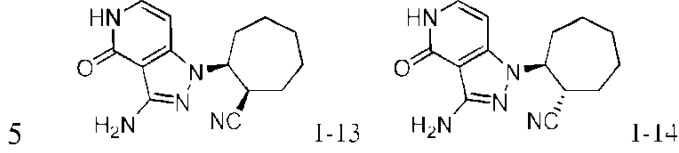
İnert bir nitrojen atmosferi ile temizlenen ve sürdürülen 500 mL yuvarlak tabanlı bir balona 1-[(trimetilsilil)oksi]sikloheptan-1-karbonitril (35.0 g, 166 mmol), fosforoil triklorid (127 g, 828 mmol) ve piridin (200 mL) yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 100°C'de 16 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon buzlu su (500 mL) ile söndürülmüştür ve ortaya çıkan solüsyon, etil asetat (3 x 200 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, (3 x 200 mL) ve tuzlu su (3 x 200 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (1:10) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. GCMS (ES) hesaplanan C₈H₁₁N [M]⁺: 121, bulunan 121.

Adım 3: 2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril

100 mL yuvarlak tabanlı bir balona 4-(benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amin (I-1; 2.0 g, 8.3 mmol), siklohept-1-en-1-karbonitril (2.02 g, 16.7 mmol), 1,8-diazabisiklo[5,4,0]undek-7-en (2.65 g, 16.7 mmol) ve asetonitril (15 mL) yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 80°C'de 16 saat boyunca karıştırılmıştır. Su (100 mL) eklenmiştir ve karışım, etil asetat (3 x 200 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, (3 x 200 mL) ve tuzlu su (3 x 200 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (1:5) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₁H₂₄N₅O [M + H]⁺ 362, bulunan 362. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.50 (brs, 2H), 3.54-3.26 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 0.3H), 2.28-2.11 (m, 1.7H), 2.06-1.61 (m, 9H).

Ara Ürünler 13 ve 14

(*cis*)-2-(3-Amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (rasemik) ve (*trans*)-2-(3-Amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (rasemik)



Korumasız bırakma, Ara Ürün 10'a yönelik yukarıda açıklanan ile benzer bir prosedürde gerçekleştirilmiştir. Diastereomerler, başlıktaki bileşikler sağlamak üzere kütle ile tetiklenen ters faz HPLC (XBridge Fenil; %0.05 TFA içeren %35-60 ACN/Su) ile ayrılmıştır. Pik A (I-13): (*cis*)-2-(3-Amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (rasemik). Tr = 11.2 dakika. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₄H₁₈N₅O [M + H]⁺: 272, bulunan 272.

10

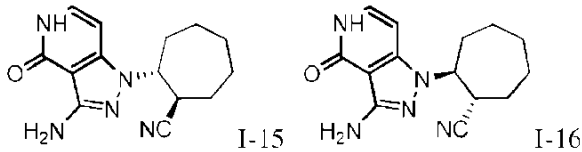
Pik B (I-14): (*trans*)-2-(3-Amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (rasemik). Tr = 12.5 dakika. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₄H₁₈N₅O [M + H]⁺: 272, bulunan 272.

15

Ara Ürünler 15 ve 16

(1*S*,2*S* veya 1*R*,2*R*)-2-(3-Amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril ve (1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-(3-Amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril

20



25 Başlıktaki bileşikler, aşağıdaki prosedür takip edilerek (*trans*)-2-(3-Amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (I-14) rasemik karışımından Kiral Hazırlayıcı HPLC ile ayrılmıştır:

Kullanılan Kolon: ChiralPak IA, 2 x 25 cm, 5 µM

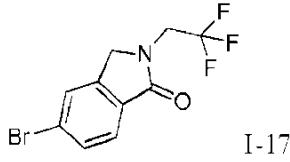
30 Mobil Faz: Hekzan içinde %40 EtOH

Pik A (I-15): (1*S*,2*S* veya 1*R*,2*R*)-2-(3-Amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril. Tr = 8.0 dakika. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₄H₁₈N₅O [M + H]⁺: 272, bulunan 272. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ10.75 (brs, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.76-1.73 (m, 3H), 1.61-1.58 (m, 4H).

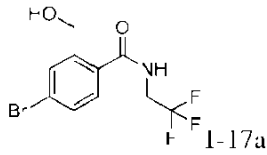
Pik B (I-16): (1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-(3-Amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril. Tr = 11.0 dakika. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₄H₁₈N₅O [M + H]⁺: 272, bulunan 272. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ10.75 (brs, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 3H), 1.76-1.73 (m, 3H), 1.61-1.58 (m, 4H).

Ara ürün 17

5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)izoindolin-1-on



Adım 1: 4-Bromo-2-(hidroksimetil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamid



Argon altında 0°C'de CH₂Cl₂ içinde karıştırılmış bir alüminyum klorid (8.14 g, 61.0 mmol) solüsyonuna 2,2,2-trifluoroetanamin (6.08 mL, 77 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 4 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına 5-bromoizobenzofuran-1(3*H*)-on (10.0 g, 46.9 mmol) eklenmiştir ve bir gece boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon buzlu su (150 mL) ile dikkatli bir şekilde söndürülmüştür ve buz eriyene kadar karıştırılmıştır. Ortaya çıkan karışım, CH₂Cl₂ (150 mL) ile seyreltilmiştir ve ilave CH₂Cl₂ ile ayrıştırılarak bir silika pedi ile filtrelenmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen

organik katmanlar, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve 4-bromo-2-(hidroksimetil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamid sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2[M+H]^+$: 312, 314 (1:1), bulunan 312, 314 (1:1).

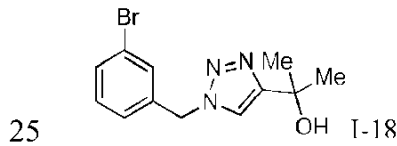
5 Adım 2: 5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)izoindolin-1-on

Argon altında anhidroz THF (100 mL) ve *N*-metil-2-pirrolidinon (40.0 mL) içinde karıştırılmış bir (5°C'ye soğutulmuş) 4-bromo-2-(hidroksimetil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamid (6.79 g, 21.8 mmol) solüsyonuna sıcaklığı 10°C'nin altında tutmak üzere yavaşça izopropilmagnezyum klorid (50 mL, 100 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Ekleme işleminin tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 10°C'nin altında bir sıcaklıkta ve akabinde bir saat daha oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde 5°C'ye soğutulmuştur ve damlatılarak bis(dimetilamino)fosforil klorid (4.19 mL, 28.3 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 24 saat reflükste ısıtılmıştır akabinde başlıktaki bileşiği vbermek üzere silika jel ((Hekzan/EtOAc:2/1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{10}H_8BrF_3NO$ $[M+H]^+$: 294, bulunan 294. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.93 (d, J = 1.1 Hz 1H), 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67-7.68 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.35 (q, 2H).

20

Ara ürün 18

2-[1-(3-Bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]propan-2-ol



DMSO (40 mL) içinde bir 1-bromo-3-(bromometil)benzen (5.0 g, 20 mmol) solüsyonuna sodyum azid (1.3 g, 20 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, su ile seyreltilmeden ve dietil eter (2x) ile özütlenmeden önce 18 saat ambiyant sıcaklıkta karıştırılmıştır. Kombine edilen organik ekstraktlar, tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, *t*-BuOH (65 mL) ve su (39 mL) içinde çözünmüştür ve bu karışıma 2-metilbüt-3-in-2-ol (2.3 g, 27 mmol) eklenmiştir. Akabinde su (10 mL) içinde bir bakır (II) sülfat pentahidrat (0.26 g,

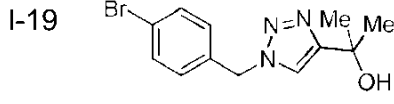
30

1.0 mmol) solüsyonu akabinde su (8 mL) içinde bir sodyum askorbat (0.83 g, 4.2 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, 2 saat ambiyant sıcaklıkta karıştırılmıştır ve akabinde su ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, 5 filtrelenmiştir ve bir sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan başlıktaki bileşiği vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₂H₁₅BrN₃O [M+H]⁺: 296, 298 (1:1), bulunan: 296, 298 (1:1).

Tablo 2, başlangıç materyali olarak 1-bromo-4-(bromometil)benzen kullanılarak, Ara 10 Ürün 18 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

Tablo 2.

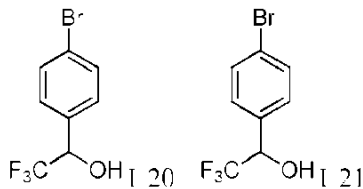
Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ H NMR
1			(CDCl ₃ , 400 MHz): δ 7.51
		2-(1-(4-	(d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.34
		bromobenzil)-1H-	(s, 1H), 7.15 (d, J= 8.4
		1,2,3-triazol-4-	Hz, 2H), 5.44 (s, 2H),
		il)propan-2-ol	2.51 (br s, 1H), 1.61 (s,
			6H)



Ara Ürünler 20 ve 21

15

(S veya R)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol ve (S veya R)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol



20

4'-Bromo-2,2,2-trifluoroasetofenon (3.00 mL, 19.8 mmol), 0°C'de MeOH (66 mL) içinde karıştırılmıştır. Sodyum borohidrit (0.748 g, 19.8 mmol) eklenmiştir ve karışım ambiyant sıcaklığa ısıtılmıştır. Karışım 3 saat karıştırılmıştır, akabinde doymuş aköz amonyum

5 klorid ile söndürülmüştür ve etil asetat ile özütlenmiştir. Organik katman akabinde tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz MgSO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiklerin bir rasemik karışımını vermek üzere silika jel kromatografisi (%5 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. Rasemik kalıntı, aşağıdaki yöntem kullanılarak Kiral SFC saflaştırma ile ayrıştırılmıştır:

Kullanılan Kolon: Kiral Teknolojisi OJ-H 2.1 x 25cm, 5 μM

Mobil Faz: %5 izopropil alkol/ CO_2

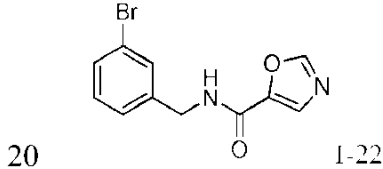
10 Pik A, I-19: (S veya R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 2.79 (br s, 1H).

Pik B, I-20: (S veya R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 2.79 (br s, 1H).

15

Ara ürün 22

N-(3-Bromobenzil)oksazol-5-karboksamid

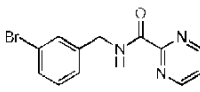
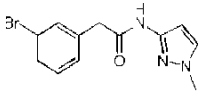


DCM (50 mL) içinde bir (3-bromofenil)metanamin (820 mg, 4.4 mmol) ve oksazol-5-karboksilik asit (500 mg, 4.4 mmol) solüsyonuna HOBt (1.2 g, 8.8 mmol), TEA (2.2 g, 22 mmol) ve EDCI (1.7 g, 8.8 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım bir gece 25 boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır akabinde su ile DCM arasında bölünmüştür. Organik faz, NaSO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel (1:1 pet eter/ EtOAc) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (br, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

30

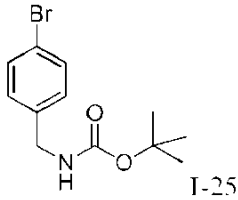
Tablo 3, Ara Ürün 22 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

Tablo 3.

Ara	Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ H NMR
	1			
I-23			<i>N</i> -(3-bromobenzil)pirimidin-2-karboksamid	(400 MHz, CDCl ₃): δ 8.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.33 (br, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (dt, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).
I-24			2-(3-bromofenil)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)asetamid	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7.67 (br, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 3H), 6.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 2H).

Ara ürün 25

5

***tert*-Bütil 4-bromobenzilkarbamat**

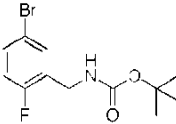
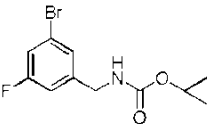
- 10 Etanol (20 mL) içinde bir (4-bromofenil)metanamin (1.0 g, 5.4 mmol) solüsyonuna Boc₂O (2.0 g, 6.4 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırılmıştır. Solvent *vakum ile* uzaklaştırılmıştır ve ortaya çıkan kalıntı, *tert*-bütil 4-bromobenzilkarbamat sağlamak üzere silika jel (petrol eter/EtOAc:4/1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan. for

$C_{12}H_{17}BrNO_2[M+H]^+$: 286, bulunan 286. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

Tablo 4, Ara Ürün 25 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

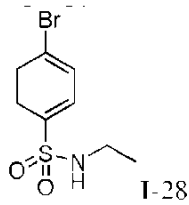
5

Tablo 4.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	1H NMR
1			(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.42 (m, 1H), 7.35 -7.31 (m, 1H), 6.9 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.31 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)
I-26		<i>tert</i> -bütil 5-bromo-2-fluorobenzilkarbamat	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (s, 1H), 7.14 -7.11 (m, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.98 (br, 1H), 4.27 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)
I-27		<i>tert</i> -bütil 3-bromo-5-fluorobenzilkarbamat	

Ara ürün 28

10 4-Bromo-*N*-izopropilbenzensülfonamid



CH_2Cl_2 (7 mL) içinde bir propan-2-amin (160 mg, 2.6 mmol) ve DIPEA (780 mg, 6.0 mmol) solüsyonuna CH_2Cl_2 (14 mL) içinde bir 4-bromobenzen-1-sülfonil klorid (510 mg, 2.0 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır, akabinde suyun (20 mL) içine dökülmüştür ve

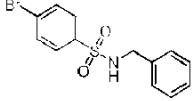
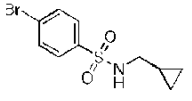
15

CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, 4-bromo-*N*-izopropilbenzensülfonamid vermek üzere silika (petrol eter/EtOAc:20/1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 - 7.72 (m, 2 H), 7.65 - 7.62 (m, 2 H), 4.43 (d, *J* = 7.52 Hz, 1 H), 3.49 - 3.44 (m, 1 H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H).

Tablo 5, Ara Ürün 28 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar. Belirli örneklerde sülfonilasyon, (1.75-5 eşdeğeri) yerinde aşırı amin birleştirme partneri kullanılarak DIPEA yokluğunda gerçekleştirilmiştir.

10

Tablo 5.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ H NMR
1			(400 MHz, CDCl ₃): δ 7.78 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 2H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H)
I-29		<i>N</i> -benzil-4-bromobenzenesülfonamid	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7.65 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.63(d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.48-4.45 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 1H) 0.47-0.38 (m, 2H), 0.27-0.25 (m, 2H).
I-30		4-bromo- <i>N</i> -(siklopropilmetil)benzenesülfonamid	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7.72 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 5.8
I-31		4-bromo- <i>N</i> -(2-metoksietil)benzenesülfonamid	

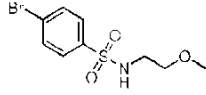
Ara

Ürün Yapı

Bileşik Adı

¹H NMR

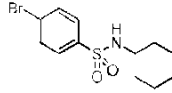
1



Hz, 2H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.49-3.84 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.13-3.09 (m, 2 H).

(400 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.73 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 4.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 2H).

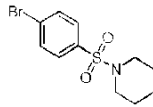
I-32



4-bromo-*N*-sikloheksilbensensüfonamid

(400 MHz CDCl₃): δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.58 (m, 2 H), 2.98-2.95 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.44-1.40 (m, 2H).

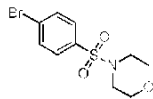
I-33



1-((4-bromofenil)sülfo nil)piperidin

(400 MHz CDCl₃): δ 7.70-7.67 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 4H), 2.30-2.97 (m, 4H).

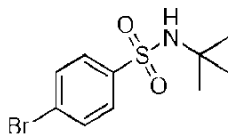
I-34



4-((4-bromofenil)sülfo nil)morfolin

(600 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.53 (s, 1H), 1.24 (s, 9H).

I-35

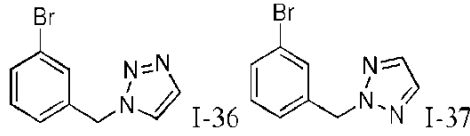


4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)bensensülfo namid

Ara Ürünler 36 ve 37

1-(3-Bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol ve 2-(3-bromobenzil)-2*H*-1,2,3-triazol

5



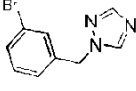
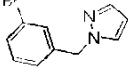
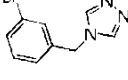
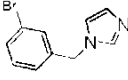
N₂ altında aseton (200 mL) içinde karıştırılmış bir 1-bromo-3-(bromometil)benzen (5.0 g, 20.0 mmol) solüsyonuna 1*H*-1,2,3-triazol (2.1 g, 30.0 mmol) akabinde K₂CO₃ (4.1 g, 30.0 mmol) ve KI (0.16 g, 1.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 12 saat reflükse tabi tutulmuştur, akabinde H₂O (200 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (200 mL x 2) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, aköz KOH (%10, 50 mL) akabinde tuzlu su (200 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve 1-(3-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol sağlamak üzere silika jel (1:1 petrol eter/ EtOAc: 50:1) kolon kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.51 (s, 2H) ve 2-(3-bromobenzil)-2*H*-1,2,3-triazol ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.63 (s, 2H), 7.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 3.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H).

20

Tablo 6, Ara Ürünler 36 ve 37 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

Tablo 6.

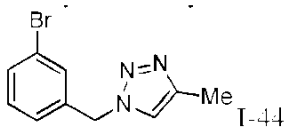
Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ H NMR
1			
I-38		2-(4-bromobenzil)- 2 <i>H</i> -1,2,3-triazol	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7.62 (s, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H).
I-39		1-(4-bromobenzil)- 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7.66 (s, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H)

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ H NMR
1			
I-40		1-(3-bromobenzil)- 1H-1,2,4-triazol	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):δ 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H)
I-41		1-(3-bromobenzil)- 1H-pirazol	(400 MHz, CDCl ₃):δ 7.56 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.30 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H)
I-42		4-(3-bromobenzil)- 4H-1,2,4-triazol	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):δ 8.12 (s, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 5.10 (s, 2H)
I-43		1-(3-bromobenzil)- 1H-imidazol	(400 MHz, CDCl ₃):δ 7.52 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H)

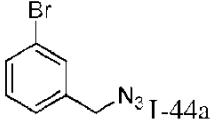
Ara ürün 44

1-3-Bromobenzil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol

5



Adım 1: 1-(Azidometil)-3-bromobenzen



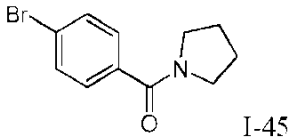
DMSO (50 mL) içinde bir 1-bromo-3-(bromometil)benzen(2.0 g, 8.0 mmol) solüsyonuna
 5 NaN₃ (0.65 g, 10 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece
 boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon, su (50 mL) ile söndürülmüştür ve DCM (2 x 50 mL)
 ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır,
 akabinde Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve bir sonraki adımda tekrar
 saflaştırılmadan kullanılan 1-(azidometil)-3-bromobenzen vermek üzere *vakum ile*
 10 konsantre edilmiştir.

Adım 2: 1-(3-Bromobenzil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol

DMF (50 mL) içinde bir 1-(azidometil)-3-bromobenzen (3.2 g, 15 mmol), trimetil(prop-1-
 15 yn-1-il)silan (1.6 mL, 14 mmol) ve Et₃N (2.2 mL, 4.5 mmol) karışımı, bir gece boyunca
 100°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, akabinde
 doymuş aköz NH₄Cl (25 mL) eklenmiştir ve EtOAc (50 mL x 2) ile özütlenmiştir.
 Kombine edilen organik katmanlar, H₂O (50mL x 3) ile yıkanmıştır, akabinde Na₂SO₄
 üzerinde kurutulmuştur ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre
 20 edilmiştir. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.63 (s, 2H), 7.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.20
 (t, *J* = 3.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H).

Ara ürün 45

25 **(4-Bromofenil)(pirrolidin-1-il)metanon**

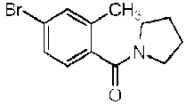


DCM (7.5 mL) içinde bir 4-bromobenzoik asit (150 mg, 0.75 mmol) süspansiyonuna
 30 oda sıcaklığında sırasıyla pirrolidin (53 mg, 0.75 mmol), HOBT (110 mg, 0.78 mmol) ve
 Et₃N (190 mg, 1.9 mmol) eklenmiştir, akabinde karışıma parçalar halinde EDCI (150

mg, 0.78 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım bir gece boyunca karıştırılmıştır, akabinde suyun içine dökülmüştür ve seyreltik aköz HCl (5 mL), doymuş aköz NaHCO₃ (15 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir akabinde başlıktaki bileşiği sağlamak üzere hazırlayıcı TLC (petrol eter / EtOAc: 3:1) ile saflaştırılan bir ham ürünü vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan. for C₁₁H₁₃BrNO [M+H]⁺: 254, bulunan: 254. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.92-1.77 (m, 4H).

10 Tablo 7, Ara Ürün 45 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

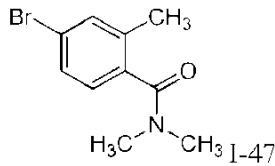
Tablo 7.

Ara Ürün 1	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-46		(4-bromo-2-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanon	Hesaplanan 268, bulunan 268

Ara ürün 47

15

4-Bromo-N,N,2-trimetilbenzamid



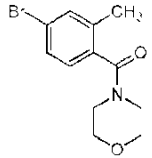
20 Bir 4-bromo-2-metilbenzoik asit (2.15 g, 10.0 mmol) ve tiyonil klorid (3.6 g, 30 mmol) solüsyonu, 3 saat 80°C'de ısıtılmıştır. Aşırı tiyonil klorid *vakum ile* uzaklaştırılmıştır ve ortaya çıkan kalıntı, diklorometan (50 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'ye (buz/su banyosu) soğutulmuştur. Dimetilamin (gaz), 5 dakika boyunca reaksiyon solüsyonuna köpürtülmüştür. Ortaya çıkan solüsyon 10 dakika 20°C'de karıştırılmıştır, akabinde

25 *vakum ile* konsantre edilmiştir ve etil asetat (100 mL) ile seyreltilmiştir. Reaksiyon karışımı sırasıyla aköz sodyum hidroksit (1.0 N, 20 mL), su (20 mL) ve tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve

4-bromo-2-metil-*N,N*,dimetilbenzamid sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.39 (m, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.03, 1.51$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

5 Tablo 8, Ara Ürün 47 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

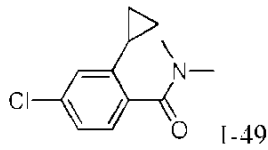
Tablo 8.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	$^1\text{HNMR}$
1			
I-48		(4-bromo-2-metilfenil)(morfolino)metanon	(400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

Ara ürün 49

10

4-Kloro-2-siklopropil-*N,N*-dimetilbenzamid



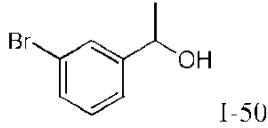
- 15 Bir inert nitrojen atmosferi ile temzilenen ve sürdürülen bir 25 mL schlenk tüpüne 2-bromo-4-kloro-*N,N*-dimetilbenzamid (0.26 g, 1.0 mmol), siklopropilboronik asit (0.13 g, 1.5 mmol), toluen (5 mL), su (0.25 mL), trisikloheksilfosfin (14 mg, 0.050 mmol), paladyum(II) asetat (22.4 mg, 0.10 mmol) ve potasyum fosfat (0.85 g, 4.0 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım bir yağ banyosunda 100°C'de 3 saat karıştırılmıştır.
- 20 akabinde 20°C'ye soğutulmuştur ve etil asetat (100 mL) ile seyreltilmiştir, su (2 x 20 mL) ve tuzlu su (2 x 20 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere kromatografi (%5-%10etil asetat/ petrol eter ile saflaştırılan bir kalıntıyı sağlamak üzere

vakum ile konsantre edilmiştir. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.03 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.88-0.64 (m, 2H).

Ara ürün 50

5

($\pm$) 1-(3-Bromofenil)etanol



- 10 EtOH (15 mL) içinde bir 1-(3-bromofenil)etanon (1.0 g, 5.0 mmol) solüsyonuna NaBH_4 (470 mg, 12.0 mmol) eklenmiştir. Karışım, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, ($\pm$)1-(3-bromofenil)etanol sağlamak üzere silika jel (Hekzan / EtOAc: 5 / 1) üzerinde kromatografi ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan. for $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 201,
- 15 bulunan 201. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.51-7.50 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.45 (d, $J = 6.48$ Hz, 3H).

Tablo 9, Ara Ürün 50 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

20

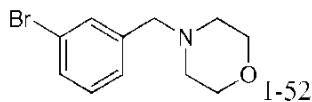
Tablo 9.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	^1H NMR
1			(600 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.37 (br s, 1H), 5.27 (m, 1H), 2.61 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 2.36 (s, 3H).
I-51		1-(4-Bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetanol	

Ara ürün 52

25

4-(3-Bromobenzil)morfolin

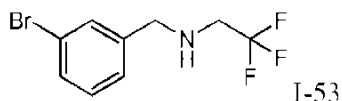


- THF 1-bromo-3-bromometil-benzen (530 mg, 2.10 mmol) süspansiyonuna morfolin
 5 (200 mg, 1.80 mmol) ve Et₃N (350 mg, 3.5 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan
 süspansiyon, 8 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Su (35 mL) akabinde
 eklenmiştir ve karışım, EtOAc (50 mL) ile özütlenmiştir, sodyum sülfat üzerinde
 kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği
 sağlamak üzere hazırlayıcı TLC (petrol eter / EtOAc: 5/1) ile saflaştırılmıştır. LRMS
 10 (ESI) hesaplanan. for C₁₁H₁₅BrNO [M+H]⁺: 255, bulunan 255. ¹HNMR (CDCl₃,
 400MHz): δ 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J =
 8.0 Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.41 (m, 4H).

Ara ürün 53

15

N-(3-Bromobenzil)-2,2,2-trifluoroetanamin



- 20 2,2,2-Trifluoro-etilamin (790 mg, 8.00 mmol) içinde bir 1,3-dibromo-benzen (500 mg,
 2.00 mmol) süspansiyonu 10 saat boyunca 40-50°C'de karıştırılmıştır. Karışım,
 başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI)
 hesaplanan. for C₁₁H₁₅BrNO [M+H]⁺: 268, bulunan 268.

- 25 Tablo 10, Ara Ürün 53 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

Tablo 10.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ H NMR
1			
I-54		N-(4-bromobenzil)- 2,2,2-	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19

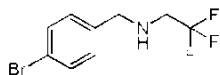
Ara

Ürün Yapı

Bileşik Adı

¹H NMR

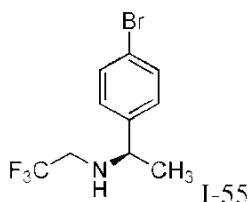
1



trifluoroetanamin

(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.13 (q, $J = 9.6$ Hz, 2H)**Ara ürün 55****(*R*)-*N*-(1-(4-Bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroetanamin**

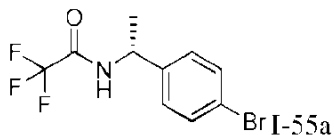
5



I-55

Adım 1: (*R*)-*N*-(1-(4-Bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroasetamid

10



I-55a

CH₂Cl₂ (70 mL) içinde bir (*R*)-1-(4-bromofenil)etanamin (3.00 g, 15.0 mmol) solüsyonuna 0°C'de TFAA (3.78 g, 18.0 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı 20°C'de 1 saat karıştırılmıştır akabinde su eklenerek söndürülmüştür. Organik katman, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve (*R*)-*N*-(1-(4-bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroasetamid sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.40 (s, br, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

20

Adım 2: (*R*)-*N*-(1-(4-Bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroetanamin

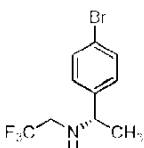
THF (20 mL) içinde karıştırılmış bir (*R*)-*N*-(1-(4-bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroasetamid (1.00 g, 3.38 mmol) solüsyonuna boran dimetilsülfid kompleksi (THF içinde 2.0 M, 8.4

mL, 17 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 75°C'de 4 saat karıştırılmıştır. Karışım dikkatli bir şekilde buz/su (50 mL) karışımına dökülmüştür ve EtOAc (40 mL x 2) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.44 (s, br, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Tablo 11, Ara Ürün 55'e yönelik açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

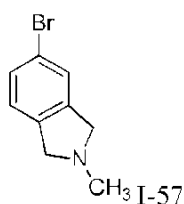
10

Tablo 11.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ H NMR
1			
I-56		(S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroetanamin	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.44 (s, br, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

Ara ürün 57

15 5-Bromo-2-metilizoindolin



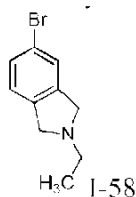
100-mL bir yuvarlak tabanlı balona 5-bromo-2,3-dihidro-1H-izoindol (1.00g, 5.05 mmol), formaldehid (0.23 g, su içinde %40, 7.60 mmol), sodyum borohidrit (0.29g, 7.60 mmol) ve metanol (50 mL) yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 15°C'de 1 saat karıştırılmıştır, akabinde diklorometan (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (1:1) ile silika jel kolon

20

kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan: $C_9H_{10}BrN$ $[M+H]^+$: 212, 214 (1:1), bulunan 212, 214 (1:1).

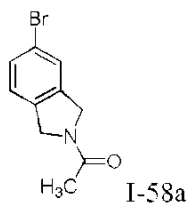
5 Ara ürün 58

5-Bromo-2-etilizoindolin



10

Adım 1: 1-(5-Bromoizoindolin-2-il)etanon



15

50-mL üç boyunlu bir balona 5-bromoizoindolin hidroklorid (0.234 g, 1.00 mmol), asetik asit (4 mL) ve asetik anhidrit (0.31 g, 3.0 mmol) yerleştirilmiştir. Karışım 2 saat boyunca 20°C'de karıştırılmıştır akabinde etil asetat (50 mL) ile seyreltilmiştir. Solüsyon, su (3 x 15 mL) ile yıkanmıştır, anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir.

20 Filtrat, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel kolon kromatografisi (petrol eter içinde %2-50 etil asetat) ile saflaştırılan bir kalıntıyı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

25

Adım 2:5-Bromo-2-etilizoindolin

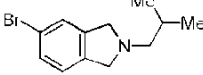
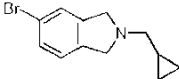
50-mL üç boyunlu bir balına 1-(5-bromoizoindolin-2-il)etanon (0.17g, 0.71 mmol), tetrahidrofuran (10 mL) ve boran dimetilsülfid kompleksi(0.35 mL, tetrahidrofuran içinde

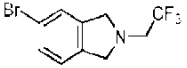
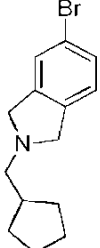
1.0 M, 3.5 mmol) yerleştirilmiştir. Solüsyon, 2 saat reflükte ısıtılmıştır, akabinde 20°C'ye soğutulmuştur ve dikkatli bir şekilde damlatılarak su (3 mL) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve etil asetat (50 mL) ile seyreltilmiştir. Solüsyon, sırasıyla su (15 mL) ve tuzlu su (15 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.38 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

10

Tablo 12, Ara Ürün 58'e yönelik açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

Tablo 12.

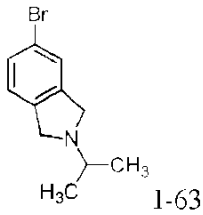
Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ H NMR
I-59		5-Bromo-2-izobütilizoindolin	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 4.14 (q, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.87 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
I-60		5-Bromo-2-(siklopropilmetil)izoindoline	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 4H), 2.87 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.19-1.10 (m, 1H), 0.53-0.47 (m, 2H), 0.26-0.20 (m, 2H).
I-61		5-Bromo-2-(2,2,2-	(400Hz, CDCl ₃)δ7.49-7.45

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ HNMR
		trifluoroetil)izoindolin	(m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.13-4.25 (m, 4H), 3.36(q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H).
I-62		5-bromo-2-(siklopentilmetil)izoindolin	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.69 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.28-1.09 (m, 2H).

Ara ürün 63

5-Bromo-2-izopropilizoindolin

5



- 100-mL yuvarlak tabanlı bir balona *N,N*-dimetilformamid (50 mL) içinde bir 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-izoindol hidroklorid (2.00 g, 8.53 mmol) solüsyonu yerleştirilmiştir.
- 10 Sodyum hidrit (0.85g, mineral yağı içinde %60, 21 mmol) dikkatli bir şekilde eklenmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 20°C'de 45 dakika karıştırılmıştır. Aynı sıcaklıkta damlatılarak 2-iyodopropan (2.17 g, 12.8 mmol) eklenmiştir akabinde ortaya çıkan solüsyon bir yağ banyosunda 50°C'de 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon ambiyant sıcaklığa soğutulmuştur akabinde dikkatli bir şekilde su (80 mL) eklenerek
- 15 söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, (3 x 40 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, sırasıyla su (50 mL) ve tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz

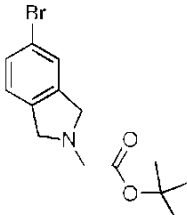
sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan: $C_{11}H_{15}BrN$ $[M+H]^+$: 240, bulunan: 240; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.32 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

5

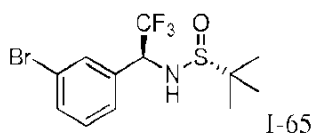
Tablo 13, uygun alkilleştirme ajanı kullanılarak Ara Ürün 63'e yönelik açıklanan ile benzer prosedürler kullanılarak hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar. Bazı durumlardan genel prosedür, alternatif olarak solvent olarak TEA veya NaH bazı ve DCM veya DMF'nin 1.0-2.5 eşdeğerlerini kullanmak üzere modifiye edilmiştir.

10

Tablo 13.

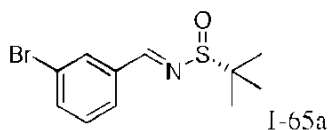
Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[M+H]^+$
I-64		<i>tert</i> -Bütil bromoizindolin-2- il)asetat	2-(5- Hesaplanan 312, 314 (1:1), bulunan 312, 314 (1:1)

Ara ürün 65

15 **(*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid**

Adım 1: (*R,E*)-*N*-(3-Bromobenziliden)-2-metilpropan-2-sülfinamid

20



THF (50 mL) içinde bir 3-bromobenzaldehyd (2.00 g, 10.8 mmol) ve (*S*)-2-metilpropan-

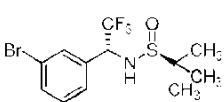
2-sülfinamid (2.90 g, 21.6 mmol) süspansiyonuna titanyum etoksit (3.10 g, 10.8 mmol) eklenmiştir. Karışım 5 saat boyunca reflükse ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur ve su (30 mL) eklenerek söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım filtrelenebilir ve filtrat, EtOAc (30 mL x 2) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (30 mL x 2) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenebilir ve (R,E)-N-(3-bromobenziliden)-2-metilpropan-2-sülfinamid sağlamak üzere silika jel (petrol eter: EtOAc = 40:1 to 10:1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı vermek üzere konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan. for C₁₁H₁₅BrNOS [M+H]⁺: 288, bulunan: 288. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H).

Adım 2: (R)-N-((S)-1-(3-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid

THF (15 mL) içinde bir (R,E)-N-(3-bromobenziliden)-2-metilpropan-2-sülfinamid (150 mg, 0.520 mmol) ve TBAF (210 mg, 1 mmol) süspansiyonuna -55°C'de damlatılarak TMSCF₃ (0.84 mL, 1.7 mmol) eklenmiştir ve ortaya çıkan karışım 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, NH₄Cl eklenerek söndürülmüştür ve EtOAc (15 x 2) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (15 mL x 2) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenebilir ve (R)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid sağlamak üzere Hazırlayıcı TLC (silika jel, petrol eter : EtOAc =10:1) ile saflaştırılan bir kalıntıyı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan. for C₁₂H₁₆BrF₃NOS [M+H]⁺: 358, bulunan 358.

Tablo 14, Ara Ürün 65'e yönelik açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar. Bazı durumlarda (R)-2-metilpropan-2-sülfinamid, alternatif diastereomeri sağlamak üzere kullanılmıştır.

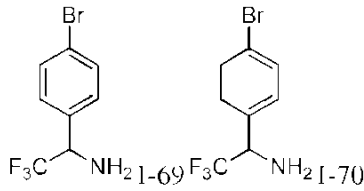
Tablo 14.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-66		(S)-N-((R)-1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid	Hesaplanan 358, bulunan 358

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-67		(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid	Hesaplanan 358, bulunan 358
I-68		(<i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid	Hesaplanan 358, bulunan 358

Ara Ürünler 69 ve 70

5 (*R* veya *S*)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanamin ve (*R* veya *S*)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanamin



- Oda sıcaklığında toluen (14 mL) içinde bir 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanon (1.00 g, 3.95 mmol) solüsyonuna damlatılarak THF (4.35 mL, 4.35 mmol) içinde bir lityum bis(trimetilsilil)amid solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon 15 dakika oda sıcaklığında karıştırılmıştır, akabinde BH₃·THF (7.90 mL, 7.90 mmol) eklenmiştir ve 20 dakika daha karıştırılmıştır. Reaksiyon 0°C'ye soğutulmuştur ve dikkatli bir şekilde aköz sodyum hidroksit (2.0 M; 5.93 mL, 11.9 mmol) ile yaklaşık olarak 5 dakika söndürülmüştür.
- Ortaya çıkan karışım oda sıcaklığında 90 dakika karıştırılmıştır ve akabinde katmanlar ayrılmıştır. Organik katman NaOH (1 N) ile yıkanmıştır, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve rasemik 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanamin sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ayrı enantiyomerler, iki enantiyomeri sağlamak üzere aşağıdaki koşullar kullanılarak hazırlayıcı kiral SFC ile ayrılmıştır:

20

Kullanılan Kolon: Chiralpak AZ-H, 21 x 250 mm

UV Dalga Boyu: 220 nm

Akış hızı: 70 mL/dakika

Modifiy Edici: MeOH (%7)

Pik A (I-69): (*R* veya *S*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanamin; LRMS (ESI) hesaplanan $C_8H_8BrF_3N$ $[M+H]^+$: 254, 256 (1:1), bulunan: 254, 256 (1:1).

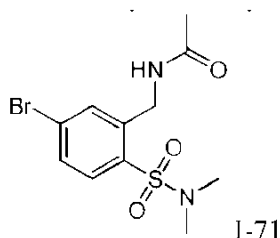
Pik B (I-70): (*S* veya *R*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanamin; LRMS (ESI) hesaplanan $C_8H_8BrF_3N$ $[M+H]^+$: 254, 256 (1:1); bulunan: 254, 256 (1:1).

5

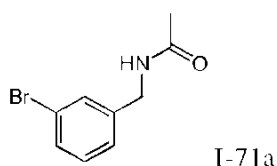
Ara ürün 71

***N*-5-Bromo-2-(*N,N*-dimetilsülfamol)benzil)asetamid**

10



Adım 1: *N*-(3-Bromobenzil)asetamid



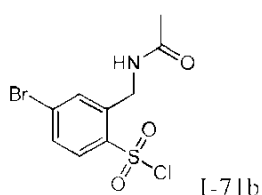
15

DCM (100 mL) içinde bir (3-bromofenil)metanamin (5.4 g, 29 mmol), AcCl (2.7 g, 29 mmol) ve Et_3N (5.9 g, 58 mmol) karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır, akabinde su (20 mL) ile söndürülmüştür ve DCM (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Hekzan/EtOAc'den (10/1, 55 mL) yeniden kristalize edilmiştir. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.40-7.36 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.01 (br s, 1H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H).

20

Adım 2: 2-(Asetamidometil)-4-bromobenzen-1-sülfonil klorid

25



CISO₃H (1.64 g, 14 mmol) içinde bir *N*-(3-bromobenzil)asetamid (0.45 g, 2.0 mmol) karışımı 2 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı dikkatli bir şekilde su (20 mL) eklenerek söndürülmüştür ve akabinde DCM (20 mL x 3) ile özütlenmiştir.

5 Kombine edilen organik katmanlar *vakum ile* konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan kalıntı, bir sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan, filtrasyondan sonra başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM/Hex (1/25, 100 mL) ile tritüre edilmiştir.

Adım 3: *N*-(5-Bromo-2-(*N,N*-dimetilsülfamoil)benzil)asetamid

10

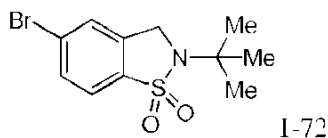
DCM (1 mL) içinde bir 2-(asetamidometil)-4-bromobenzen-1-sülfonil klorid (100 mg, 0.3 mmol) solüsyonuna dimetilamin hidroklorid (50 mg, 0.6 mmol) ve piridin (0.13 g, 1.5 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır, akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı DCM (20 mL) ile seyreltilmiştir. DCM solüsyonu, H₂O (2 x 20 mL) ve tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere hazırlayıcı TLC ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.81 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 1.97 (s, 3H).

20

Ara ürün 72

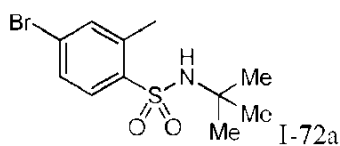
5-Bromo-2-(*tert*-bütil)-2,3-dihidrobenzo[*d*]izotiyazol 1,1-dioksit

25



Adım 1: 4-Bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2-metilbenzensülfonamid

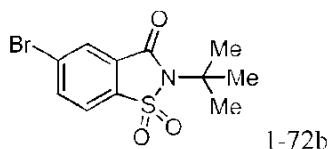
30



CH₂Cl₂ (15 mL) içinde bir 4-bromo-2-metilbenzen-1-sülfonil klorid (2.0 g, 7.4 mmol) solüsyonuna 0°C'de CH₂Cl₂ (30 mL) içinde bir 2-metilpropan-2-amin (0.65 g, 8.9 mmol) ve trietilamin (0.90 g, 8.9 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 2 saat 0°C'de karıştırılmıştır ve akabinde 16 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, HCl (0.1 M, 15 mL) ve doymuş aköz NaHCO₃ (15 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

10

Adım 2: 5-Bromo-2-(*tert*-bütil)benzo[d]izotiyazol-3(2*H*)-on 1,1-dioksit



Asetonitril (50 mL) içinde bir H₅IO₆ (5.9 g, 26 mmol) karışımı 1 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır, akabinde CrO₃ (33 mg, 0.33 mmol) akabinde asetik anhidrit (2.7 g, 26 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 0°C'ye soğutulmuştur ve buna 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2-metilbenzensülfonamid (1.0 g, 3.3 mmol) eklenmiştir. 15 dakika 0°C'de karıştırıldıktan sonra reaksiyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 16 saat boyunca karıştırılmıştır. Solvent, *vakum ile* uzaklaştırılmıştır ve kalıntı, EtOAc (100 mL) ile özütlenmiştir. Etil asetat solüsyonu, doymuş aköz NaHCO₃ (40 mL) ve tuzlu su ile yıkanmıştır ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur. Filtrasyon ve *vakum ile* konsantrasyondan sonra kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel (petrol eter/EtOAc = 20:1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82-8.14 (m, 3H), 1.66 (s, 9H).

25

Adım 3: 5-Bromo-2-(*tert*-bütil)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit

THF (4 mL) içinde bir 5-bromo-2-(*tert*-bütil)benzo[d]izotiyazol-3(2*H*)-on 1,1-dioksit (0.20 g, 0.63 mmol) solüsyonuna BH₃.Me₂S (240 mg, 3.00 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 16 saat reflükse tabi tutulmuştur. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra reaksiyon, HCl (2.0 M, 15 mL) ile söndürülmüştür, akabinde EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen ekstraktlar, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde

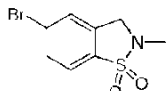
30

kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere hazırlayıcı TLC ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83-7.56 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

- 5 Alternatif olarak Adım 3, karbonil indirgenmesini (Ara Ürün 72, Adım 2'ye yönelik açıklandığı üzere) etkilemek üzere indirgeyici ajan olarak $\text{BH}_3\text{-THF}$ kompleksi kullanılarak (ve $\sim 75^\circ\text{C}$ 'ye ısıtılarak) gerçekleştirilebilir.

10 Tablo 15, Ara Ürün 72'ye yönelik açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

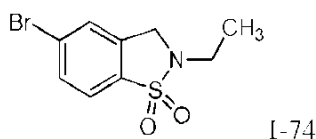
Tablo 15.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	^1H NMR
I-73		5-bromo-2-metil-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit	(CDCl_3 , 400MHz): δ 7.63-7.60 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).

Ara ürün 74

15

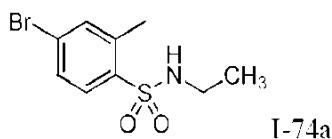
5-Bromo-2-etil-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit



20

Adım 1: 4-Brom

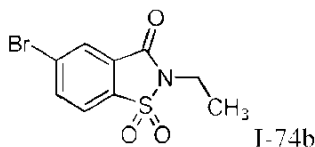
o-N-etil-2-metilbensensülfonamid



100-mL 3 boyunlu yuvarlak tabanlı bir balona diklorometan (30 mL), etanamin (700 mg, 15.5 mmol) ve DIPEA (4.32 g, 29.1 mmol) içinde bir 4-bromo-2-metilbenzen-1-sülfonil klorid (3.0 g, 9.7 mmol) solüsyonu yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 25°C'de 0.5 saat karıştırılmıştır. Karışım, su (10 mL) ile yıkanmıştır, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel (5:1 petrol eter/etil asetat) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47-7.51 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.99-3.06 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H).

10

Adım 2: 5-Bromo-2-etilbenzo[d]izotiyazol-3(2H)-on 1,1-dioksit



15 1,2-dikloroetan (10 mL) içinde bir 4-bromo-*N*-etil-2-metilbenzen-1-sülfonamid (1.00 g, 3.59 mmol) solüsyonuna iyodobenzen diasetat (3.50 g, 10.9 mmol) ve I₂ (900 mg, 3.54 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 60°C'de 16 saat karıştırılmıştır. Karışım, su (100 mL) ve aköz sodyum sülfat (100 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere 5:1 petrol eter/etil asetat ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.70-7.79 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 3.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

20

Adım 3: 5-Bromo-2-etil-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit

25

Tetrahidrofuran (5 mL) içinde bir 5-bromo-2-etilbenzo[d]izotiyazol-3(2H)-on 1,1-dioksit (80 mg, 0.28 mmol) solüsyonuna BH₃-S(Me)₂ (THF içinde 2.0 M, 0.70 mL, 1.4 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 70°C'de 4 saat karıştırılmıştır ve akabinde buzlu su (30 mL) eklenerek söndürülmüştür. Karışım akabinde etil asetat (3 x 30 mL) ile 30 özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve ham 5-bromo-2-etil-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan

$C_9H_{11}BrNO_2S$ $[M+H]^+$: 276, bulunan 276. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.77 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.21-3.41 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Tablo 16'da açıklanan ara ürünler, Ara Ürün 74'e yönelik açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır.

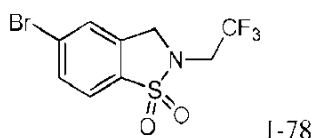
Tablo 16.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[M+H]^+$
I-75		5-bromo-2-izobütil-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol dioksit	Hesaplanan 1,1-304, bulunan 304
I-76		5-bromo-2-(siklopropilmetil)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol dioksit	Hesaplanan 1,1-302, bulunan 302
I-77		5-bromo-2-(siklopentilmetil)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol dioksit	Hesaplanan 1,1-330, bulunan 330

Ara ürün 78

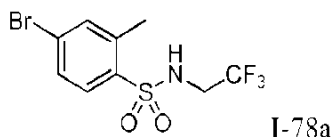
10

5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit



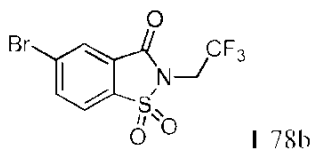
15

Adım 1: 4-Bromo-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzensülfonamid



4-bromo-2-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzensülfonamid oluşumu, I-74a'nın yapılmasına yönelik prosesin Adım 1'inde açıklanan ile benzer bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

5 **Adım 2: 5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[d]izotiyazol-3(2H)-on 1,1-dioksit**



- 10 Asetonitril (5 mL) içinde bir periyodik asit (1.12 g, 4.91 mmol), 4-bromo-2-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzensülfonamid (163 mg, 0.491 mmol), krom trioksit (9.8 mg, 0.098 mmol) karışımı, 2 saa boyunca 83°C'de reflükse ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı, asetonitrili uzaklaştırmak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Akabinde su eklenmiştir ve karışım, EtOAc (x 3) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, doymuş
- 15 aköz NaHCO₃, akabinde aköz Na₂S₂O₃ ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği vermek üzere silika jel kromatografisi (%5-15 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz): δ 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H).

20

Adım 3: 5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobzeno[d]izotiyazol 1,1-dioksit

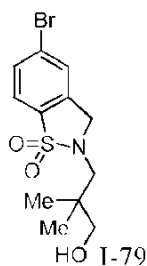
- THF (10 mL) içinde bir 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[d]izotiyazol-3(2H)-on 1,1-dioksit(515 mg, 1.50 mmol) karışımına BH₃·THF (1.0 M, 15.0 mL, 15.0 mmol)
- 25 eklenmiştir ve reaksiyon bir gece boyunca 75°C'de kapatılmış tüpte ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur ve buzlu su ve DCM karışımına reaksiyonun dikkatli bir şekilde eklenmesiyle söndürülmüştür. Ortaya çıkan bifazik karışım 2 saat karıştırılmıştır, akabinde DCM (x 3) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile*
- 30 konsantre edilmiştir. Kalıntı, istenen saf olmayan ürünü sağlamak üzere silika jel kromatografisi (EtOAc/Hekzan: %5-30) ile saflaştırılmıştır. Ürün, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel kromatografisi (EtOAc/Hekzan: %0-20) ile saflaştırılmıştır. ¹H

NMR (CDCl₃, 600MHz): δ 7.69 (br s, 2H), 7.58 (br s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (q, J = 9.0 Hz, 2H).

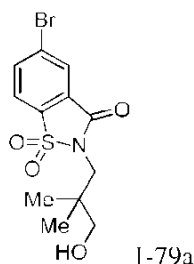
Ara ürün 79

5

5-Bromo-2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropil)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit



10 Adım 1: 5-Bromo-2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropil)benzo[d]izotiyazol-3(2H)-on 1,1-dioksit



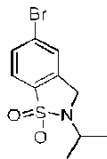
- 15 *N*-metil-2-pirrolidon (3 mL) was added 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol (0.19 g, 1.2 mmol) içinde karıştırılmış bir 5-bromo-2,3-dihidro-1,2-benzotiyazol-1,1,3-trion (0.10 g, 0.38 mmol,) solüsyonuna 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol (0.19 g, 1.2 mmol) akabinde sezyum karbonat (0.37 g, 1.1 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 130°C'de 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon ambiyant sıcaklığa soğutulmuştur ve su
- 20 (10 mL) eklenerek söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, etil asetat (2 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere 1:1 etil asetat/petrol eter ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₂H₁₅BrNO₄S [M+H]⁺: 348, 350
- 25 (1:1), bulunan: 348, 350 (1:1).

Adım 2: 5-Bromo-2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropil)-2,3-dihidro-1,2-benzotiyazol-1,1-dion

Tetrahidrofuran (5.0 mL) içinde karıştırılmış bir 5-Bromo-2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropil)benzo[d]izotiyazol-3(2H)-on 1,1-dioksit (0.20 g, 0.57 mmol) solüsyonuna bir boran dimetilsülfid (1.40 mL, tetrahidrofuran içinde 2.0 M, 2.8 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 75°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, dikkatli bir şekilde su/buz (10 mL) eklenerek söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, etil asetat (2 x 30 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere 1:1 etil asetat/petrol eter ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{12}H_{17}BrNO_3S$ $[M+H]^+$: 334, 336 (1:1), bulunan 334, 336 (1:1).

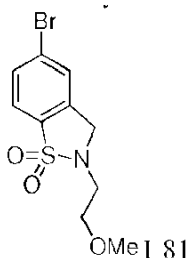
Tablo 17, Ara Ürün 79'a yönelik yukarıda açıklanan ile benzer prosedürler kullanılarak hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

Tablo 17.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS + $[M+H]^+$
I-80		5-bromo-2-izopropil-2,3-dihidrobzeno[d]izotiyazol 1,1-dioksit	Hesaplanan 290, bulunan 290

20 Ara Ürün 81

5-Bromo-2-(2-metoksietil)-2,3-dihidrobzeno[d]izotiyazol 1,1-dioksit



N,N-dimetilformamid (5 mL) içinde karıştırılmış bir 5-bromo-2,3-dihidro-1,2-benzotiyazol-1,1-dion (0.20 g, 0.81 mmol) solüsyonuna 1-bromo-2-metoksietan (0.13 g, 0.96 mmol) ve sezyum karbonat (0.39 g, 1.2 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 50°C'de 4 saat karıştırılmıştır, akabinde su (20 mL) ile söndürülmüştür. Karışım, etil asetat (2x30 mL) ile özütlenmiştir, organik katmanlar kombine edilmiştir, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter /etil asetat (1/1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{10}H_{12}BrNO_3S$ $[M+H]^+$: 306, bulunan 306.

Tablo 18, uygun benzotiyazol veya bromoizindolinon ve alkilleştirme ajanı ile başlanarak Ara Ürün 81'e yönelik açıklanan ile benzer prosedürler kullanılarak hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar. Bazı durumlardan genel prosedür, alternatif olarak 1.0-1.5 eşdeğerler $CsCO_3$ veya NaH kullanmak üzere modifiye edilmiştir.

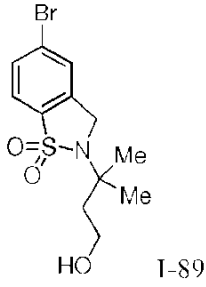
Tablo 18.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[M+H]^+$
I-82		5-bromo-2-(2-hidroksietil)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazo I dioksit	Hesaplanan 1,1- 292, bulunan 292
I-83		(<i>R</i> veya <i>S</i>) 5-Bromo-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit (CO_2 içinde AD-H, %85 MeOH kullanılarak SFC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 2.34 dakika)	Hesaplanan 1,1- 345, bulunan 345
I-84		(<i>R</i> veya <i>S</i>) 5-Bromo-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit (CO_2 içinde AD-H, %85	Hesaplanan 1,1- 345, bulunan 345

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-85		MeOH kullanılarak SFC ile Pik B'den türetilen, Tr = 2.74 dakika) (<i>R</i> veya <i>S</i>) 5-Bromo-2,3-dimetil- 2,3-dihidrobenzo[<i>d</i>]izotiyazol 1,1- Hesaplanan dioksit (ACN içinde ASH, %40 277, bulunan MeOH kullanılarak SFC ile Pik 277 A'dan türetilen, Tr = 1.77 dakika)	
I-86		(<i>R</i> veya <i>S</i>) 5-Bromo-2,3-dimetil- 2,3-dihidrobenzo[<i>d</i>]izotiyazol 1,1- Hesaplanan dioksit (ACN içinde ASH, %40 277, bulunan MeOH kullanılarak SFC ile Pik 277 B'den türetilen, Tr = 2.16 dakika)	
I-87		<i>tert</i> -Bütil 2-(5-bromo-1,1- dioksidobenzo[<i>d</i>]izotiyazo 1-2(3 <i>H</i>)- il)asetat	Hesaplanan 362, 364 (1:1), bulunan 362, 364 (1:1)
I-88		5-Bromo-2-(propan-2-il)-2,3- dihidro-1 <i>H</i> -izoindol-1-on	Hesaplanan 254, 256 (1:1), bulunan 254, 256(1:1)

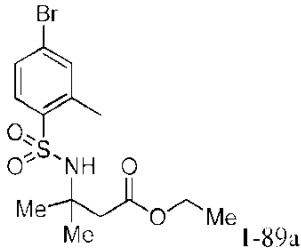
Ara Ürün 89

5-Bromo-2-(4-hidroksi-2-metilbütan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[*d*]izotiyazol 1,1-dioksit



Adım 1: Etil 3-(4-bromo-2-metilfenilsülfonamido)-3-metilbütanoat

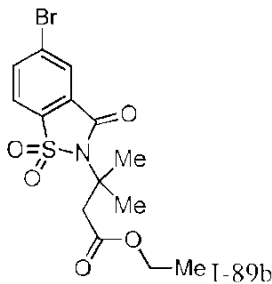
5



10 Diklorometan (40 mL) içinde bir 4-bromo-2-metilbenzen-1-sülfonil kloride (2.00 g, 7.42 mmol) etil 3-amino-3-metilbütanoat hidroklorid (1.62 g, 8.92 mmol) ve trietilamin (1.88 g, 18.6 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, ambiyant sıcaklıkta 4 saat karıştırılmıştır, akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel kolon kromatografisi (etil asetat/ petrol eter: 1/1) ile saflaştırılmıştır.

15

Adım 2: Etil 3-(5-bromo-1,1-dioksido-3-oksobenzo[d]izotiyazol-2(3H)-il)-3-metilbütanoat



20

Asetonitril (100 mL) içinde etil 3-(4-bromo-2-metilfenilsülfonamido)-3-metilbütanoata

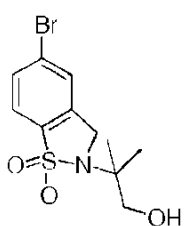
(0.50 g, 1.3 mmol) periyodik asit (2.40 g, 10.5 mmol) ve krom trioksit (26 mg, 0.26 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, ambiyant sıcaklıkta 4 saat karıştırılmıştır. Katılar, filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır ve filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter/etil asetat (1/1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Adım 3: 5-Bromo-2-(4-hidroksi-2-metilbütan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit

Tetrahidrofuran (5 mL) içinde 3-(5-bromo-1,1-dioksido-3-oksobenzo[d]izotiyazol-2(3*H*)-il)-3-metilbütanoata (0.20 g, 0.51 mmol) boran-metil sülfid kompleksi (0.25 mL, tetrahidrofuran içinde 10 M, 2.50 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 50°C'de 16 saat karıştırılmıştır ve dikkatli bir şekilde buzlu su (10 mL) eklenerek söndürülmüştür. Karışım, etil asetat (3 x 30 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel kolon kromatografisi (etil asetat/ petrol eter: 1/1) ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₂H₁₇BrNO₃S [*M* + *H*]⁺: 334, 336 (1:1), bulunan: 334, 336 (1:1).

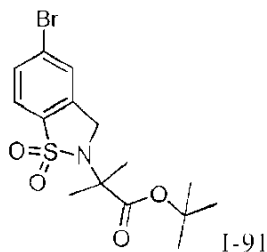
Tablo 19, Ara Ürün 89'a yönelik açıklanan ile benzer prosedürler kullanılarak hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

Tablo 19.

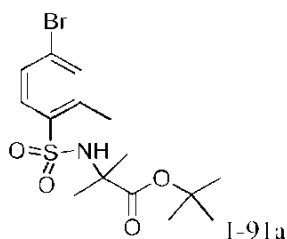
Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ H NMR
I-90		5-bromo-2-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazo 1,1-dioksit	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7.70-7.65 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.50 (s, 6H).

Ara Ürün 91

***tert*-Bütil 2-(5-bromo-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol-2(3*H*)-il)-2-metilpropanoat**

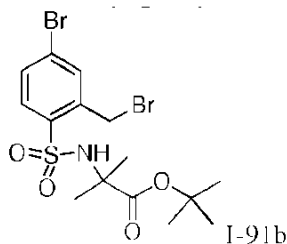


5 Adım 1 : *tert*-Bütil 2-(4-bromo-2-metilfenilsülfonamido)-2-metilpropanoat



100 mL yuvarlak tabanlı bir balona diklorometan (40 mL) içinde 4-bromo-2-
 10 metilbenzen-1-sülfonil klorid (4.00 g, 14.8 mmol), *tert*-bütil 2-amino-2-metilpropanoat
 hidroklorid (3.47 g, 17.8 mmol) ve trietilamin (3.74 g, 37.0 mmol) eklenmiştir. Ortaya
 çıkan solüsyon, ambiyant sıcaklıkta 4 saat karıştırılmıştır. Karışım, *vakum ile* konsantre
 edilmiştir ve kalıntı, *tert*-bütil 2-(4-bromo-2-metilfenilsülfonamido)-2-metilpropanoat
 sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (1:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde
 15 saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₅H₂₃BrNO₄S [M + H]⁺: 392, 394 (1:1),
 bulunan 392, 394 (1:1).

Adım 2: *tert*-Bütil 2-(4-bromo-2-(bromometil)fenilsülfonamido)-2-metilpropanoat



20

250 mL bir yuvarlak tabanlı balona karbontetraklorid (100 mL) içinde *tert*-bütil 2-(4-
 bromo-2-metilfenilsülfonamido)-2-metilpropanoat (3.00 g, 7.68 mmol), *N*-

bromosüksinimide (2.04 g, 11.4 mmol) yerleştirilmiştir ve benzoil peroksit (0.19 g, 0.76 mmol) 80°C'de eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 80°C'de 24 saat karıştırılmıştır. Ortaya çıkan solüsyon *vakum ile* konsantre edilmiştir ve su (30 mL) *eklenmiştir*. Karışım, etil asetat (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katman, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, bir sonraki adıma tekrar saflaştırılabadan taşınan başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{15}H_{22}Br_2NO_4S$ $[M + H]^+$: 470, 472 (1:1), bulunan 470, 472 (1:1).

10 **Adım 3: tert-Bütil 2-(5-bromo-1,1-dioksido benzo[d]izotiyazol-2(3H)-il)-2-metilpropanoat**

250 mL yuvarlak tabanlı balona asetonitril/su (5:1, 30 mL) içinde *tert*-bütil 2-(4-bromo-2-(bromometil)fenilsülfonamido)-2-metilpropanoat (3.10 g, 6.35 mmol) ve sodyum bikarbonat (1.07g, 12.7 mmol) yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 75°C'de 3 saat karıştırılmıştır ve akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir. Su (30 mL) eklenmiştir ve etil asetat (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katman, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, *tert*-bütil 2-(5-bromo-1,1-dioksido benzo[d]izotiyazol-2(3H)-il)-2-metilpropanoat vermek üzere etil asetat/petrol eter (1:3) ile ayrıştırılarak silika üzründe saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{15}H_{21}BrNO_4S$ $[M + H]^+$: 390, 392 (1:1), bulunan 390, 392 (1:1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.38 (s, 9H).

25 Tablo 20, uygun amin kullanılarak Ara Ürün 91 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

Tablo 20.

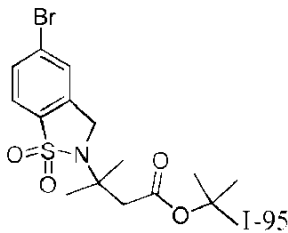
Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[M+H]^+$ / 1H NMR
I-92		5-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit	Hesaplanan 332, 334 (1:1), bulunan 332, 334 (1:1)

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺ / ¹ H NMR
I-93		5-bromo-2-(4-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-2,3-dihidrobenzo[<i>d</i>]izotiyazol 1,1-dioksit	Hesaplanan 346, 348 (1:1), bulunan 346, 348 (1:1)
I-94		5-bromo-2-(4,4-difluoro-1-metilsiklohekzil)-2,3-dihidrobenzo[<i>d</i>]izotiyazol 1,1-dioksit	(300 MHz, CDCl ₃) δ7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.31-2.11 (m, 2H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.51 (s, 3H).

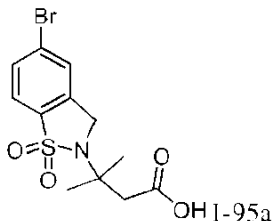
Ara Ürün 95

***tert*-Bütil 3-(5-bromo-1,1-dioksido benzo[*d*]izotiyazol-2(3*H*)-il)-3-metilbütanoat**

5



Adım 1: 3-(5-Bromo-1,1-dioksido benzo[*d*]izotiyazol-2(3*H*)-il)-3-metilbütanoik asit



20 mL yuvarlak tabanlı balona 5-bromo-2-(4-hidroksi-2-metilbütan-2-il)-2,3-
 5 dihidrobenzo[d]izo-tiyazol-1,1-dioksit (I-89; 0.35 g, 1.05 mmol) ve diklorometan (2 mL)
 yerleştirilmiştir. Jones reaktifi (0.60 mL, 1.57 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon -5°C'de 10
 dakika boyunca karıştırılmıştır. Su (50 mL) eklenmiştir ve karışım, etil asetat (2 x 50
 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, (2 x 30 mL) ve tuzlu su (2 x 30
 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir.
 10 Filtrat *vakum* ile konsantre edilmiştir ve kalıntı, 3-(5-bromo-1,1-
 dioksidobenzo[d]izotiyazol-2(3*H*)-il)-3-metilbütanoik asit sağlamak üzere petrol eter /etil
 asetat (1/3) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan
 $C_{12}H_{15}BrNO_4S$ $[M + H]^+$: 348, 350 (1:1), bulunan 348, 350 (1:1).

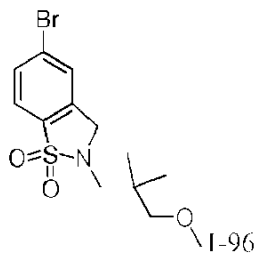
15 **Adım 2: tert-Bütil 3-(5-bromo-1,1-dioksidobenzo[d]izotiyazol-2(3*H*)-il)-3-metilbütanoat**

10 mL yuvarlak tabanlı balona 3-(5-bromo-1,1-dioksidobenzo[d]izotiyazol-2(3*H*)-il)-3-
 metilbütanoik asit (0.28 g, 0.80 mmol), *tert*-bütil 2,2,2-trikloroacetimidate (8.79 g, 40.2
 20 mmol) ve diklorometan (2 mL) yerleştirilmiştir. Karışım, ambiyant sıcaklıkta 72 saat
 karıştırılmıştır ve akabinde su (10 mL) ile söndürülmüştür. Karışım, etil asetat (2 x 50
 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, (2 x 30 mL) ve tuzlu su (2 x 30
 mL) ile yıkanmıştır, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat
vakum ile konsantre edilmiştir ve kalıntı, *tert*-bütil 3-(5-bromo-1,1-
 25 dioksidobenzo[d]izotiyazol-2(3*H*)-il)-3-metilbütanoat sağlamak üzere petrol eter /etil
 asetat (1/3) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan
 $C_{16}H_{23}BrNO_4S$ $[M + H]^+$: 404, 406 (1:1), bulunan 404, 406 (1:1).

Ara Ürün 96

30

5-Bromo-2-(3-metoksi-2,2-dimetilpropil)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit



100 mL bir yuvarlak tabanlı balonda 5-bromo-2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropil)-2,3-
 5 dihidro-1,2-benzotiyazol-1,1-dion (I-79; 0.14 g, 0.42 mmol), ambiyant sıcaklıkta DCM
 (40 mL) ve trimetiloksonyum tetrafluoroborat (0.25 g, 1.7 mmol) ile kombine edilmiştir.
 Ortaya çıkan karışım, 16 saat karıştırılmıştır, akabinde su (30 mL) ile söndürülmüştür.
 Ortaya çıkan karışım, EtOAc (3 x 30 mL) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik
 katmanlar *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere
 10 EtOAc/petrol eter (1:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI)
 hesaplanan $C_{13}H_{19}BrNO_3S$ $[M+H]^+$: 348, 350 (1:1), bulunan 348, 350 (1:1).

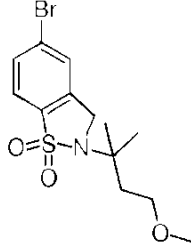
Tablo 21, Ara Ürün 96'ya yönelik açıklanan ile benzer prosedürler kullanılarak
 hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

15

Tablo 21.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[M+H]^+$
I-97		5-bromo-2-(1-metoksi-2-metilpropan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazo-1,1-dioksit (I-90'dan)	Hesaplanan 334, 336 (1:1), bulunan 334, 336(1:1)
I-98		5-bromo-2-(4-metoksi-2-metilbütan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazo-1,1-dioksit (I-89'dan)	Hesaplanan 348, 350 (1:1), bulunan 348, 350 (1:1)

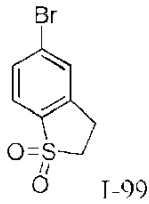
Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
-------------	------	-------------	-------------------------



Ara Ürün 99

5-Bromo-2,3-dihydrobenzo[b]tiyohene 1,1-dioksit

5

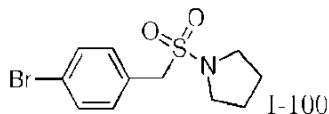


0°C'de etanol (14 mL) içinde bir 5-bromo-benzo[b]tiyofen 1,1-dioksit (1.00 g, 4.08 mmol) solüsyonuna sodyum borohidrit (193 mg, 5.10 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde 0°C'de soğutulmuştur ve HCl (1 N) ile söndürülmüştür. Karışım, etil asetat (25 mL) ile seyreltilmiştir, katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman, etil asetat (3 x 25 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği vermek üzere silika jel (Hekzan/EtOAc: 5:1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 2H).

Ara Ürün 100

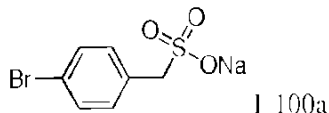
20

1-((4-Bromobenzil)sülfonil)pirrolidin



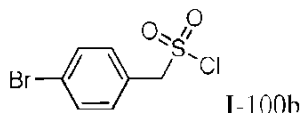
Adım 1: Sodyum (4-bromofenil)metansülfonat

5



EtOH (500 mL) içinde bir kaynayan 1-bromo-4-(bromometil)benzen(200 g, 0.8 mol) solüsyonuna 60 dakika üzerinde H₂O (500 mL) içinde bir sodyum sülfat (101 g, 0.80 mol) solüsyonu eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 2 saat boyunca reflükste karıştırılmıştır, akabinde karışım 0°C'ye soğutulmuştur. Karışım filtrelenmiştir ve katı, EtOH ile yıkanmıştır ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 7.50 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.05 (s, 2H).

15 Adım 2: (4-Bromofenil)metansülfonil klorid



-10°C'de DMF (650 mL) içinde iyi karıştırılan bir sodyum (4-bromofenil)metansülfonat(167 g, 0.611 mol) süspansiyonuna damlatılarak tiyonil diklorid (162 mL, 2.23 mol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon solüsyonu 2 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır akabinde iyice karıştırılarak buzun içine dökülmüştür. Karışım filtrelenmiştir ve ortaya çıkan katı, EtOAc içinde çözünmüştür akabinde H₂O ve tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve başlıktaki bileşiği vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.87 (s, 2H).

Adım 3: 1-((4-Bromobenzil)sülfonil)pirrolidin

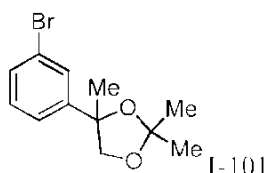
30 -10°C'de DCM (70 mL) ve H₂O (220 mL) içinde karıştırılan bir potasyum karbonat (74.8 g, 0.542 mol) karışımına parçalar halinde pirrolidin (21.2 g, 0.298 mol) eklenmiştir ve

ortaya çıkan karışım 20 dakika karıştırılmıştır. Akabinde damlalararak DCM (400 mL) içinde 4-bromofenil)metansülfonil klorid(73.0 g, 0.271 mol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Organik faz ayrılmıştır, H₂O, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %5 EtOAc/petrol eterden yeniden kristalize edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.20-3.30 (m, 4H), 1.80-1.92 (m, 4H).

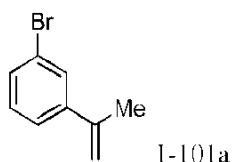
Ara Ürün 101

10

(±) 4-(3-Bromofenil)-2,2,4-trimetil-1,3-dioksolan

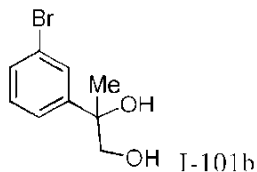


Adım 1: 1-Bromo-3-(prop-1-en-2-il)benzen



THF (500 mL) içinde bir Ph₃PMeBr (21.4 g, 60.0 mmol) süspansiyonuna 0°C'de *t*-BuOK (6.72 g, 60.0 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım 1 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışıma 0°C'de damlatılarak 1-(4-bromofenil)etanon (10.0 g, 50.0 mmol) eklenmiştir, akabinde 24 saat karıştırılmıştır. H₂O (300 mL) eklenmiştir ve karışım, EtOAc (300 mL x 2) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (300 mL) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, 1-bromo-4-(prop-1-en-2-il)benzen sağlamak üzere silika jel (Hekzan/EtOAc: 20: 1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

Adım 2: 2-(3-Bromofenil)propan-1,2-diol



0°C'de bir 1-Bromo-3-(prop-1-en-2-il)benzen(10.0 g, 50.7 mmol) solüsyonuna t-BuOH
 5 (300 mL) ve H₂O (300 mL) içinde bir K₂O₅O₄·2H₂O (930 mg, 2.50 mmol),
 K₃Fe(CN)₆ (83.0 g, 230 mmol) ve K₂CO₃ (21.0 g, 150 mmol) karışımı eklenmiştir.
 Reaksiyon, aköz doymuş Na₂S₂O₃ (200 mL) eklenerek söndürülmüştür ve EtOAc (500
 mL) ile özütlenmiştir. Organik katman, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde
 10 kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlıktaki bileşiğin rasematını sağlamak üzere *vakum*
ile konsantre edilmiştir.

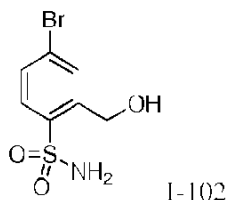
Adım 3: 4-(3-Bromofenil)-2,2,4-trimetil-1,3-dioksolan

Toluen (100 mL) içinde bir 2-(4-bromofenil)propan-1,2-diol (6.0 g, 26 mmol), 2,2-
 15 dimetoksiopropan (6 mL) ve TsOH (1.1 g, 6.5 mmol) süspansyonu oda sıcaklığında bir
 gece boyunca karıştırılmıştır. Karışım, H₂O ile söndürülmüştür ve EtOAc ile
 özütlenmiştir. Organik katman, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur
 ve başlıktaki bileşiğin rasematını sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H
 NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.56 (s, 1H), 7.56-7.20 (m, 3H), 4.08-4.06 (m, 2H), 1.59-
 20 1.39 (m, 6H), 1.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

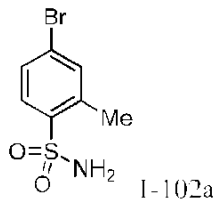
Ara Ürün 102

4-Bromo-2-(hidroksimetil)benzensülfonamid

25

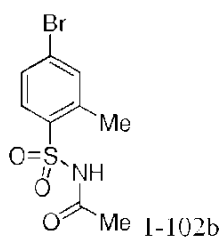


Adım 1: 4-Bromo-2-metilbenzensülfonamid



Klorosülfonik asit (63.0 g, 540 mmol) yavaş bir şekilde CHCl_3 (100 mL) içinde bir 1-bromo-3-metilbenzen (10 g, 58 mmol) soğuk solüsyonuna (0°C) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 0°C 'de 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, dikkatli bir şekilde buzlu su (400 mL) içine dökülmüştür ve EtOAc (500 mL) ile özütlenmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik katman, tuzlu su ile yıkanmıştır, NaSO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, THF (100 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C 'ye soğutulmuştur, akabinde solüsyona $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (%25, 150 mL) eklenmiştir. Karışım 4 saat boyunca aynı sıcaklıkta karıştırılmıştır. Reaksiyon, EtOAc (200 mL x 2) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar, (2 x 200 mL) ve tuzlu su (100 mL) ile yıkanmıştır, NaSO_4 üzerinde filtrelenmiştir ve 4-bromo-2-metilbenzensülfonamid sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (br s, 2H), 2.58 (s, 3H).

Adım 2:N-((4-Bromo-2-metilfenil)sülfonil)asetamid



Piridin (70 mL) içinde 4-bromo-2-metilbenzensülfonamid (7.0 g, 28 mmol) solüsyonuna Ac_2O (5.7 g, 56 mmol) akabinde DMAP (1.0 g, 8.4 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır akabinde doymuş aköz NH_4Cl ve H_2O ile söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, EtOAc (200 mL x 2) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Cl (1.0 M, 30 mL) ve tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere EtOAc'den yeniden kristalize edilen bir kalıntı sağlamak üzere *vakum*

ile konsantre edilmiştir. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.26 (br s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

Adım 3: 4-Bromo-2-(hidroksimetil)benzensülfonamid

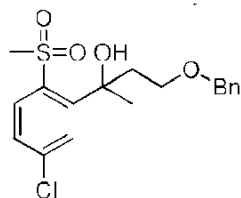
5

Aköz NaOH (1.0 M, 24 mL) içinde bir *N*-((4-bromo-2-metilfenil)sülfonil)asetamid (0.50 g, 1.7 mmol) solüsyonuna KMnO_4 (2.7 g, 17 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 16 saat boyunca karıştırılarak 80°C 'de işlenmiştir. Reaksiyon, aseton ile söndürülmüştür. Ortaya çıkan çözünmez materyal filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır ve filtrat, H_2O ile seyreltilmiştir ve HCl (1.0 M) kullanılarak pH = 3'e asitleştirilmiştir. Karışım, EtOAc (100 mL) ile özütlenmiştir. Organik katman, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve bir sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan 2-(*N*-asetilsülfamoil)-5-bromobenzoik asit vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. THF (5 mL) içinde bir 5-bromo-2-sülfamoilbenzoik asit (0.14 g, 0.53 mmol) solüsyonuna $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (160 mg, 2.10 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 16 saat reflükse tabi tutulmuştur, oda sıcaklığına soğutulmuştur, akabinde dikkatli bir şekilde aköz HCl (2.0 M) ile pH = 3'e söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere hazırlayıcı TLC ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87-7.85 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 5.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

25

Ara Ürün 103

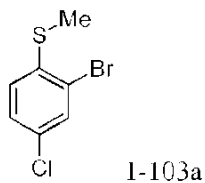
4-(Benziloksi)-2-(5-kloro-2-(metilsülfonil)fenil)bütan-2-ol



I-103

30

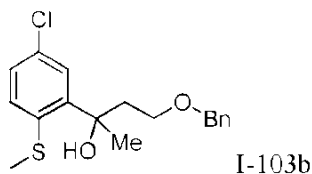
Adım 1: (2-Bromo-4-klorofenil)(metil)sülfan



DMF (20 mL) içinde bir 2-bromo-4-kloro-1-fluorobenzen (2.5 mL, 20 mmol) ve sodyum
 5 tiyometoksit (1.45 g, 20.7 mmol) solüsyonu, 2 saat 100°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon
 karışımı karıştırılarak suya (20 mL) eklenmiştir ve aköz karışım, etil asetat (3 x 50 mL)
 ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, sodyum sülfat üzerinde
 kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği
 10 sağlamak üzere silika jel (Hekzan/EtOAc: 20: 1) üzerinde kolon kromatografisi ile
 saflaştırılmıştır. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.74 (d, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.49
 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.51 (m, 3H).

Adım 2: 4-(Benziloksi)-2-(5-kloro-2-(metiltiyo)fenil)bütan-2-ol

15



Fırında kurutulmuş bir viyal içinde bir zopropilmagnezyum klorid-lityum klorid kompleksi
 (1.0 M, 2.43 mL, 3.16 mmol) THF solüsyonuna damlatılarak 0°C'de argon altında (2-
 20 bromo-4-klorofenil)(metil)sülfan (500 mg, 2.11 mmol; saf magnezyum sülfat pedinden
 geçirilerek kurutulan) eklenmiştir. Buz banyosu uzaklaştırılmıştır ve viyal oda
 sıcaklığına ısıtılmıştır ve 2 saat karıştırılmıştır. Soğutulmuş reaksiyon karışımına
 damlatılarak 4-(benziloksi)bütan-2-ol (1.12 g, 6.31 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan
 reaksiyon, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır, akabinde *vakum ile*
 25 konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel (Hekzan/EtOAc:
 10: 1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆):
 δ 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 5H), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H),
 4.29 (s, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H);
 2.16-2.12 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).

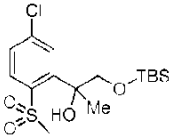
30

Adım 3: 4-(Benziloksi)-2-(5-kloro-2-(metilsülfonil)fenil)bütan-2-ol

Bir buz banyosunda soğutulan CH_2Cl_2 (7 mL) içinde bir 4-(benziloksi)-2-(5-kloro-2-(metiltiyo)fenil)bütan-2-ol (297 mg, 0.880 mmol) solüsyonuna meta-kloroperoksibenzoik asit (380 mg, 2.20 mmol) eklenmiştir. Bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı, CH_2Cl_2 (5 mL) ile seyreltilmiştir ve doymuş sodyum bikarbonat solüsyonu ile yıkanmıştır, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel (Hekzan/EtOAc: %20-30) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$: 369, bulunan 369. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.24-7.25 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.29-4.30 (m, 2H), 3.46-3.43 (dt, $J = 9.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.37-3.33 (dt, $J = 9.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.43-2.38 (dt, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.18-2.15 (dt, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 1.60 (s, 3H).

Tablo 22, Ara Ürün 103 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

Tablo 22.

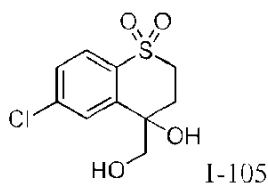
Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-104		1-((<i>tert</i> bütildimetilsilil)oksi)-2-(5 kloro-2-(metilsülfonil)fenil)propan-2-ol	- Hesaplanan 380, bulunan 380.

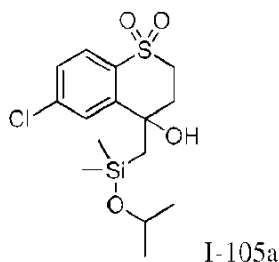
20

Ara Ürün 105

6-Kloro-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)tiyokroman 1,1-dioksit

25



Adım 1: 6-Kloro-4-hidroksi-4-((izopropoksidimetilsilil)metil)tiyokroman1,1-dioksit

- 5 Üç boyunca yuvarlak tabanlı balon, bir ısı tabancasıyla hızlı N₂ akışı altında kurutulan magnezyum talaşları (71.1 mg, 2.93 mmol) ile yüklenmiştir. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra N₂ akışı düşürülmüştür ve kuru THF (3.5 mL) içinde bir 1 mL'lik 6-kloro-4-hidroksi-4-((izopropoksidimetilsilil)metil)tiyokroman 1,1-dioksit (470 mg, 2.82 mmol) solüsyonu ve iki damla 1,2-dibromoetan (2.0 µL, 0.022 mmol) eklenmiştir.
- 10 Karışım oda sıcaklığında karıştırılmıştır ve birkaç dakika içinde egzotermik reaksiyon başlatılmıştır. Kalan solüsyon oda sıcaklığında yavaşça eklenmiştir. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, 0°C'ye soğutulmuştur ve THF (2.0 mL) içinde bir 6-klorotiyokroman-4-on 1,1-dioksit (500 mg, 2.17 mmol) solüsyonu 0°C'de damlatılarak eklenmiştir, akabinde bir gece
- 15 boyunca oda sıcaklığına karıştırılmıştır. Ortaya çıkan karışım, amonyum klorid solution (%10 aköz) ile söndürülmüştür ve etil asetat (3 x 5 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (3 x 10 mL) ile yıkanmıştır, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve tekrar saflaştırılmadan kullanılan başlıktaki bileşiği vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

20

Adım 2: 6-Kloro-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)tiyokroman 1,1-dioksit

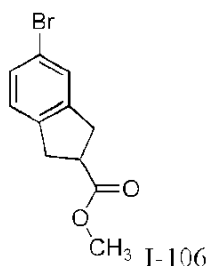
- THF (0.5 mL) ve metanol (0.5 mL) içinde bir ham 6-Kloro-4-hidroksi-4-((izopropoksidimetilsilil)metil)tiyokroman1,1-dioksit(392 mg, 1.08 mmol), potasyum
- 25 fluorid (62.7 mg, 1.08 mmol) karışımına oda sıcaklığında bir parça halinde hidrojen perioksit (%30; 0.29 mL, 3.24 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan bulanık solüsyon, 50°C altında karıştırılarak ve 2 saat oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir. Reaksiyon, aköz sodyum tiyosülfat solüsyonu ile söndürülmüştür, etil asetat (3 x 5 mL) ile özütlenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %0-100
- 30 Hekzan/EtOAc ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 2.2

Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.54-3.50 (ddd, $J = 14.2, 8.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.46-3.42 (dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.62-2.56 (ddd, $J = 14.8, 8.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H) (not: olası bir şekilde solvent pikleriyle örtüşme nedeniyle bir hidroksil proton atayamaz).

5

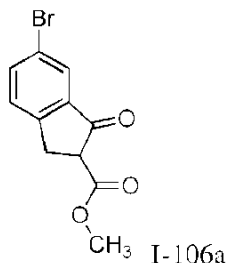
Ara Ürün 106

Metil 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksilat



10

Adım 1: Metil 6-bromo-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksilat



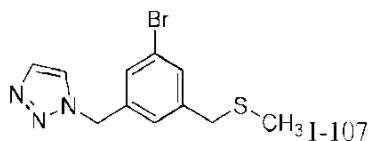
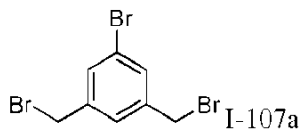
15

İnert bir nitrojen atmosferi ile temizlenen ve muhafaz edilen 50 mL yuvarlak tabanlı balona tetrahidrofuran (15 mL) içinde bir 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (1.00 g, 4.74 mmol) solüsyonu yerleştirilmiştir. Sodyum hidrit (0.38 g, mineral yağı içinde %60, 9.48 mmol) akabinde dimetil karbonat (0.90 g, 10 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, 50°C'de 30 dakika karıştırılmıştır akabinde hidroklorik asit (20 mL, 1.0 M) eklenerek söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, etil asetat (2x50 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{11}H_{10}BrO_3[M + H]^+$: 269, 271 (1:1), bulunan 269, 271 (1:1).

25

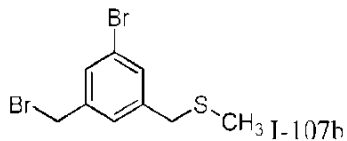
Adım 2: Metil 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksilat

İnert bir nitrojen atmosferi ile temizlenen ve muhafaza edilen 25 mL yuvarlak tabanlı balona trifluoroasetik asit (10 mL) içinde bir metil 6-bromo-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksilat (0.70 g, 2.6 mmol) solüsyonu yerleştirilmiştir. Trietilsilan (4 mL) damlatılarak 0°C'de eklenmiştir ve ortaya çıkan solüsyon, 10°C'de 18 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı *vakum ile* konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan kalıntı, etil asetat (50 mL) ile seyreltilmiştir ve su (100 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. GCMS (ESI) hesaplanan C₁₁H₁₁BrO₂ [M]⁺: 254, bulunan 254.

Ara Ürün 107**1-([3-Bromo-5-[(metilsülfanil)metil]fenil]metil)-1H-1,2,3-triazol****Adım 1: 1-Bromo-3,5-bis(bromometil)benzen**

Asetonitril (80 mL) içinde karıştırılmış bir 1-bromo-3,5-dimetilbenzen (5.00 g, 27.0 mmol) solüsyonuna AIBN (0.045 g, 0.27 mmol) ve N-bromosüksinimid (7.20 g, 40.5 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 80°C'de 1 saat karıştırılmıştır ve akabinde aköz amonyum klorid (300 mL) eklenerek söndürülmüştür. Ortaya çıkan solüsyon, EtOAc (100 mL x 3) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel kolon kromatografisi (etil asetat/ petrol eter: 1/100) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ7.70 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 4.70 (s, 4H).

Adım 2: (3-Bromo-5-(bromometil)benzil)(metil)sülfan



1-Bromo-3,5-bis(bromometil)benzen(0.500 g, 1.46 mmol), (metilsülfanil)sodyum (0.102 g, 1.46 mmol) ve etanol (10 mL) kombine edilmiştir ve ortaya çıkan solüsyon, 60°C'de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı bir sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan bir kalıntı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

Adım 3: 1-([3-Bromo-5-[(metilsülfanil)metil]fenil]metil)-1H-1,2,3-triazol

10

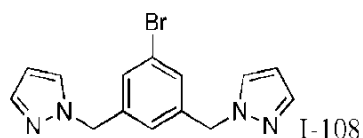
Asetonitril (15 mL) içinde karıştırılmış bir (3-bromo-5-(bromometil)benzil)(metil)sülfan(0.500 g, 1.61 mmol) solüsyonuna 1H-1,2,3-triazol (0.220 g, 3.19 mmol) ve potasyum karbonat (0.442 g, 3.20 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 25°C'de 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde su (30 mL) eklenerek söndürülmüştür ve ortaya çıkan solüsyon, etil asetat (50 mL x 3) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, su (3 x 10 mL) ile yıkanmıştır, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel kromatografisi (etil asetat/ petrol eter: 1:2) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.24 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 1.93 (s, 3H).

20

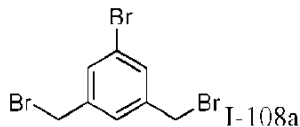
Ara Ürün 108

1,1'-((5-Bromo-1,3-fenilene)bis(metilen))bis(1H-pirazol)

25



Adım 1: 1-Bromo-3,5-bis(bromometil)benzen(alternatif sentez)



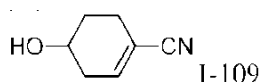
Bir nitrojen atmosferi altında bir balonun içinde 1-Bromo-3,5-dimetilbenzen (5.00 g, 27.0 mmol), *N*-bromosüksinimide (7.20 g, 40.5 mmol), AIBN (0.045g, 0.27 mmol) ve asetonitril (80 mL) kombine edilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 80°C'de 1 saat karıştırılmıştır, akabinde aköz amonyum klorid (50 mL) solüsyonu ile seyreltilmiştir ve akabinde diklorometan (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ7.70 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 4.70 (s, 4H).

Adım 2: 1,1'-((5-Bromo-1,3-fenilene)bis(metilen))bis(1*H*-pirazol)

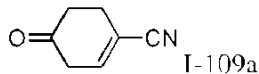
Asetonitril (120 mL) içinde bir 1*H*-pirazol (1.80 g, 26.4 mmol) karışımına potasyum karbonat (3.60 g, 26.1 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, 25°C'de 1 saat karıştırılmıştır akabinde 1-bromo-3,5-bis(bromometil)benzen (3.00 g, 8.75 mmol) eklenmiştir ve solüsyon, 25°C'de 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, aköz amonyum klorid solüsyonu eklenerek söndürülmüştür ve karışım, etil asetat (3 x 150 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol (1:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₄H₁₄BrN₄ [M + H]⁺: 317, bulunan 317.

Ara Ürün 109

4-Hidroksisikloheks-1-en-1-karbonitril



Adım 1: 4-Oksosikloheks-1-en-1-karbonitril



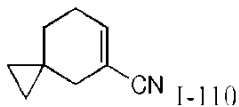
Kapatılmış bir tüpün içinde benzen (9.67 mL) içinde {[*(3E)*-4-metoksibuta-1,3-dien-2-il]oksi}(trimetil)silan (5.65 mL, 29.0 mmol) ve akrilonitril (1.91 mL, 29.0 mmol) kombine edilmiştir, reflükse ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde ambiyant sıcaklığa soğutulmuştur ve uçucu maddeler *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, bir aköz HCl (1.0 N; 29.0 mL, 29.0 mmol) ve THF (9.7 mL) karışımında karıştırılmıştır. 3 saat boyunca ambiyant sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı dietil eter ile özütlenmiştir. Organik katman, iyonsuzlaştırılmış su (2x) ile yıkanmıştır, anhidröz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %0-50 Hekzan/EtOAc ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 6.68 (tt, *J* = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 3.05 (dt, *J* = 4.3, 2.2 Hz, 2H), 2.71 (tq, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H).

Adım 2:4-Hidroksisikloheks-1-en-1-karbonitril

-78°C'de MeOH (2.3 mL) içinde karıştırılmış bir 4-oksosikloheks-1-en-1-karbonitril (170 mg, 1.40 mmol) solüsyonuna içinde seryum (III) klorid (484 mg, 1.96 mmol) eklenmiştir. Bir parça halinde NaBH₄ (48 mg, 1.3 mmol) eklenmeden önce ortaya çıkan karışım -78°C'de 5 dakika karıştırılmıştır. Karışım, 20 dakika karıştırılmıştır ve akabinde ambiyant sıcaklığa ısıtılmıştır. 30 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı, su ile seyreltilmiştir ve dietil eter (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik ekstraktlar, tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidröz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (tt, *J* = 3.9, 1.8 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (qd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 2.50 (br d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H).

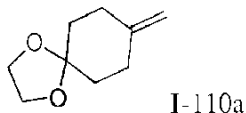
Ara Ürün 110

4-Bromo-2-(hidroksimetil)benzensülfonamid



Adım 1: 8-Metilen-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan

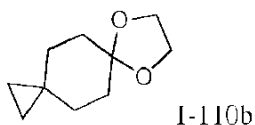
5



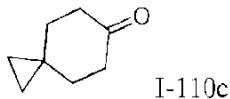
THF (100 mL) içinde bir $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (17.2 g, 48.0 mmol) süspansiyonuna oda sıcaklığında $t\text{-BuONa}$ (3.7 g, 38 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır, akabinde bu karışıma THF (50 mL) içinde bir 1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-on (3.0 g, 19 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon 5 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır, akabinde doymuş aköz NH_4Cl (10 mL) ile söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel (Hekzan/ EtOAc : 10/1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.65 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 2.27 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 1.69 (t, J = 6.5 Hz, 4H).

Adım 2: Spiro[2.5]oktan-6-on etilen keton

20



THF (100 mL) içinde bir 8-metilen-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan (10 g, 65 mmol) ve CH_2I_2 (56.0 g, 210 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında nitrojen altında $\text{Zn}(\text{Et})_2$ (1.0 M, 110 mL, 110 mmol) eklenmiştir ve karışım aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon dikkatli bir şekilde aköz HCl (2.0 M; 150 mL) eklenerek söndürülmüştür, akabinde CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Organik katman, MgSO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel (Hekzan/ EtOAc : 30/1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.96 (s, 4H), 1.69 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.42 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 0.27 (s, 4H).

Adım 3: Spiro[2.5]oktan-6-on

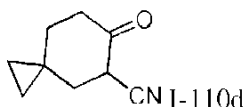
5

THF (100 mL) içinde bir spiro[2.5]oktan-6-on etilen keton (3.00 g, 17.9 mmol) solüsyonuna HCl (1.0 M; 100 mL) eklenmiştir ve karışım bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, petrol eter ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır, organik katman *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği

10 sağlamak üzere silika jel (Hekzan/EtOAc: 10/1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 0.46 (s, 4H).

Adım 4: 6-Oksospiro[2.5]oktan-5-karbonitril

15



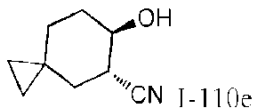
THF (10 mL) içinde bir NH(i-Pr)₂ (1.2 g, 12 mmol) solüsyonuna -78°C'de nitrojen altında n-BuLi (5.0 mL, 11.5 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım 30 dakika

20 boyunca 0°C'de karıştırılmıştır, akabinde reaksiyona -78°C'de THF (10 mL) içinde bir spiro[2.5]oktan-6-on (1.3 g, 10 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Bu sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldıktan sonra bu karışım, -78°C'de THF (10 mL) içinde bir TsCN (3.7 g, 20 mmol) solüsyonuna eklenmiştir ve 30 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon dikkatli bir

25 şekilde konsantre amonyum hidroksit (10 mL) ile söndürülmüştür ve karışım oda sıcaklığına ısıtılmıştır akabinde HCl (1.0 M) ile asitleştirilmiştir. Karışım, EtOAc (2 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel (Hekzan/EtOAc: 10/1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3.46-3.42 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.59-1.53

30 (m, 1H), 1.26-1.17 (m, 1H), 0.54-0.44 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H).

Adım 5: (trans)-6-Hidroksispiro[2.5]oktan-5-karbonitril (rasemik)



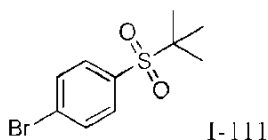
THF (100 mL) içinde bir 6-oksospiro[2.5]oktan-5-karbonitril (3.0 g, 20 mmol) ve
 5 LiBH₄ (1.8 g, 80 mmol) karışımı bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, dikkatli bir şekilde aköz HCl (1.0 M; 40 mL) eklenerek söndürülmüştür, akabinde DCM (3 x 15 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar *vakum* ile konsantre edilmiştir ve kalıntı, (*trans*)-6-hidroksispiro[2.5]oktan-5-karbonitril (rasemik) sağlamak üzere silika jel (Hekzan/EtOAc: 5/1) üzerinde kolon kromatografisi
 10 ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz):δ 4.46-4.24 (m, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 3H), 2.12-1.68 (m, 3H), 1.08-0.95 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 1H), 0.8-0.73 (m, 2H).

Adım 6: Spiro[2.5]okt-5-en-6-karbonitril

15 DCM (60 mL) içinde bir (*trans*)-6-hidroksispiro[2.5]oktan-5-karbonitril (rasemik)(1.7 g, 11 mmol) ve DIPEA (2.9 g, 22 mmol) solüsyonuna MsCl (1.5 g, 12 mmol) eklenmiştir ve karışım 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. DBU (6.9 g, 45 mmol) eklenmiştir ve ortaya çıkan karışım bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır.
 20 Su ile seyreltikten sonra karışım, EtOAc (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir ve ortaya çıkan organik katman, aköz HCl (1.0 M; 20 mL), doymuş aköz NaHCO₃(20 mL) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman, MgSO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum* ile konsantre edilmiştir. Kalıntı, spiro[2.5]okt-5-en-6-karbonitril sağlamak üzere silika jel (Hekzan/EtOAc: 80/1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR
 25 (CDCl₃, 400MHz):δ 6.70-6.68 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.43 -1.4 (m, 2H), 0.44-0.34 (m, 4H).

Ara Ürün 111

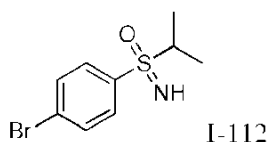
30 **1-Bromo-4-(*tert*-bütilsülfonil)benzen**



DCM (10 mL) içinde bir (4-bromofenil)(*tert*-bütill)sülfan (1.00 g, 4.08 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında *m*-CPBA (2.01 g, 8.97 mmol, maksimum ağırlıkça %77) eklenmiştir. Doymuş Na₂S₂O₃ ve Na₂CO₃ solüsyonları eklenerek söndürülmeden önce ortaya çıkan solüsyon, bir saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Aköz faz, DCM (× 3) ile özütlenmiştir ve organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 1.28 (s, 9H).

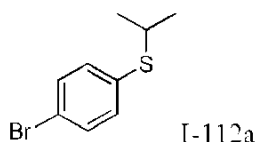
10 Ara Ürün 112

1-Bromo-4-((*S* ve *R*)-propan-2-ilsülfonimidoil)benzen



15

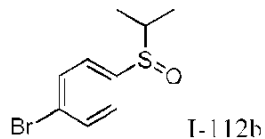
Adım 1: 4-Bromofenil)(izopropil)sülfan



20

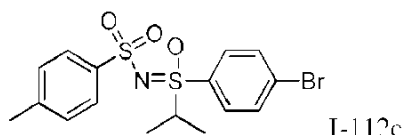
4-bromotiyofenole (1.00 g, 5.29 mmol) THF (17.6 mL) ve akabinde NaH (233 mg, 5.82 mmol, mineral yağı içinde ağırlıkça %60) eklenmiştir ve reaksiyon, 2-bromopropan (1.24 g, 10.1 mmol) eklenmeden önce 1 saat 0°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon bir gece boyunca karıştırılmıştır, akabinde Celite ile filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı akabinde istenen ürünü sağlamak üzere %2-30 Hekzan/EtOAc ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 3.34 (septet, 1H, *J* = 6.6 Hz), 1.29 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz).

30 Adım 2: 1-Bromo-4-(izopropilsülfinil)benzen



(4-bromofenil)(izopropil)sülfana (1.25 g, 5.40 mmol) 0°C'de CH₂Cl₂ (18.0 mL) ve
 5 then *m*-CPBA (1.21 g, 5.40 mmol, maksimum ağırlıkça %77) eklenmiştir. Reaksiyon bir
 gece boyunca karıştırılmıştır, akabinde doymuş NaHCO₃ ve sodyum sülfat
 solüsyonları eklenerek söndürülmüştür. Solüsyon akabinde 15 dakika karıştırılmıştır,
 DCM (× 3) ile özütlenmiştir ve organik katmanlar, sodyum sülfat üzerinde
 kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, başlıktaki
 10 bileşiği sağlamak üzere %2-40 EtOAc/Hekzan ile ayrıştırılarak silika üzerinde
 saflaştırılmıştır. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.46 (d, 2H, *J* =
 8.4 Hz), 2.81 (septet, 1H, *J* = 6.6 Hz), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz).

Adım 3: 4-Metil-*N*-[(*R* ve *S*)-izopropiloksido-(4-bromofenil)-λ⁴-sülfaniliden]-
 15 **benzensülfonamid**



1-bromo-4-(izopropilsülfinil)benzen (175 mg, 0.708 mmol) ile birlikte gazından
 arındırılmış bakır(II) trifluorometansülfonat (21 mg, 0.057 mmol) ve asetonitril (17.2
 mL), [*N*-(*p*-toluensülfinil)imino]feniliodinane (378 mg, 1.01 mmol) eklenmeden önce 10
 dakika boyunca argon altında karıştırılmıştır ve reaksiyon bir gece boyunca 25°C'de ve
 akabinde 7 saat boyunca 50°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon *vakum ile* konsantre
 25 edilmiştir ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere %0-40 EtOAc/Hekzan ile ayrıştırılarak
 silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS(ESI) hesaplanan C₁₆H₁₉NO₃S₂Br [M+H]⁺: 416,
 bulunan 416. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (m, 4H), 7.73 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.24
 (m, 2H), 3.60 (septet, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.25 (d,
 3H, *J* = 6.6 Hz).

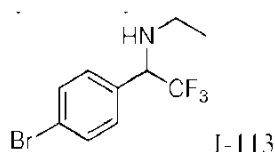
30

Adım 4: 1-Bromo-4-((*S* ve *R*)-propan-2-ilsülfonimidoil)benzen

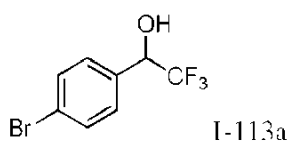
4-metil-*N*-[(*R* ve *S*)-izopropiloksido-(4-bromofenil)- λ^4 -sülfaniliden]-benzensülfonamide (1.39 g, 3.34 mmol) 0°C'de konsantre sülfürik asit (20 mL) eklenmiştir ve reaksiyon 15 dakika boyunca oda sıcaklığına ısıtılmadan önce 45 dakika boyunca bu sıcaklıkta karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde CH₂Cl₂ ile seyreltilmiştir ve yavaşça doymuş sodyum bikarbonat solüsyonu eklenerek söndürülmüştür. Nötrleştirilen solüsyon akabinde CH₂Cl₂ (× 3), akabinde EtOAc (× 2) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Başlıktaki bileşiği sağlamak üzere Hekzan içinde %5-80 ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (m, 4H), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 3.27 (septet, 1H, *J* = 6.6 Hz), 1.33 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz).

Ara Ürün 113

1-(4-Bromofenil)-*N*-etil-2,2,2-trifluoroetanamin



Adım 1: 1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

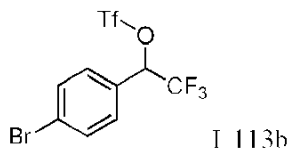


1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanon (1.73 g, 6.84 mmol), THF (3.4 mL) içinde çözünmüştür ve 0°C'de sodyum borohidrit (0.285 g, 7.52 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon akabinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde DCM ile seyreltilmiştir ve su ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, Hekzan içinde 55-30 EtOAc ile ayrıştırılarak silika kromatografisi ile saflaştırılmıştır ve istenen fraksiyonlar, 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.06-4.96 (m, 1H), 2.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H).

Adım 2: 1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil trifluorometansülfonat

5



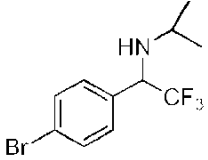
DCE (12 mL) içinde bir 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1.5 g, 5.9 mmol) ve 2,6-lutidin (1.10 mL, 9.41 mmol) solüsyonu, -15°C'ye soğutulmuştur ve triflik anhidrit (8.82 mL, 8.82 mmol, 1.0 M DCM içinde) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon, -15°C ile oda sıcaklığı arasında 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı DCM ile seyreltilmiştir ve su, HCl (1 N) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve filtrat, 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil trifluorometansülfonat vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.85-5.74 (m, 1H).

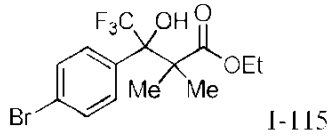
Adım 3: 1-(4-Bromofenil)-N-etil-2,2,2-trifluoroetanamin

1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil trifluorometansülfonat (1.0 g, 2.6 mmol), sikloheksan (10 mL) içinde çözünmüştür ve etilamin (3.88 mL, 7.75 mmol, 2.0 M THF içinde) ve öğütülmüş, kurutulmuş potasyum karbonat (0.714 g, 5.17 mmol) (60°C'de bir saat boyunca vakum üzerinde kurutulan) eklenmiştir. Reaksiyon, 75°C'de ısıtılmıştır ve bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı dikloromeran ile seyreltilmiştir ve su ile yıkanmıştır. Kombine edilen organik katmanlar, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve tekrar saflaştırılmadan bir sonraki adıma taşınan 1-(4-bromofenil)-N-etil-2,2,2-trifluoroetanamin vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₀H₁₂BrF₃N [M+H]⁺: 282, 284 (1:1), bulunan 282, 284 (1:1).

Yukarıdaki Ara Ürün 113'e yönelik belirtilen ile benzer yöntemler takip edilerek Tablo 23'teki aşağıdaki ara ürün sentezlenmiştir. Belirli durumlarda genel prosedür, DMAP'nin 0.1 eşdeğerini alternatif olarak kullanmak üzere modifiye edilmiştir.

Tablo 23.

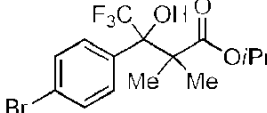
Ara Ürün	Yapı	Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-114		N-(1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amin	Hesaplanan 296, bulunan 296

Ara Ürün 115**5 Etil 3-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat**

- Bir N₂ atmosferi altında manyetik karıştırma çubuğu olan fırında kurutulmuş yuvarlak
- 10 tabanlı balon, etil izobütirat (689 mg, 5.90 mmol) ve THF (2.5 mL) ile yüklenmiştir. Solüsyon, -78°C'ye soğutulmuştur ve lityum diizopropilamid (3.0 mL, 5.9 mmol, THF içinde 2.0 M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırılmıştır akabinde 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanon (0.5 g, 2 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 1-2
- 15 saat boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve doymuş aközNH₄Cl (10 mL) eklenerek söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, EtOAc (3 x 10 mL) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, etil 3-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat sağlamak üzere silika jel (Hekzan/EtOAc gradyanı) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₄H₁₇BrF₃O₃ [M+H]⁺: 370, bulunan 370. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz):δ 7.60 (d, J = 8.2
- 20 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 2H), 1.38 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H).

Tablo 24, Ara Ürün 115 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

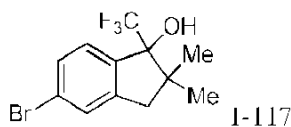
25 Tablo 24.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ HNMR
I-116		İzopropil 3-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat	(CDCl ₃ , 500MHz): δ 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.31 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.27 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 1.3 Hz, 3H)

Ara Ürün 117

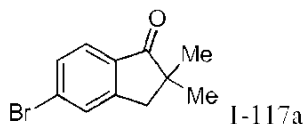
5-Bromo-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol

5



Adım 1: 5-Bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on

10



Bir N₂ atmosferi altında manyetik karıştırma çubuğu olan fırında kurutulmuş yuvarlak tabanlı balon, 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (500 mg, 2.40 mmol) ve DMF (7.5 mL) ile yüklenmiştir. Solüsyon, 0°C'ye soğutulmuştur ve sodyum hidrit (237 mg, 5.9 mmol, ağırlıkça %60) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırılmıştır akabinde iyodometan (0.37 mL, 5.9 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 1-2 saat boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve doymuş aköz NH₄Cl (10 mL) eklenerek söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, Et₂O (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar, 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on vermek üzere silika jel (Hekzan/EtOAc gradyanı) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan

$C_{11}H_{12}BrO$ $[M+H]^+$: 240, bulunan 240. 1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ 7.64 - 7.61 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 2.99 (s, 2 H), 1.26 - 1.24 (s, 6 H).

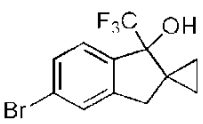
Adım 2: 5-Bromo-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol

5

Bir N_2 atmosferi altında manyetik karıştırma çubuğu olan fırında kurutulmuş yuvarlak tabanlı balon, 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (2.2 g, 9.5 mmol) ve THF (23 mL) ile yüklenmiştir. Solüsyon, $0^\circ C$ 'ye soğutulmuştur ve (trifluorometil) trimetilsilan (7.0 mL, 47 mmol) eklenmiştir. Akabinde *yavaşça (egzoterm) tetrabütilamonyum florid* (11.9 mL, 11.9 mmol, THF içinde 1.0 M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1-2 saat üzerinde oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon, doymuş aköz NH_4Cl (10 mL) eklenerek söndürülmüştür ve ortaya çıkan karışım EtOAc (3 x 40 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, 5-bromo-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol vermek üzere silika jel (Hekzan/EtOAc gradyanı) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir. 1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ 7.43 - 7.41 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 15.69 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 15.64 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

20 Tablo 25, Ara Ürün 117 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

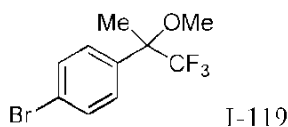
Tablo 25.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	1H NMR
I-118		5'-Bromo-1'-(trifluorometil)-1',3'-dihidrospiro[siklopropan-1,2'-inden]-1'-ol	($CDCl_3$, 500MHz): δ 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, J = 15.78 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 16.20 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 16.20 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 0.98 - 0.88 (m, 2H).

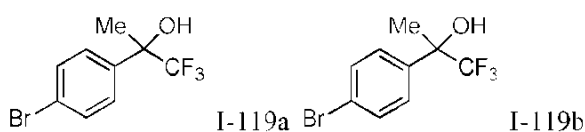
Ara Ürün 119

25

(R veya S) 1-Bromo-4-(1,1,1-trifluoro-2-metoksipropan-2-il)benzen



5 Adım 1: (R veya S) 2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol ve (Ror S) 2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



10

Bir N₂ atmosferi altında manyetik karıştırma çubuğu olan fırında kurutulmuş yuvarlak tabanlı balon, 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanon (2.0 g, 7.9 mmol) ve THF (13 mL) ile yüklenmiştir. Solüsyon, 0°C'ye soğutulmuştur ve metil magnezyum bromid (17 mL, 23.7 mmol, 1.4 M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 1-2 saat boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve doymuş aköz NH₄Cl (10 mL) eklenerek söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, Et₂O (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar, rasemik 2-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol vermek üzere silika jel (Hekzan/EtOAc gradyanı) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 7.54 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.78 (s, 3H). Enantiyomerlerin çözünürlüğü, %5/%95 (metanol/CO₂) solvent sistemi ile 70 mL/dakikada bir Kiral Teknolojisi AZ-H 2.1 x 25 cm, 5 µM kolon kullanılarak SFC saflaştırma ile elde edilmiştir. Retansiyon süreleri, Ara Ürün 119a'ya yönelik 25 dakika (LRMS (ESI) hesaplanan C₉H₉BrF₃O [M+H]⁺: 269, bulunan 269) ve Ara Ürün 119b'ye yönelik 3.19 dakikadır (LRMS (ESI) hesaplanan C₉H₉BrF₃O [M+H]⁺: 269, bulunan 269).

25

Adım 2: (R veya S) 1-Bromo-4-(1,1,1-trifluoro-2-metoksipropan-2-il)benzen

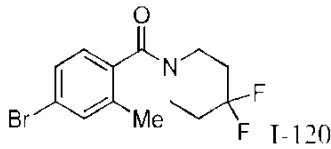
Bir N₂ atmosferi altında manyetik karıştırma çubuğu olan fırında kurutulmuş yuvarlak tabanlı balon, (R veya S)-2-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (I-119a; 300 mg, 1.1 mmol) ve DMF (3.5 mL) ile yüklenmiştir. Solüsyon, 0°C'ye soğutulmuştur ve sodyum hidrit (67 mg, 1.7 mmol, ağırlıkça %60) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 30

30

5 dakika karıştırılmıştır akabinde iyodometan (0.21 mL, 3.3 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 1-2 saat boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve doymuş aköz NH₄Cl (10 mL) eklenerek söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, Et₂O (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir ve kombine edilen organik katmanlar, (*R* veya *S*) 1-bromo-4-(1,1,1-trifluoro-2-metoksipropan-2-il)benzen vermek üzere silika jel (Hekzan/EtOAc gradyanı) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 7.54 (d, *J* = 8.19 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.14 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

10 Ara Ürün 120

(4-Bromo-2-metilfenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanon



15

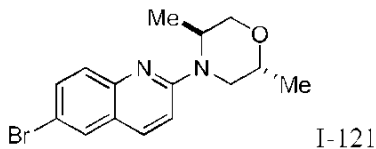
Bir N₂ atmosferi altında manyetik karıştırma çubuğu olan fırında kurutulmuş bir yuvarlak tabanlı balon, 4-bromo-2-metilbenzoik asit (750 mg, 3.50 mmol), DMF (9 mL), (1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinium 3-oksit hekzafluorofosfat; HATU) (2.6 g, 7.0 mmol), Huenig bazı (2.4 mL, 14 mmol) ve 4,4-difluoropiperidin (840 mg, 7.0 mmol) ile yüklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 12 - 16 saat karıştırılmıştır ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, (4-bromo-2-metilfenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanon vermek üzere Hekzan/EtOAc gradyanı ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.06 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.11 - 2.07 (m, 2H), 1.90 - 1.86 (m, 2H).

25

Ara Ürün 121

(2*R*,5*S*)-4-(6-Bromokinolin-2-il)-2,5-dimetilmorfolin

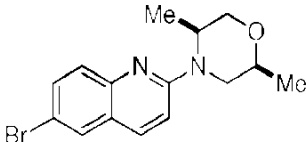
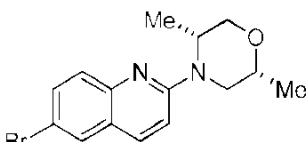
30



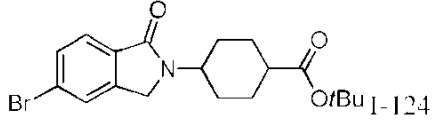
Bir N₂ atmosferi altında manyetik karıştırma çubuğu olan fırında kurutulmuş bir mikrodalga viyali, 6-bromo-2-klorokinolin (200 mg, 0.800 mmol), ACN (0.4 mL), trietilamin (0.80 mL, 5.8 mmol) ve (2*R*,5*S*)-dimetilmorfolin (475 mg, 4.10 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 12 - 16 saat boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, (2*R*,5*S*)-4-(6-bromokinolin-2-il)-2,5-dimetilmorfolin vermek üzere Hekzan/EtOAc gradyanı ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, *J* = 9.19 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.22 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 6H).

Tablo 26, Ara Ürün 121 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

Tablo 26.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ HNMR
I-122		(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-Bromokinolin-2-il)-2,5-dimetilmorfolin	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.81 (d, <i>J</i> = 9.19 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 9.22 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 6H).
I-123		(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4-(6-Bromokinolin-2-il)-2,5-dimetilmorfolin	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.81 (d, <i>J</i> = 9.19 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 9.22 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 6H).

***tert*-Bütil 4-(5-bromo-1-oksoizindolin-2-il)sikloheksankarboksilat**



5

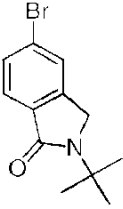
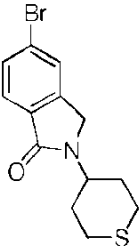
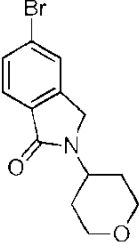
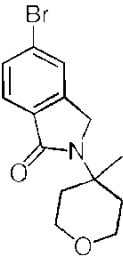
Bir N₂ atmosferi altında manyetik karıştırma çubuğu olan fırında kurutulmuş yuvarlak tabanlı balon, metil 4-bromo-2-(bromometil)benzoate (500 mg, 1.60 mmol), THF (4.8 mL), trietilamin (0.60 mL, 4.1 mmol) ve *tert*-bütil 4-aminosikloheksankarboksilat (647 mg, 3.30 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 12 - 16 saat boyunca reflükse ısıtılmıştır ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, *tert*-bütil 4-(5-bromo-1-oksoizindolin-2-il)sikloheksankarboksilat vermek üzere Hekzan/EtOAc gradyanı ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 5H).

15

Tablo 27, uygun amin kullanılarak Ara Ürün 124'e yönelik açıklanan ile benzer prosedürler kullanılarak hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar. Belirli durumlarda genel prosedür, solvent olarak toluen kullanılarak modifiye edilmiştir.

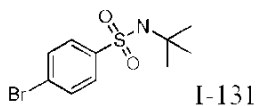
20 Tablo 27.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-125		5-Bromo-2-siklopentil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -izindol-1-on	Hesaplanan 280, 282 (1:1), bulunan 280, 282 (1:1)
I-126		5-Bromo-2- <i>tert</i> -bütilizindolin-1-on	Hesaplanan 268, 270 (1:1), bulunan 268, 270 (1:1)

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-127		5-Bromo-2-sikloheksilizoindolin-1-on	Hesaplanan 294, 296 (1:1), bulunan 294, 296 (1:1)
I-128		5-Bromo-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -tiyopiran-4-il)izoindolin-1-on	Hesaplanan 312,314 (1:1), bulunan 312,314 (1:1)
I-129		5-Bromo-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)izoindolin-1-on	Hesaplanan 296,298 (1:1), bulunan 296,298 (1:1)
I-130		5-bromo-2-(4-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)izoindolin-1-on	Hesaplanan 310, 312 (1:1), bulunan 310, 312 (1:1)

Ara Ürün 131

4-Bromo-*N*-(*tert*-bütül)-*N*-metilbenzensülfonamid

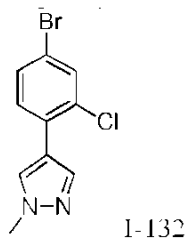


5

DMF (20 mL) içinde bir 4-bromo-*N*-(*tert*-bütül) benzensülfonamid (I-35; 1.0 g, 3.4 mmol) ve potasyum karbonat (0.946 g, 6.84 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında metil iyodid (0.428 mL, 6.84 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 6 saat karıştırılmıştır, akabinde su (50 mL) ile söndürülmüştür ve etil asetat (50 mL x 3) ile özütlenmiştir, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, 4-bromo-*N*-(*tert*-bütül)-*N*-metilbenzensülfonamid vermek üzere %0-10 EtOAc/Hekzan ile ayrıştırılarak silika kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

15 Ara Ürün 132

4-(4-Bromo-2-klorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol



20

Bir 20 mL mikrodalga viyali içinde 4-Bromo-2-kloro-1-iyodobenzen (500 mg, 1.58 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (295 mg, 1.41 mmol), PdCl₂(dppf) (115 mg, 0.158 mmol) ve potasyum fosfat tribazik (1.03 g, 4.73 mmol) kombine edilmiştir ve dioksan (10 mL) ve su (1.0 mL) içinde çözünmüştür. Viyal kapatılmıştır ve argon ile temizlenmiştir. Reaksiyon 2 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Viyal akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur ve etil asetat ile seyreltilmiştir. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkanmıştır ve akabinde magnezyum sülfat kullanılarak kurutulmuştur. Solüsyon akabinde filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham materyal, Hekzan içinde %10-50 EtOAc ile ayrıştırılarak silika kromatografisi ile saflaştırılmıştır ve istenen fraksiyonlar, 4-(4-bromo-2-klorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol

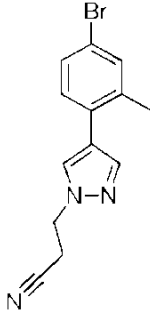
30

vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{10}H_9BrClN_2[M+H]^+$: 271, bulunan 271.

Tablo 28, Ara Ürün 132 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

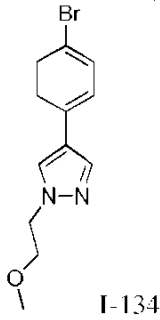
5

Tablo 28.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[M+H]^+$
I-133		3-(4-(4-Bromo-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propannitril	Hesaplanan 290, bulunan 290

Ara Ürün 134

10 4-(4-Bromofenil)-1-(2-metoksietil)-1H-pirazol



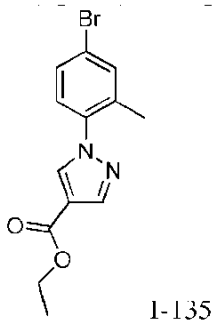
20 mL bir viyal içinde 4-(4-Bromofenil)pirazol (150 mg, 0.672 mmol) ve sezyum karbonat (876 mg, 2.69 mmol) kombine edilmiştir ve DMF (1.3 mL) içinde çözünmüştür. Akabinde 2-bromoetil metil eter (0.253 mL, 2.69 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 60°C'de bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde etil asetat ile seyreltilmiştir ve su (x 2) ile yıkanmıştır. Organik solüsyon, $MgSO_4$ ile seyreltilmiştir ve tekrar saflaştırılmadan bir sonraki adıma taşınan 4-(4-bromofenil)-1-(2-metoksietil)-1H-pirazol

vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{12}H_{14}BrN_2O$ $[M+H]^+$: 281, bulunan 281.

Ara Ürün 135

5

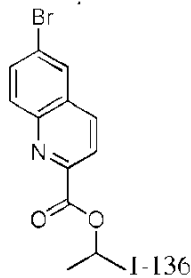
Etil 1-(4-bromo-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-karboksilat



- 10 Bir 5 mL mikrodalga viyali içinde etil 4-pirazolkarboksilat (202 mg, 1.44 mmol), 5-bromo-2-iyodotoluen (0.20 mL, 1.4 mmol), (1S,2S,N¹E,N²E)-N¹,N²-bis(piridin-2-ilmetlen)sikloheksan-1,2-diamin (84 mg, 0.29 mmol), Bakır(I) oksit (10 mg, 0.072 mmol) ve sezyum karbonat (939 mg, 2.88 mmol) kombine edilmiştir ve asetonitril (3.0 mL) içinde çözünmüştür. Reaksiyon bir gece boyunca 82°C'de karıştırılmıştır.
- 15 Reaksiyon, etil asetat ile temizlenerek Celite ile filtrelenmiştir. Solüsyon, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve etil 1-(4-bromo-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-karboksilat vermek üzere Hekzan içinde %10-25 etil asetat ile ayrıştırılarak silika kromatografisi ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{13}H_{14}BrN_2O_2$ $[M+H]^+$: 309, bulunan 309.

20 Ara Ürün 136

İzopropil 6-bromokinolin-2-karboksilat



6-Bromokinolin-2-karboksilik asit (40 mg, 0.16 mmol) ve HATU (121 mg, 0.317 mmol), 4 mL bir viyal içinde DMF (0.5 mL) içinde çözünmüştür ve 5 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. DMF (0.5 mL) içinde 2-Propanol (24 µL, 0.31 mmol) ve

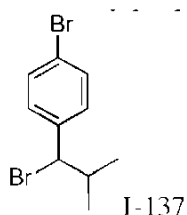
5 *N,N*-diizopropiletilamin (83 µL, 0.48 mmol) akabinde reaksiyona eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde etil asetat ile seyreltilmiştir ve suyun verimli miktarları ile yıkanmıştır. Organik katman akabinde MgSO₄ kullanılarak kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve tekrar saflaştırılmadan bir sonraki adıma taşınan izopropil 6-bromokinolin-2-karboksilat vermek üzere *vakum ile*

10 konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₃H₁₃BrNO₂ [M+H]⁺: 294, bulunan 294.

Ara Ürün 137

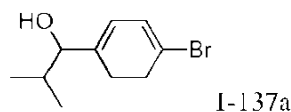
Bromo-4-1-bromo-2-metilpropil)benzen

15



Adım 1: 1-(4-Bromofenil)-2-metilpropan-1-ol

20



Nitrojen atmosferi altında 0-4°C'ye soğutulan THF (150 mL) içinde bir 4-bromobenzaldehid (9.2 g, 0.048 mol) solüsyonuna izopropil magnezyum klorid (THF içinde 1.0 M, 58.4 mL) eklenmiştir. Reaksiyon 30 dakika boyunca aynı sıcaklıkta

25 muhafaza edilmiştir akabinde ambiyant sıcaklığa ısıtılmıştır ve 4 saat karıştırılmıştır akabinde doymuş aköz sodyum bikarbonat solüsyonu (150 mL) eklenmiştir. Söndürülen reaksiyon, EtOAc (200 mL) ile özütlenmiştir ve organik katman, tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (3:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300

30

MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.18 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

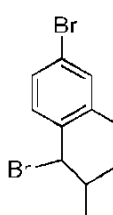
5 Adım 2: 1-Bromo-4-(1-bromo-2-metilpropil)benzen

Hidrobromik asit (%48, 40 mL) içinde bir 1-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (2.50 g, 11.0 mmol) solüsyonu, 1 saat boyunca ambiyant sıcaklıkta karıştırılmıştır ve akabinde Hekzan (3 x 40 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar su akabinde aköz sodyum hidrokarbonat ile yıkanmıştır, anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, bir sonraki adıma tekrar saflaştırılabadan taşınan başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

15

Tablo 29, Ara Ürün 137'a yönelik açıklanan ile benzer prosedürler kullanılarak hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

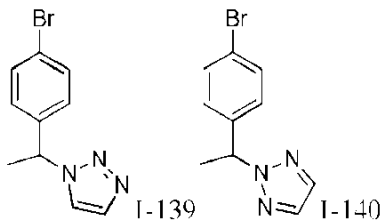
Tablo 29.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	^1H NMR
I-138		4-bromo-1-(1-bromo-2-metilpropil)-2-metilbenzen	(300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.25 (m, 3H), 4.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

20

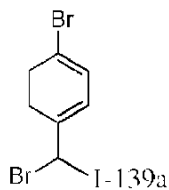
Ara Ürünler 139 ve 140

2-(1-(4-Bromofenil)etil)-2H-1,2,3-triazol and 1-(1-(4-Bromofenil)etil)-4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol



Adım 1: 1-Bromo-4-(1-bromoetil)benzen

5



100 mL 3 boyunlu yuvarlak tabanlı balona kloroform (100 mL) içinde 1-bromo-4-etilbenzen (5.10 g, 27.6 mmol), *N*-bromosüksinimide (5.77 g, 32.4 mmol) ve azo-bis-
 10 izobütironitril (0.89 g, 5.4 mmol) yerleştirilmiştir. Karışım, 3 saat boyunca reflükste ısıtılmıştır ve ambiyant sıcaklığa soğutulmuştur. Akabinde su (100 mL) eklenmiştir ve organik katman, tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (01:20) ile ayrıştırılarak silika üzerinde
 15 saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

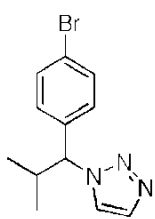
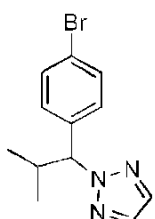
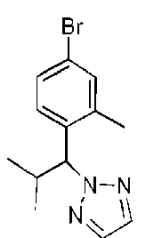
Adım 2: 2-(1-(4-Bromofenil)etil)-2H-1,2,3-triazol ve 1-(1-(4-Bromofenil)etil)-4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol

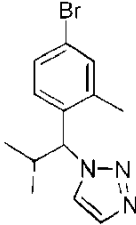
20

100 mL 3 boyunlu bir yuvarlak tabanlı balonda 1-bromo-4-(1-bromoetil)benzen (4.60 g, 17.5 mmol), *N,N*-dimetilformamid (60 mL) ile kombine edilmiştir akabinde 1H-1,2,3-triazol (1.45 g, 21.0 mmol) ve potasyum karbonat (6.04 g, 43.7 mmol) eklenmiştir. Solüsyon, 5 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır akabinde suyun (100 mL) içine
 25 dökülmüştür. Ortaya çıkan karışım, etil asetat (3 x 60 mL) ile özütlenmiştir, organik katmanlar kombine edilmiştir, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan katı, etil asetat/petrol eter (1:3, 10 mL) ile tritüre edilmiştir ve başlıktaki iki bileşiği vermek üzere filtrelenmiştir.

- 2-(1-(4-Bromofenil)etil)-2*H*-1,2,3-triazol (I-139): LRMS (ESI) hesaplanan $C_{10}H_{11}BrN_3$ $[M + H]^+$: 252, 254 (1:1), bulunan 252, 254 (1:1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (s, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- 5 1-(1-(4-Bromofenil)etil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,3-triazol (I-140): LRMS (ESI) hesaplanan $C_{10}H_{11}BrN_3$ $[M + H]^+$: 252, 254 (1:1), bulunan 252, 254 (1:1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.81 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- 10 Tablo 30, 1-bromo-4-(1-bromo-2-metilpropil)benzen (Ara ürün 137) veya 4-bromo-1-(1-bromo-2-metilpropil)-2-metilbenzen (Ara ürün 138) kullanılarak Ara Ürün 139, Adım 2'ye yönelik olan ile benzer bir prosedürde hazırlanan Ara Ürünleri açıklar.

Tablo 30.

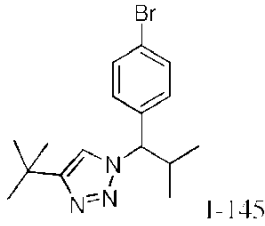
Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[M+H]^+$ / 1H NMR
I-141		1-(1-(4-bromofenil)-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol	Hesaplanan 280, 282 (1:1), bulunan 280, 282 (1:1)
I-142		2-(1-(4-bromofenil)-2-metilpropil)-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol	Hesaplanan 280, 282 (1:1), bulunan 280, 282 (1:1)
I-143		2-(1-(4-bromo-2-metilfenil)-2-metilpropil)-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol	(300 MHz, CD_3OD) δ 7.62-7.58 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.54 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺ / ¹ H NMR
I-144		1-(1-(4-bromo-2-metilfenil)-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).

Ara Ürün 145

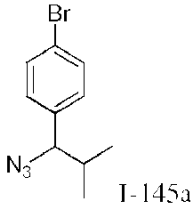
1-(1-(4-Bromofenil)-2-metilpropil)-4-*tert*-bütil-1H-1,2,3-triazol

5



Adım1: 1-(1-Azido-2-metilpropil)-4-bromobenzen

10



DMF (10.0 mL) içinde bir 1-bromo-4-(1-bromo-2-metilpropil)benzen (I-137; 1.0 g, 3.4 mmol) solüsyonuna sodyum azid (0.45 g, 6.9 mmol) eklenmiştir. Karışım, 4 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır ve akabinde su (50 mL) ile seyreltilmiştir akabinde EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (3 x 50 mL) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₀H₁₃BrN₃[M + H]⁺ : 254, 256 (1:1), bulunan 254, 256 (1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* =

8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.17-4.15 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

Adım 2: 1-(1-Azido-2-metilpropil)-4-bromobenzen

5

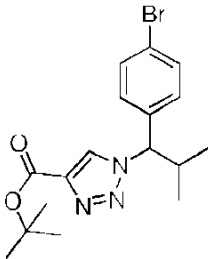
Su (3.0 mL) ve *n*-bütanol (3.00 mL) içinde bir 1-(1-azido-2-metilpropil)-4-bromobenzen (0.25 g, 0.98 mmol), CuSO₄ (31 mg, 0.20 mmol), 3,3-dimetilbüt-1-in (0.16 g, 2.0 mmol) ve sodyum askorbatı (0.40 g, 2.0 mmol) karışımı 24 saat boyunca ambiyant sıcaklıkta karıştırılmıştır. Karışım akabinde doymuş amonyum hidroksit (10 mL) ile söndürülmüştür ve EtOAc (2 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (2 x 20 mL) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere DCM/petrol eter (1:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₆H₂₃BrN₃[M + H]⁺: 336, 338 (1:1), bulunan 336, 338 (1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.91 (s, 6H).

15

Tablo 31, *tert*-bütil propiyolat kullanılarak Ara Ürüne yönelik olan ile benzer bir prosedürde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

20

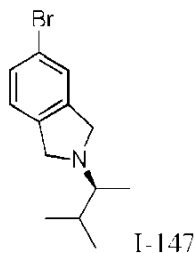
Tablo 31.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-146		<i>tert</i> -Bütil 1-(1-(4-bromofenil)-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat	Hesaplanan 380, 382 (1:1), bulunan 380, 382 (1:1)

Ara Ürün 147

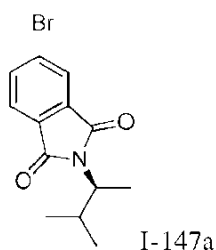
25

5-Bromo-2-[(2*S*)-3-metilbütan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol



Adım 1: (S)-5-Bromo-2-(3-metilbütan-2-il)izoindolin-1,3-dion

5



İnert bir nitrojen atmosferi ile temizlenen ve sürdürülen 100 mL yuvarlak tabanlı bir balona 5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1,3-dion (5.40 g, 23.8 mmol), (S)-3-metilbütan-2-amin (2.50 g, 28.7 mmol), diizopropil amin (9.20 g, 71.2 mmol) ve toluen (50 mL) yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 110°C'de 5 saat karıştırılmıştır. Karışım *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (1:20) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{13}H_{14}BrNO_2 [M]^+$: 295, 297 (1:1), bulunan 295, 297 (1:1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 4.10-3.89 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Adım 2: 5-Bromo-2-[(2S)-3-metilbütan-2-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol

20

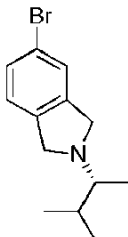
500 mL yuvarlak tabanlı balona tetrahidrofuran (20 mL) ve boran dimetilsülfid (2.0 M in THF, 6.8 mL, 68 mmol) içinde bir 5-bromo-2-[(2S)-3-metilbütan-2-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1,3-dion (2.00 g, 6.75 mmol) solüsyonu yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 80°C'de 48 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde hidroklorik asit (3.0 M, 100 mL) ile söndürülmüştür ve ortaya çıkan solüsyon, etil asetat (3 x 100 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, su (2 x 50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile*

konsantre edilmiştir ve kalıntı, 5-bromo-2-[(2*S*)-3-metilbütan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-izindol sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (1:10) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₃H₁₉BrN [M + H]⁺: 268, 270 (1:1), bulunan 268, 270 (1:1).

5

Tablo 31, (S)-3-metilbütan-2-amini değiştirmek üzere (R)-3-metilbütan-2-amin kullanılarak Ara Ürün 147'ye yönelik açıklanan ile benzer prosedürler kullanılarak hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

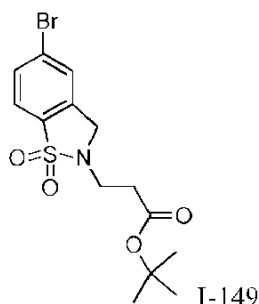
10 Tablo 32.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-148		5-Bromo-2-[(2 <i>R</i>)-3-metilbütan-2-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -izindol	Hesaplanan 268, 270 (1:1), bulunan 268, 270 (1:1)

Ara Ürün 149

tert-Bütil 3-(5-bromo-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol-2(3*H*)-il)propanoat

15



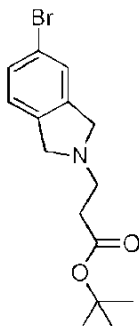
50 mL 3 boyunlu bir yuvarlak tabanlı balona potasyum karbonat (0.33 g, 2.4 mmol), 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit (0.20g, 0.81 mmol), *tert*-bütil akrilat (0.10 g, 0.81 mmol) ve *N,N*-dimetilformamid(10 mL) yerleştirilmiştir. Karışım, 60°C'de 2 saat boyunca karıştırılmıştır ve soğutulmuştur. Su (50 mL) eklenmiştir ve karışım, etil

20

asetat (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelendirilmiştir. Filtrat vakum ile konsantre edilmiştir ve kalıntı, *tert*-bütil 3-(5-bromo-1,1-dioksido benzo[d]izotiyazol-2(3*H*)-il)propanoat sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (1:4) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{14}H_{19}BrNO_4S$ $[M + H]^+$: 376, 378 (1:1), bulunan 376, 378 (1:1).

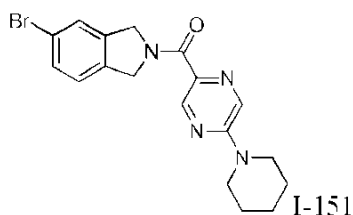
Tablo 33, uygun benzotiyazol veya bromoizindolinon ile başlanarak Ara Ürün 149'a yönelik açıklanan ile benzer bir prosedür kullanılarak hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar. Bazı durumlarda genel prosedür, alternatif olarak solvent olarak 3.0-4.0 eşdeğerler K_2CO_3 veya TEA bazı ve DMF veya *t*-BuOH kullanmak üzere modifiye edilmiştir.

Tablo 33.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[M+H]^+$
I-150		<i>tert</i> -bütil bromoizindolin-2- il)propanoat	3-(5- Hesaplanan 326, 328 (1:1), bulunan 326, 328 (1:1)

15 Ara Ürün 151

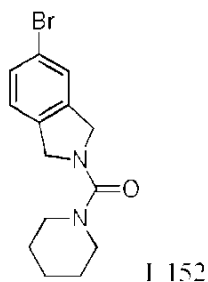
(5-Bromoizindolin-2-il)(5-(piperidin-1-il)pirazin-2-il)metanon



50 mL 3 boyunlu bir yuvarlak tabanlı balona 5-(piperidin-1-il)pirazin-2-karboksilik asit (1.57 g, 7.57 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronyum hekzafluorofosfat (2.88 g, 7.57 mmol), N,N-diizopropiletilamin (1.95 g, 15.2 mmol), 5-bromoizindolin HCl tuzu (1.18 g, 5.05 mmol) ve N,N-dimetilformamid (20 mL) yerleştirilmiştir. Karışım ambiyant sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır akabinde su (20 mL) eklenmiştir. Karışım, EtOAc (3 x 30 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₈H₂₀BrN₄O [M + H]⁺: 387, 389 (1:1), bulunan 387, 389 (1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.29-7.14 (m, 1H), 5.30 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.76-3.74 (m, 4H), 1.74-1.72 (m, 6H).

Ara Ürün 152

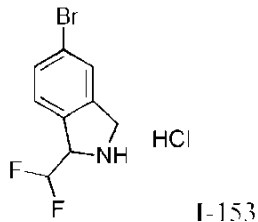
15 (5-Bromoizindolin-2-il)(piperidin-1-il)metanon



Bir 500 mL yuvarlak tabanlı balona DCM (300 mL) içinde 5-bromoizindolin hidroklorid (5.0 g, 21 mmol) ve piperidin (2.72 g, 32.0 mmol) yerleştirilmiştir. Trifosjen (3.16 g, 10.7 mmol) 0°C'de eklenmiştir. Karışım 0°C'de 20 dakika karıştırılmıştır akabinde 0°C'de solüsyon içine piperidin (2.72 g, 32.0 mmol) eklenmiştir ve 40 dakika karıştırılmıştır. Karışım, su (100 mL) ile söndürülmüştür ve etil asetat (3 x 1500 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edimiştir, tuzlu su (2 x 100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, (5-bromoizindolin-2-il)(piperidin-1-il)metanon sağlamak üzere Petrol eter/EtOAc (19:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₄H₁₈BrN₂O [M + H]⁺: 309, 311 (1:1), bulunan 309, 311 (1:1).

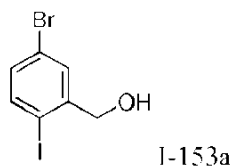
30 Ara Ürün 153

5-Bromo-1-(difluorometil)izoindolin HCl tuzu



5

Adım 1: (5-Bromo-2-iyodofenil)metanol

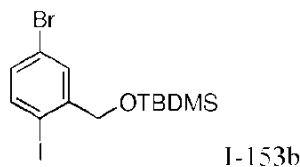


10

1 L yuvarlak tabanlı balon, tetrahidrofuran (150 mL) içinde bir 5-bromo-2-iyodobenzoik asit (15.0 g, 45.9 mmol) solüsyonu ile yüklenmiştir akabinde damlatılarak boran-tetrahidrofuran (459 mL, 0.460 mol, 1.0 M) eklenmiştir. Karışım ambiyant sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır akabinde su (200 mL) eklenerek söndürülmüştür. Ortaya çıkan

15 karışım, diklorometan (3 x 100 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.54 (s, 2H).

20 Adım 2:(5-Bromo-2-iyodobenzil)oksi)(*tert*-bütil)dimetilsilan

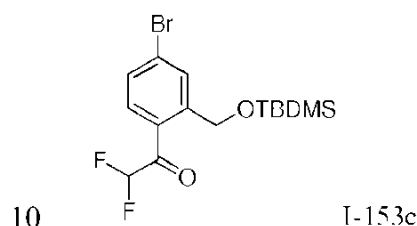


1 L 3 boyunlu yuvarlak tabanlı balonda (5-bromo-2-iyodofenil)metanol (14.0 g, 44.7

25 mmol) ve 1*H*-imidazol (6.09 g, 89.0 mmol), diklorometan (150 mL) ile kombine edilmiştir. Akabinde 0-4°C'de damlatılarak *tert*-bütilklorodimetilsilan (10.1 g, 67.1 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım 16 saat ambiyant sıcaklıkta karıştırılmıştır akabinde

su (50 mL) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, etil asetat (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter içinde %5-10 etil asetat ile
5 ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.67-7.62 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

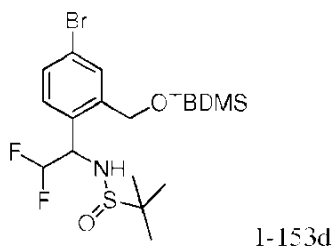
Adım 3: 1-(4-Bromo-2-(((*tert*-bütil dimetilsilil)oksi)metil)fenil)-2,2-difluoroetanon



250 mL 3 boyunlu yuvarlak tabanlı balon, nitrojen altında tetrahidrofuran (120 mL) içinde bir ((5-bromo-2-iyodobenzil)oksi)(*tert*-bütil)dimetilsilan (12.0 g, 28.1 mmol) solüsyonu ile yüklenmiştir. -78°C'de 1 saat boyunca damlatılarak bütil lityum (11.2 mL,
15 28.1 mmol, tetrahidrofuran içinde 2.5 M) eklenmiştir akabinde etil 2,2-difluoroasetat (5.23 g, 42.1 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 2 saat daha -78°C'de ısıtılmıştır akabinde su (100 mL) ile söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, etil asetat (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile*
20 konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.08 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 1 H), 6.40-6.13 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

Adım 4: N-(1-(4-Bromo-2-(((*tert*-bütil dimetilsilil)oksi)metil)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid

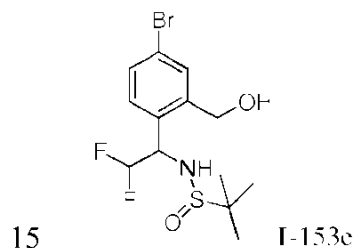
25



500 mL yuvarlak tabanlı balon ambiyant sıcaklıkta THF (120 mL), 1-(4-bromo-2-(((*tert*-

bütildimetilsilil)oksi)metil)fenil)-2,2-difluoroetanon (10.0 g, 26.4 mmol), 2-metilpropan-2-sülfinamid (4.79 g, 39.5 mmol) ve tetraetoksitanyum (12.0 g, 52.7 mmol) ile yüklenmiştir. Reaksiyon 16 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır akabinde sodyum borohidrit (3.01 g, 79.2 mmol) eklenmiştir. Karışım ambiyant sıcaklıkta 2 saat daha
 5 karıştırılmıştır akabinde doymuş aköz amonyum klorid (100 mL) eklenmiştir. Söndürülen reaksiyon, etil asetat (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, bir sonraki adıma tekrar saflaştırılardan taşınan başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum* ile konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{19}H_{33}BrF_2NO_2SSi$ $[M + H]^+$: 484, 486
 10 (1:1), bulunan 484, 486 (1:1).

Adım 5: N-(1-(4-Bromo-2-(hidroksimetil)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid



Bir 250 mL yuvarlak tabanlı balon, *N*-(1-(4-bromo-2-(((*tert*)bütildimetilsilil)oksi)metil)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid (12.00 g, 24.77 mmol), tetrabütülamonyum florid THF solüsyonu (49.5 mL, 49.5 mmol) ve
 20 THF (150 mL) ile yüklenmiştir. Reaksiyon 2 saat boyunca ambiyant sıcaklıkta muhafaza edilmiştir akabinde su (3 x 50 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum* ile konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere diklorometan/metanol (200:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{13}H_{19}BrF_2NO_2S$
 25 $[M + H]^+$: 370, 372 (1:1), bulunan 370, 372 (1:1).

Adım 6: 5-Bromo-1-(difluorometil)izindolin HCl tuzu

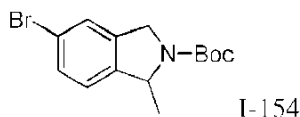
N-(1-(4-bromo-2-(hidroksimetil)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid (0.50
 30 g, 1.4 mmol) ve tizonil klorid (0.41 mL, 5.6 mmol) ambiyant sıcaklıkta diklorometan (5 mL) ile kombine edilmiştir. Reaksiyon, 5 saat boyunca aynı sıcaklıkta karıştırılmıştır

akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, aköz sodyum hidroksit (5.0 M, 5.0 mL, 25 mmol) ve izopropanol (5 mL) içinde çözünmüştür. Ortaya çıkan solüsyon, 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ayrılan organik katman, konsantre edilmiş hidroklorik asit (12.0 M, 0.2 mL) ile muamale edilmiştir ve çökelti oluşmuştur. Katı, 5 filtrasyon ile toplanmıştır ve başlıktaki bileşiğin hidroklorik asit tuzunu vermek üzere *vakum ile* kurutulmuştur. LRMS (ESI) hesaplanan $C_9H_9BrF_2N$ $[M + H]^+$: 248, 250 (1:1), bulunan 248, 250 (1:1).

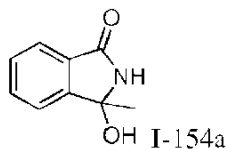
Ara Ürün 154

10

***tert*-Bütil 5-bromo-1-metilizoindolin-2-karboksilat**

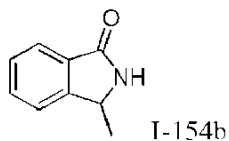


15 **Adım 1: 3-Hidroksi-3-metilizoindolin-1-on**



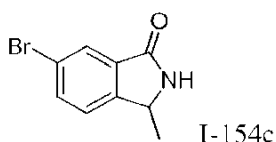
İnert bir nitrojen atmosferi ile temizlenen ve muhafaz edilen 500 mL üç boyunlu 20 yuvarlak tabanlı balona diklorometan (300 mL) içinde izoindolin-1,3-dion (10.00 g, 68.03 mmol) yerleştirilmiştir. Bu solüsyona buz/su banyosu içinde damlatılarak metilmagnezyum iyodid (100 mL, eter içinde 2.0 M, 0.200 mol) eklenmiştir. 5 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon, doymuş aköz amonyum klorid (100 mL) ile söndürülmüştür. Ortaya çıkan karışım, diklorometan (3 x 100 mL) ile özütlenmiştir. 25 Organik katmanlar kombine edilmiştir, tuzlu su (150 mL) ile yıkanmıştır, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, 3-hidroksi-3-metilizoindolin-1-on sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (br, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.49-7.44 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 1.59 (s, 3H).

30 **Adım 2: 3-Metilizoindolin-1-on**



İnert bir nitrojen atmosferi ile temizlenen ve muhafaz edilen 500 mL üç boyunlu
 5 yuvarlak tabanlı balona diklorometan (100 mL) içinde 3-hidroksi-3-metilizoindolin-1-on
 (5.70 g, 35.0 mmol) solüsyonu yerleştirilmiştir. Trietilsilan (40.6 g, 0.350 mol) ve
 trifluoroboran eter kompleksi (28 mL) -15°C'de sırasıyla damlatılarak eklenmiştir.
 Ortaya çıkan solüsyon ambiyant sıcaklıkta 18 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, doymuş
 aköz sodyum bikarbonat (40 mL) ile söndürülmüştür ve diklorometan (3 x 60 mL) ile
 10 özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, tuzlu su (150 mL) ile yıkanmıştır,
 sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre
 edilmiştir ve kalıntı, 3-metilizoindolin-1-on sağlamak üzere petrol eter içinde %20-50 etil
 asetat ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ
 8.61 (br s, 1H), 7.83-7.58 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 1.36 (d, *J* =
 15 6.6 Hz, 3H).

Adım 3: 6-Bromo-3-metilizoindolin-1-on

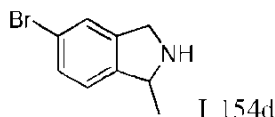


20 İnert bir nitrojen atmosferi ile temizlenen ve muhafaz edilen 100 mL üç boyunlu
 yuvarlak tabanlı balona 1,2-dikloroetan (30 mL) içinde alüminyum triklorid (4.98 g, 37.7
 mmol) ve a solution of 3-metilizoindolin-1-on (2.20 g, 15.0 mmol) yerleştirilmiştir.
 Bromin (1.00 mL, 19.74 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve karışım 15 saat boyunca
 25 reflükse tabi tutulmuştur. Ambiyant sıcaklığa soğutulduktan sonra reaksiyon, doymuş
 aköz sodyum tiyosülfat (10 mL) ile söndürülmüştür. Karışım, etil asetat (100 mL) ile
 özütlenmiştir, organik katman anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve
 filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, etil asetat/petrol (1:1) ile
 ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. Kalıntı, 6-bromo-3-metilizoindolin-1-on
 30 vermek üzere eter ile tritüre edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (s, 1H),

7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Adım 4: 5-Bromo-1-metilizoindolin

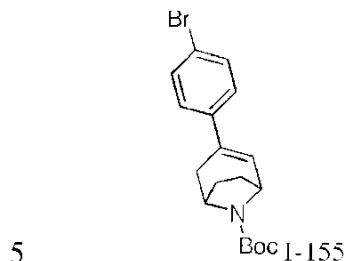
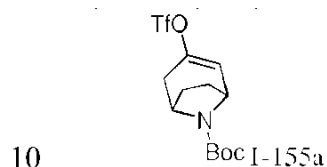
5



Bir 100 mL yuvarlak tabanlı balona 6-bromo-3-metilizoindolin-1-on (0.80 g, 3.5 mmol), sodyum borohidrit (1.21 g, 31.8 mmol) ve THF (40 mL) yerleştirilmiştir. Trifluoroboran eter kompleksi (6.02 g, 42.4 mmol) damlatılarak bir buz/su banyosuna eklenmiştir. Karışım, 70°C'de 16 saat karıştırılmıştır. Ambiyant sıcaklığa soğutulduktan sonra reaksiyon, su (80 mL) ile söndürülmüştür. pH = 10 ayarlamak üzere aköz sodyum hidroksit (5.0 M) eklenmiştir. Karışım, diklorometan (3 x 60 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, hidroklorik asit (6.0 M, 60 mL) içinde çözünmüştür akabinde toluen (30 mL) eklenmiştir. Karışım, 10 dakika boyunca reflükse tabi tutulmuştur ve ambiyant sıcaklığa soğutulmuştur. Aköz katman ayrılmıştır ve pH, aköz sodyum hidroksit (5.0 M) ile 10'a ayarlanmıştır akabinde diklorometan (3 x 40 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, 5-bromo-1-metilizoindolin sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.37 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.28-4.16 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

25 Adım 5: tert-Bütil 5-bromo-1-metilizoindolin-2-karboksilat

Bir 100 mL yuvarlak tabanlı balona 5-bromo-1-metilizoindolin (0.45 g, 2.1 mmol), diklorometan (30 mL), trietilamin (0.43 g, 4.3 mmol) ve di-tert-bütil dikarbonat (0.93 g, 4.2 mmol) yerleştirilmiştir. Karışım, ambiyant sıcaklıkta 18 saat karıştırılmıştır. Karışım, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, *tert-bütil* 5-bromo-1-metilizoindolin-2-karboksilat sağlamak üzere etil asetat/petrol (1:10) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 5.13-4.92 (m, 1H), 4.82-4.58 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 12H).

Ara Ürün 155***tert*-Bütil 3-(4-bromohenil)-8-azabiklo[3.2.1]okt-3-en-8-karboksilat****Adım 1: *tert*-Bütil 3-(((trifluorometil)sülfonil)oksi)-8-azabisiklo[3.2.1]okt-3-en-8-karboksilat**

250 mL 3 boyunlu yuvarlak tabanlı balona tetrahidrofuran (100 mL) içinde bir (1*R*,5*S*)-*tert*-bütil 3-okso-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat (5.00 g, 22.2 mmol) solüsyonu yerleştirilmiştir. Lityum bis(trimetilsilil)amid (tetrahidrofuran içinde 1.0 M, 26.6 mL, 26.6 mmol) -78°C'de damlatılarak eklenmiştir. Karışım 1 saat boyunca -78°C'de karıştırılmıştır. Akabinde tetrahidrofuran (30 mL) bir 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sülfonil)metansülfonamid (9.51 g, 26.6 mmol) solüsyonu -78°C'de eklenmiştir. Karışım, ambiyant sıcaklıkta 16 saat daha karıştırılmıştır. Solvent, *vakum* ile uzaklaştırılmıştır ve kalıntı, etil asetat (100 mL) içinde çözünmüştür, su (2 x 50 mL) ve tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum* ile konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (5:100) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₃H₁₉F₃NO₅S [M + H]⁺: 358, bulunan 358; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ6.08 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.59-4.33 (m, 2H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.31-2.13 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.79-1.63 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Adım 2: *tert*-Bütil 3-(4-bromofenil)-8-azabisiklo[3.2.1]okt-3-en-8-karboksilat

100 mL 3 boyunlu yuvarlak tabanlı balon, *tert*-bütil 3-(((trifluorometil)sülfonil)oksi)-8-azabisiklo[3.2.1]okt-3-en-8-karboksilat (0.50 g, 1.1 mmol), (4-bromofenil)boronik asit (0.25 g, 1.3 mmol), dikloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene)paladyum(II) diklorometan eklentisi (77 mg, 0.11 mmol), potasyum fosfat (0.27 g, 1.3 mmol) ve DMF (8 mL) ile yüklenmiştir. Karışım, 80°C'de 4 saat boyunca ısıtılmıştır akabinde su (30 mL) eklenmiştir ve karışım, etil asetat (3 x 30 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, su (30 mL) ve tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (01:20) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₈H₂₃BrNO₂ [M + H]⁺: 365, 367 (1:1), bulunan 365, 367 (1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.28-1.92 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

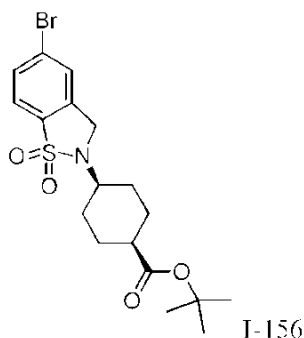
15

Ara Ürün 156

(1*S*,4*S*)-*tert*-Bütil
il)sikloheksankarboksilat

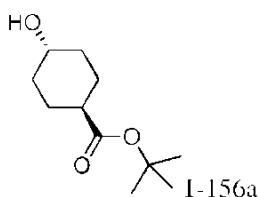
4-(5-bromo-1,1-dioksido benzo[d]izotiyazol-2(3*H*)-

20



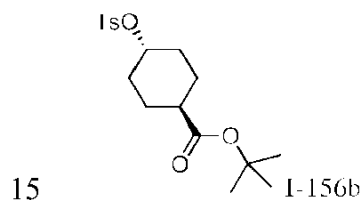
Adım 1: (1*R*,4*R*)-*tert*-Bütil 4-hidroksisikloheksankarboksilat

25



(1*R*,4*R*)-4-hidroksisikloheksankarboksilik asit (0.50 g, 3.5 mmol) ve 1,1-di-*tert*-butoksi-*N,N*-dimetilmetanaminin (2.12 g, 10.4 mmol) toluen solüsyonu (20 mL) 16 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır akabinde ambiyant sıcaklığa soğutulmuştur. Bir aköz NaOH solüsyonu (4.0 M, 50 mL) eklenmiştir ve ortaya çıkan karışım, EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, doymuş aköz NaOH (2 x 50 mL) akabinde tuzlu su (2 x 50 mL) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki ham bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.88-3.85 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.25-1.22 (m, 4H).

Adım 2: (1*R*,4*R*)-*tert*-Bütil 4-(tosyloksi)sikloheksankarboksilat



(1*R*,4*R*)-*tert*-Bütil 4-hidroksisikloheksankarboksilat (0.70 g, 2.1 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridin (3.0 mg, 0.021 mmol), trietilamin (424 mg, 4.19 mmol) ve 4-metilbenzen-1-sülfonil klorid (0.48 g, 2.5 mmol), 50 mL yuvarlak tabanlı balonda ambiyant sıcaklıkta nitrojen atmosferi altında DCM (20 mL) ile kombine edilmiştir. Karışım 16 saat karıştırılmıştır akabinde su (50 mL) eklenmiştir. Karışım, EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (2 x 50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter /etil asetat (10:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.41-4.36 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 4H), 1.51-1.45 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

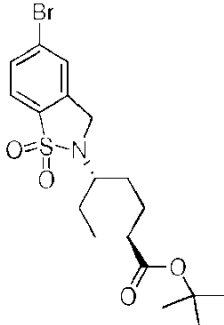
Adım 3: (1*S*,4*S*)-*tert*-Bütil 4-(5-bromo-1,1-dioksidobenzo[d]izotiyazol-2(3*H*)-il)sikloheksankarboksilat

8 mL yuvarlak tabanlı balona *N,N*-dimetil formamid (0.50 mL) ve benzen (0.50 mL)

içinde 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol 1,1-dioksit (50 mg, 0.20 mmol), potasyum-2-metilpropan-2-olate (45 mg, 0.40 mmol) ve (1*R*,4*R*)-*tert*-bütil-4-(tosyloksi)sikloheksankarboksilat (86 mg, 0.24 mmol) yerleştirilmiştir. Reaksiyon 16 saat boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Su (10 mL) eklenmiştir ve karışım, EtOAc (2 x 10 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (2 x 50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere hazırlayıcı-TLC (5:1 petrol eter/EtOAc) ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₈H₂₅BrNO₄S [M + H]⁺: 430, 432 (1:1) bulunan 430, 432 (1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.66 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.58 (s, 9H).

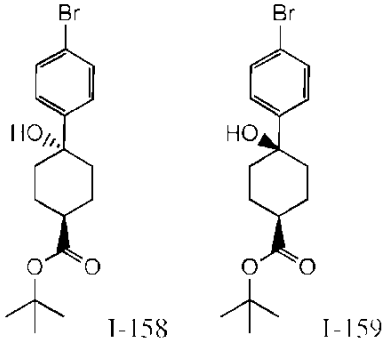
Tablo 34, Ara Ürün 156'ya yönelik olan ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünü açıklar.

Tablo 34.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-157		(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- <i>tert</i> -Bütil 4-(5-bromo-1,1-dioksido benzo[d]izotiyazol-2(3 <i>H</i>)-il)sikloheksan karboksilat	Hesaplanan 430, 432 (1:1), bulunan 430, 432 (1:1)

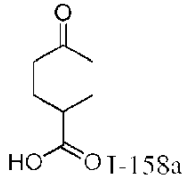
Ara Ürünler 158 ve 159

(1*S*,4*S* ve 1*R*,4*R*)-*tert*-Bütil 4-(4-bromofenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat ve (1*R*,4*S* ve 1*S*,4*R*)-*tert*-Bütil 4-(4-bromofenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat



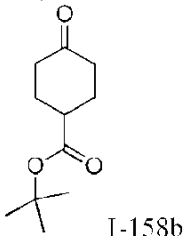
Adım 1: 4-Oksosikloheksankarboksilik asit

5



Etanol (80 mL) içinde bir etil 4-oksosikloheksankarboksilat (11.0 g, 64.6 mmol) solüsyonuna su (40 mL) içinde bir NaOH (2.58 g, 64.6 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon, ambiyant sıcaklıkta 2 saat karıştırılmıştır akabinde HCl (4.0 M) ile pH = 1-3'e asitleştirilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, EtOAc (2 x 150 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki ham bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₇H₁₁O₃ [M + H]⁺: 143, bulunan 143.

Adım 2: tert-Bütil 4-oksosikloheksankarboksilat



20

tert-bütil alkol (80 mL) içinde bir 4-oksosikloheksankarboksilik asit (8.0 g, 0.040 mol), 4-dimetilamiopridin (6.88 g, 56.3 mmol) ve di-*tert*-bütil dikarbonat (26.1 mL, 113 mmol)

solüsyonu 12 saat 70°C'de ısıtılmıştır. Karışım soğutulmuştur ve *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter /etil asetat (15:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{11}H_{19}O_3$ $[M + H]^+$: 199, bulunan 199.

5

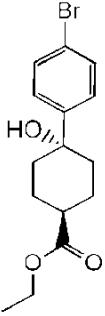
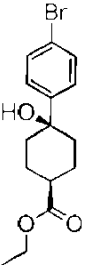
Adım 3: (1S,4S ve 1R,4R)-tert-Bütil 4-(4-bromofenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat ve (1S,4R ve 1R,4S)-tert-Bütil 4-(4-bromofenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat

- 10 -78°C'de soğutulmuş tetrahidrofuran (100 mL) içinde bir 1-bromo-4-iyodobenzen (5.00 g, 17.7 mmol) solüsyonuna 5 dakika üzerinde damlatılarak bütillityum (8.48 mL, 21.2 mmol, THF içinde 2.0 M) eklenmiştir. Reaksiyon 1 saat boyunca -78°C'de karıştırılmıştır akabinde *tert-bütil* 4-oksosikloheksankarboksilat (2.80 g, 14.1 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon, bir saat daha -78°C'de muhafaza edilmiştir
- 15 akabinde su (10 mL) ile söndürülmüştür. Söndürülen reaksiyon, etil asetat (2 x 80 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki rasemik bileşiği sağlamak üzere petrol eter /etil asetat (10:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. Diastereomerler,
- 20 başlıktaki bileşikler (1S,4S ve 1R,4R)-*tert*-Bütil 4-(4-bromofenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat (I-156) sağlamak üzere kütle ile tetiklenen ters faz HPLC (XBridge RP18; %0.05 içeren %38-70 asetonitril/su) ile ayrılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{17}H_{24}BrO_3$ $[M+H]^+$: 355, 357 (1:1), bulunan 355, 357 (1:1); 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H),
- 25 2.55-2.52 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 4H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.41 (s, 9H) ve (1S,4R ve 1R,4S)-*tert*-Bütil 4-(4-bromofenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat (I-157). LRMS (ESI) hesaplanan $C_{17}H_{24}BrO_3$ $[M+H]^+$: 355, 357 (1:1), bulunan 355, 357 (1:1); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 2.28-2.27 (m, 1H), 1.84-1.62 (m, 8H), 1.43 (s, 9H).

30

Tablo 35, Ara Ürünler 158 ve 159'a yönelik olan ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

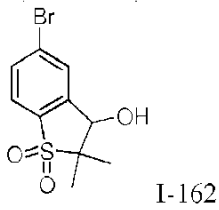
Tablo 35.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-160		(1S,4S ve 1R,4R)-etil 4-(4-bromofenil)-4-hidroksisikloheksan-1-karboxilat	Hesaplanan 327, 329 (1:1), bulunan 327, 329 (1:1)
I-161		(1R,4S ve 1S,4R)-etil 4-(4-bromofenil)-4-hidroksisikloheksan-1-karboxilat	Hesaplanan 327, 329 (1:1), bulunan 327, 329 (1:1)

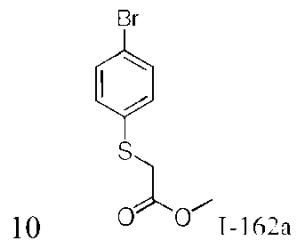
Ara Ürün 162

Bromo-3-hidroksi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiyofen-1,1-dioksit

5



Adım 1: Metil 2-((4-bromofenil)tiyo)asetat

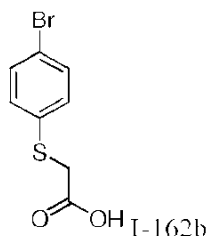


10

Bir 250 mL yuvarlak tabanlı balona 4-bromobenzenitiyol (5.00 g, 26.4 mmol), metil-2-bromoasetat (6.07 g, 39.7 mmol), trietilamin (7.37 mL, 52.9 mmol) ve tetrahidrofuran (130 mL) yerleştirilmiştir. Karışım, 4 saat boyunca 70°C'de ısıtılmıştır akabinde *vakum* ile konsantre edilmiştir. Kalıntı, su (100 mL) içinde çözünmüştür akabinde etil asetat (3 x 150 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, tuzlu su (100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki ham bileşiği sağlamak üzere *vakum* ile konsantre edilmiştir. GCMS (ES) hesaplanan $C_9H_9BrO_2S$ $[M]^+$: 260, 262 (1:1), bulunan 260, 262 (1:1).

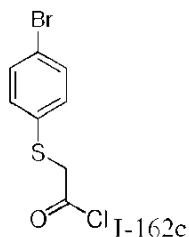
10

Adım 2: 2-((4-Bromofenil)tiyo)asetik asit



Bir 500 mL yuvarlak tabanlı balona metanol (200 mL) and su (20 mL) içinde metil 2-((4-bromofenil)tiyo) asetat (7.40 g, 28.3 mmol), sodyum hidroksit (2.26 g, 56.6 mmol) yerleştirilmiştir. Karışım, 16 saat ambiyant sıcaklıkta karıştırılmıştır akabinde *vakum* ile konsantre edilmiştir. Su (100 mL) akabinde pH = 5 olana kadar hidroklorik asit (6.0 M) eklenmiştir. Karışım, etil asetat (3 x 100 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar tuzlu su (100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki ham bileşiği sağlamak üzere *vakum* ile konsantre edilmiştir. GCMS (ES) hesaplanan $C_8H_7BrO_2S$ $[M]^+$: 246, 248 (1:1), bulunan 246, 248 (1:1).

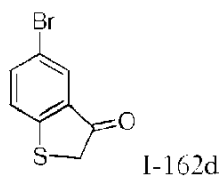
25 Adım 3: 2-((4-Bromofenil)tiyo)asetil klorid



Tiyonil klorid (150 mL) içinde bir 2-((4-bromofenil)tiyo)asetik asit (6.20 g, 25.1 mmol) solüsyonu 1 saat reflükste ısıtılmıştır akabinde tekrar saflaştırılmadan bir sonraki adıma taşınan başlıktaki ham bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

5

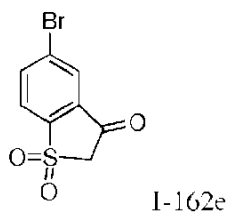
Adım 4: 5-Bromobenzo[b]tiyofen-3(2H)-on



- 10 0-4°C'de 1,2-dikloroetan (150 mL) içinde bir alüminyum klorid (13.7 g, 103 mmol) süspansiyonuna damlatılarak 2-((4-Bromofenil)tiyo)asetil klorid (21 g, 79 mmol) eklenmiştir. Karışım ısıtılmıştır ve 16 saat ambiyant sıcaklıkta muhafaza edilmiştir. Reaksiyon karışımı, hidroklorik asite (1.5 M, 150 mL) eklenmiştir akabinde 1,2-dikloroetan (3 x 300 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su
- 15 (2 x 200 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (01:30) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H).

20

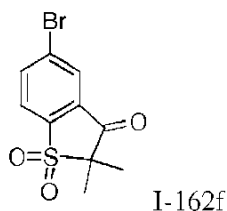
Adım 5: 5-Bromobenzo[b]tiyofen-3(2H)-on 1,1-dioksit



- 25 500 mL yuvarlak tabanlı balona 0-4°C'de 1,2-dikloroetan (200 mL) içinde 5-bromobenzo[b]tiyofen-3(2H)-on (10.0 g, 43.7 mmol) akabinde 3-klorobenzoperoxoik asit (22.6 g, 131 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, ambiyant sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır ve doymuş sodyum bikarbonat (150 mL) ve su (200 mL) eklenmiştir. Karışım, 1,2-dikloroetan (3 x 500 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik

katmanlar tuzlu su (2 x 200 mL) ile yıkanmıştır, anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (1:10) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H).

Adım 6: 5-Bromo-2,2-dimetilbenzo[*b*]tiyofen-3 (2*H*)-on 1,1-dioksit



10

50 mL yuvarlak tabanlı balona tetrahidrofuran (20 mL) içinde 5-bromobenzo[*b*]tiyofen-3(2*H*)-on 1,1-dioksit (0.51 g, 1.9 mmol), iyodometan (0.69 g, 4.9 mmol) ve 1,5-diazabisiklo [4.3.0] non-5-en (0.73 mL, 4.9 mmol) eklenmiştir. Karışım, 3 saat boyunca 70°C'de ısıtılmıştır akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Su (50 mL) eklenmiştir ve ortaya çıkan karışım, etil asetat (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, tuzlu su (2 x 100 mL) ile yıkanmıştır, anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (01:30) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. GCMS (ES) hesaplanan C₁₀H₉BrO₃S [M]⁺: 288, 290 (1:1), bulunan 288, 290 (1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.65 (s, 6H).

20

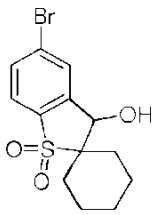
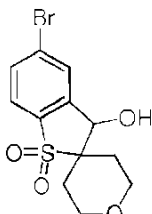
Adım 7: Bromo-3-hidroksi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiyofen-1,1-dioksit

50 mL yuvarlak tabanlı balona metanol (20 mL) içinde 5-bromo-2,2-dimetilbenzo[*b*]tiyofen-3 (2*H*)-on 1,1-dioksit (0.60 g, 2.1 mmol) yerleştirilmiştir akabinde sodyum borohidrit (0.450 g, 10.4 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 1 saat karıştırılmıştır akabinde su (2 mL) ile söndürülmüştür. Karışım, etil asetat (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir, organik katmanlar kombine edilmiştir, anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85-7.80 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

30

Tablo 36, uygun elektrofil kullanılarak Ara Ürün 162 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Ara Ürünleri açıklar.

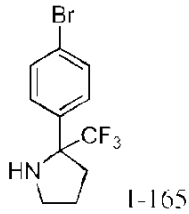
5 Tablo 36.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	¹ H NMR
I-163		5-Bromo-3-hidroksi-3 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>b</i>]tiyof en-2,1'-sikloheksan] 1,1-dioksit	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.78-7.74 (m, 3H), 6.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.96 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.69-1.41 (m, 8H).
I-164		5-Bromo-3-hidroksi-2',3',5',6'-tetrahidro-3 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>b</i>]tiyof en-2,4'-piran]1,1-dioksit	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78-7.64 (m, 3H), 4.96 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.98-3.80 (m, 4H), 2.27-2.03 (m, 4H).

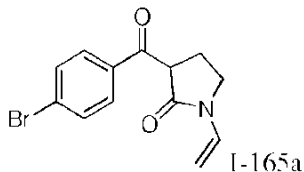
Ara Ürün 165

(*R* ve *S*)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)pirrolidin

10



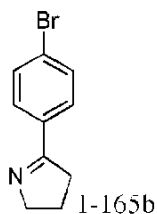
Adım 1: 3-(4-Bromobenzoil)-1-vinilpirrolidin-2-on



Potasyum *tert*-butoksit (6.26 g, 55.8 mmol) , tetrahidrofuran (150 mL) içinde bir 1-
 5 vinilpirrolidin-2-on (6.20 g, 55.8 mmol) ve metil 4-bromobenzoate (10.00 g, 46.50
 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Karışım ambiyant sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır
 akabinde su (200 mL) eklenmiştir ve pH, hidroklorik asit (1.0 M) ile 7'ye ayarlanmıştır.
 Ortaya çıkan karışım, EtOAc (3 x 200 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik
 katmanlar, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile*
 10 konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter içinde %0-25
 EtOAc ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan
 C₁₃H₁₃BrNO₂ [M + H]⁺: 294, 296 (1:1), bulunan 294, 296 (1:1); ¹H NMR (300 MHz,
 CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.06-6.97 (m, 1H), 4.55-4.50
 (m, 3H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H).

15

Adım 2: 5-(4-Bromofenil-3,4-dihidro-2H-pirrole



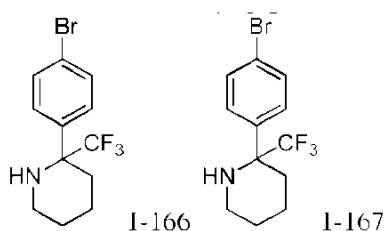
HCl (8.0 M, 20.0 mL, 160 mmol) içinde bir 3-(4-bromobenzoyl)-1-vinilpirrolidin-2-on (5.0
 20 g, 17.0 mmol) süspansiyonu 16 saat reflükste ısıtılmıştır. Karışım, ambiyant sıcaklığa
 soğutulmuştur ve EtOAc (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Aköz katman, NaOH (%15 aköz
 solüsyon) ile pH = 13'e bazikleştirilmiştir ve DCM (5 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Kombine
 edilen organik katmanlar, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve
 25 *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter
 içinde %0-25 EtOAc ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI)
 hesaplanan C₁₀H₁₁BrN [M + H]⁺: 224, 226 (1:1), bulunan 224, 226 (1:1); ¹H NMR (300
 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.69 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H), 2.96-2.88 (m,
 2H), 2.10-2.00 (m, 2H).

Adım 3: (S ve R)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)pirrolidin

Asetonitril (3 mL) içinde buz ile soğutulmuş bir 5-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrole
 5 (0.80 g, 3.6 mmol) solüsyonuna 0°C'de sırayla trifluorometansülfonik asit (0.67 g, 4.5 mmol), potasyum hidrojen fluorid (0.84 g, 11 mmol) ve trimetil(trifluorometil)silan (5.08 g, 35.7 mmol) eklenmiştir. Karışım, ambiyant sıcaklığa ısıtılmıştır ve 48 saat karıştırılmıştır akabinde pH > 7 olana kadar doymuş aköz NaHCO₃ eklenmiştir. Solüsyon, EtOAc (3 x 10 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar,
 10 anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter içinde %0-20 DCM ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₁H₁₂BrF₃N [M + H]⁺: 294, 296 (1:1), bulunan 294, 296 (1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.60-2.51
 15 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H).

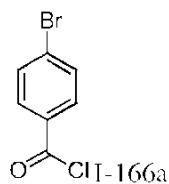
Ara Ürünler 166 ve 167

(R veya S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidin ve (R veya S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidin
 20



Adım 1: 4-Bromobenzoil klorid

25

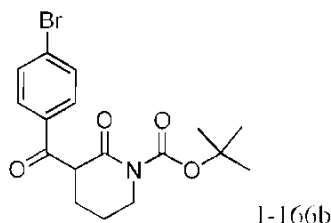


Sülfürlü diklorid (59 g, 0.50 mol) içinde bir 4-bromobenzoik asit (10.0 g, 49.7 mmol) solüsyonu 16 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Karışım akabinde bir sonraki adıma

tekrar saflaştırıladıan taşınan başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

Adım 2: tert-Bütil 3-(4-bromobenzoil)-2-okso piperidin-1-karboksilat

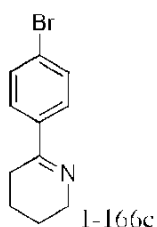
5



- 78°C'de THF (2 mL) içinde bir *tert*-bütil 2-okso piperidin-1-karboksilat (0.20 g, 1.0 mmol) solüsyonuna lityum bis(trimetilsilil)amid (1.0 M in THF, 2.11 mL, 2.11 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım 10 dakika karıştırılmıştır akabinde 4-bromobenzoil klorid (0.22 g, 1.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, ambiyant sıcaklığa ısıtılmıştır ve 1 saat karıştırılmıştır akabinde doymuş aköz amonyum klorid (20 mL) eklenmiştir. Söndürülmüş reaksiyon, EtOAc (3 x 10 mL) ile özütlenmiştir, kombine edilen organik katmanlar, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, *tert*-bütil 3-(4-bromobenzoil)-2-okso piperidin-1-karboksilat sağlamak üzere petrol eter içinde %0-1 EtOAc ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan: C₁₇H₂₁BrNO₄[M + H]⁺: 382, 384 (1:1), bulunan 382, 384 (1:1).

Adım 3: 6-(4-Bromofenil)-2,3,4,5-tetrahidropiridin

20



tert-Bütil 3-(4-bromobenzoil)-2-okso piperidin-1-karboksilat (2.00 g, 5.23 mmol) ambiyant sıcaklıkta HCl (8.0 M, 43.6 mL, 0.520 mol) ile kombine edilmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 16 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon akabinde doymuş aköz Na₂CO₃(50 mL) içine dökülmüştür ve EtOAc (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve

vakum ile konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter içinde %0-1 EtOAc ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan: $C_{11}H_{13}BrN$ $[M + H]^+$: 238, 240 (1:1), bulunan 238, 240 (1:1).

5 **Adım 4: (R veya S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidin ve (R veya S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidin**

Asetonitril (10 mL) içinde bir 6-(4-bromofenil)-2,3,4,5-tetrahidropiridin (1.0 g, 4.2 mmol) solüsyonuna 0-4°C'de sırayla trifluorometansülfonik asit (3.30 g, 22.0 mmol), potasyum hidrojen florid (3.94 g, 50.4 mmol) ve trimetil(trifluorometil)silan (5.97 g, 42.0 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, 48 saat boyunca ambiyant sıcaklıkta karıştırılmıştır. Reaksiyon akabinde doymuş aköz $NaHCO_3$ (50 mL) ile söndürülmüştür akabinde EtOAc (3 x 30 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, anhidroz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki rasemik bileşiği sağlamak üzere petrol eter içinde %0-1 DCM ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. Başlıktaki bileşikler akabinde aşağıdaki prosedür takip edilerek Kiral SFC ile ayrılmıştır:

Kullanılan Kolon: Chiralpak IA, 2 x 25cm

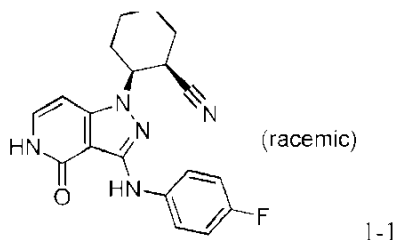
20 Mobil faz: CO_2 içinde %15 iPrOH

Pik A (I-166): (R veya S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidin. Tr = 4.74 min. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{12}H_{14}BrF_3N$ $[M + H]^+$: 308, 310 (1:1), bulunan 308, 310 (1:1).

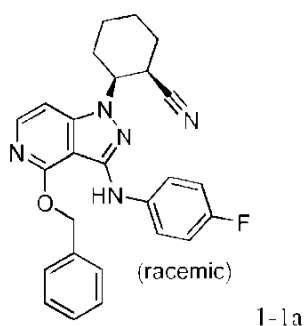
25 Pik B (I-167): (R veya S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidin. Tr = 5.48 min. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{12}H_{14}BrF_3N$ $[M + H]^+$: 308, 310 (1:1), bulunan 308, 310 (1:1).

Örnek 1-1

30 **(cis)-2-{3-[(4-Fluorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril (rasemat)**



Adım 1: cis-2-(4-(Benziloksi)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (rasemik)



Bir viyal, (cis)-2-[3-amino-4-(benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (1-2; 24 mg; 0.069 mmol), di-*tert*-bütil(2',4',6'-triizopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfin (20 mg, 0.041 mmol), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0.014 mmol) ve potasyum asetat (17 mg, 0.17 mmol) ile yüklenmiştir. 2-propanol (0.75 mL) ve 4-bromofluorobenzen (19 µL, 0.17 mmol) eklenmiştir ve karışım, N₂ ile temizlenmiştir. Viyal akabinde kapatılmıştır ve 2.5 saat boyunca 85°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur, EtOAc (30 mL) ile seyreltilmiştir ve su (10 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir başlıktaki bileşiği (rasemik) sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0/100 EtOAc/Hekzan) akabinde ayrıca hazırlayıcı ince katman kromatografisi (%20 aseton/Hekzan) ile saflaştırılan bir kalıntıyı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₆H₂₅FN₅O [M+H]⁺: 442, bulunan 442.

Adım 2: (cis)-2-[3-((4-Fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (rasemat)

Nitrojen altında EtOAc (2 mL) içinde bir cis-2-(4-(benziloksi)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril(rasemik) (25 mg, 0.057 mmol)

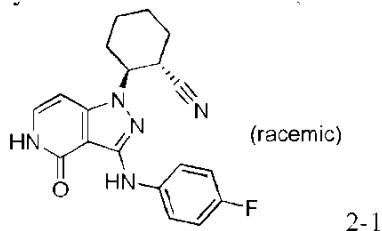
solüsyonuna %10 Pd/C (10 mg) eklenmiştir. Reaksiyon, bir H₂ (balon) atmosferi altına yerleştirilmiştir ve 2 saat boyunca oda sıcaklığında iyice karıştırılmıştır. H₂ balonu uzaklaştırılmıştır ve EtOH (2 mL) ve MeOH (2 mL) eklenmiştir. Karışım, birkaç dakika selenlenmiştir ve akabinde katalizör filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır. Filtrat, *vakum ile*

5 konsantre edilmiştir ve kalıntı, kütle tetiklemeli ters faz HPLC (C-18; %0.1 TFA içeren asetonitril/su) ile saflaştırılmıştır. İstenen ürünü içeren fraksiyonların liyofilizasyonu, başlıktaki bileşiği (rasemat) sağlamıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₉H₁₉FN₅O [M+H]⁺: 352, bulunan 352. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H),

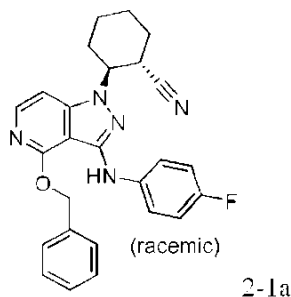
10 3.43 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 2H).

Örnek 2-1

15 **(*trans*)-2-{3-[(4-Fluorofenil)aminol-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril (rasemat)**



20 **Adım 1: (*trans*)-2-(4-(Benziloksi)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (rasemik)**



25 Bir viyal, (*trans*)-2-[3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril (I-3; 36.0 mg; 0.104 mmol), di-*tert*-bütil(2',4',6'-triizopropil-

3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfin (30 mg, 0.062 mmol), Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0.021 mmol) ve potasyum asetat (25 mg, 0.26 mmol) ile yüklenmiştir. 2-propanol (1.0 mL) ve 4-bromofluorobenzen (28 µL, 0.26 mmol) eklenmiştir ve karışım, N₂ ile temizlenmiştir. Viyal akabinde kapatılmıştır ve 2.5 saat boyunca 85°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur, EtOAc (30 mL) ile seyreltilmiştir ve su (10 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntının silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılması başlıktaki bileşiği (rasemik) sağlamıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₆H₂₅FN₅O [M+H]⁺: 442, bulunan 442.

10

Adım 2: (trans)-2-{3-[(4-Fluorofenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril (rasemat)

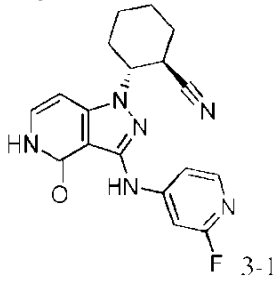
EtOAc (4 mL) içinde bir (trans)-2-(4-(benziloksi)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril(rasemik) (45 mg, 0.057 mmol) solüsyonuna %10 Pd/C (10 mg) eklenmiştir. Reaksiyon, bir H₂ (balon) atmosferi altına yerleştirilmiştir ve 2 saat boyunca oda sıcaklığında iyice karıştırılmıştır. H₂ balonu akabinde uzaklaştırılmıştır ve katalizör filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, kütle tetiklemeli ters faz HPLC (C-18; %0.1 TFA içeren asetonitril/su) ile saflaştırılmıştır. İstenen ürünü içeren fraksiyonların liyofilizasyonu, başlıktaki bileşiği (rasemat) sağlamıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₉H₁₉FN₅O [M+H]⁺: 352, bulunan 352. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.2, 6.0 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68-1.87 (m, 5H), 1.45 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).

25

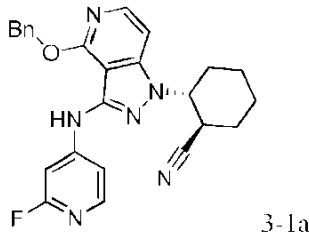
Örnek 3-1

(1*R*,2*R*)-2-{3-[(2-Fluoropiridin-4-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

30



Adım 1: (1R,2R)-2-(4-(Benziloksi)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril



Bir viyal, (1R,2R)-2-[3-amino-4-(benziloxy)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (l-4; 28 mg; 0.082 mmol), di-*tert*-bütil(2',4',6'-triizopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfin (24 mg, 0.049 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0.016 mmol), 4-bromo-2-fluoropiridin (36.1 mg, 0.205 mmol) ve potasyum asetat (20.1 mg, 0.205 mmol) ile yüklenmiştir. 2-propanol (1.0 mL) eklenmiştir ve karışım, N₂ ile temizlenmiştir. Viyal akabinde kapatılmıştır ve 2.5 saat boyunca 85°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur, EtOAc (30 mL) ile seyreltilmiştir ve su (10 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum* ile konsantre edilmiştir. Kalıntının silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılması akabinde ayrıca hazırlayıcı ince katman kromatografisi (%25 aseton/Hekzan) ile saflaştırılması başlıktaki bileşiği vermiştir.

LRMS (ESI) hesaplanan C₂₅H₂₄FN₆O [M+H]⁺: 443, bulunan 443. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.41-1.55 (m, 2H).

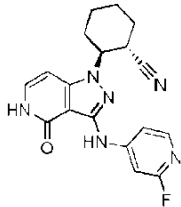
Adım 2: (1R,2R)-2-{3-[(2-Fluoropiridin-4-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

EtOAc (3 mL) içinde bir (1R,2R)-2-(4-(Benziloksi)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (33 mg, 0.074 mmol) solüsyonuna EtOH (0.5 mL) ve %10 Pd/C (10 mg) eklenmiştir. Reaksiyon, bir H₂ (balon) atmosferi altına yerleştirilmiştir ve 2 saat boyunca oda sıcaklığında iyice karıştırılmıştır. H₂ balonu akabinde uzaklaştırılmıştır ve katalizör filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-10 MeOH/CH₂Cl₂) ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₈H₁₈FN₆O [M+H]⁺: 353, bulunan 353. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.2 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.67-1.92 (m, 5H), 1.46 (m, 1H), 1.34 (m, 1H).

15

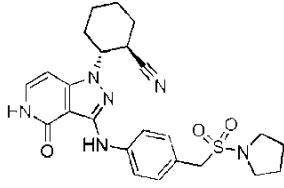
Tablo 37, uygun enantiyosaf karbonitril ile başlanarak Örnek 3-1 ile benzer bir şekilde hazırlanan Örnekleri açıklar. Belirli durumlarda genel prosedür, alternatif olarak 70-90°C'de 1.75-2.7 eşdeğerler K₃PO₄ veya KOAc bazı ve/veya 0.11 %mol [(2-di-tert-bütilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladyum(II) metansülfonat (*t*-BuXPhos Pd G3) ve/veya *t*-amil alkol içinde yaklaşık olarak 0.1'de aril bromid birleştirme partnerinin 1.2-1.4 eşdeğerini kullanmak üzere modifiye edilmiştir. Belirli durumlarda hidrojenoliz reaksiyonu, solvent olarak EtOAc, MeOH veya THF kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

25 Tablo 37.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
3-2 	(1S,2S)-2-{3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 353, bulunan 353
3-3	(1R,2R)-2-(4-okso-3-((4-((pirrolidin-1-ilsülfonil)metil)fenil)amin o)-4,5-dihidro-1H-	Hesaplanan 481, bulunan

Örnek Yapı

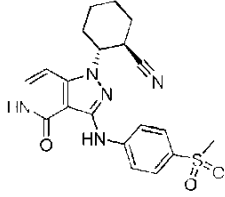
Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril

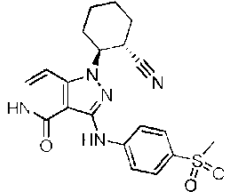
481

3-4



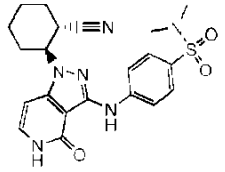
(1*R*,2*R*)-2-(3-([4-(metilsülfonil)fenil]amino) -4- Hesaplanan
okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1- 412, bulunan
il)sikloheksankarbonitril 412

3-5



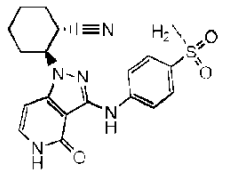
(1*S*,2*S*)-2-(3-([4-(metilsülfonil)fenil]amino) -4- Hesaplanan
okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1- 412, bulunan
il)sikloheksankarbonitril 412

3-6



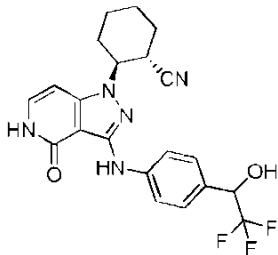
4-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5- Hesaplanan
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)- 441, bulunan
N,N-dimetilbensensülfonamid 441

3-7



4-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5- Hesaplanan
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3- 413, bulunan
il}amino)bensensülfonamid 413

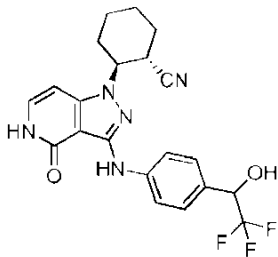
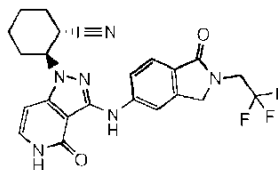
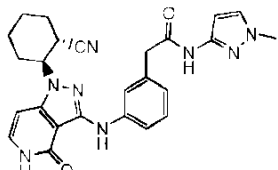
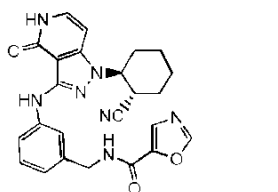
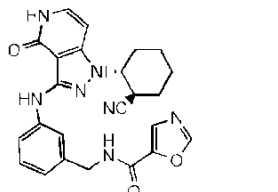
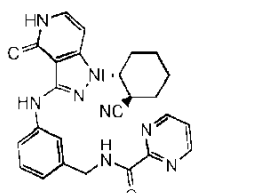
3-8

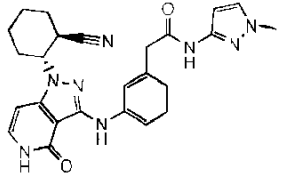
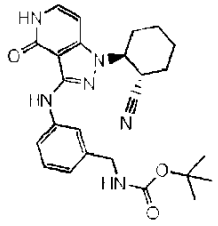
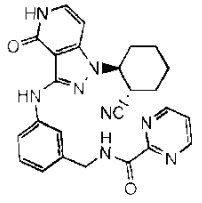
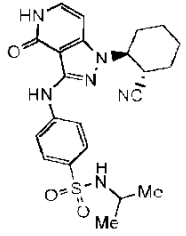
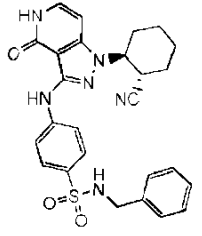


(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-({4-[(1*R* veya 1*S*))-2,2,2-
trifluoro-1-hidroksietil]fenil}amino)-4,5-dihidro- Hesaplanan
1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1- (piridon nihai 432, bulunan
il)sikloheksankarbonitril bileşiğinin SFC ayrılması aracılığıyla Pik 432
A'dan türetilen, AD-H, CO₂ içinde %25 MeOH,
Tr = 2.9 dakika)

3-9

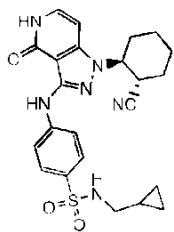
(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-({4-[(1*S* veya 1*R*)-2,2,2- Hesaplanan

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	trifluoro-1-hidroksietil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (piridon nihai bileşiğinin SFC ayrılması aracılığıyla Pik B'den türetilen, AD-H, CO ₂ içinde %25 MeOH, Tr = 6.59 dakika)	432, bulunan 432
3-10 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-okso-3-[[1-okso-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -izindol-5-il]amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 471, bulunan 471
3-11 	2-[3-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)fenil]- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)asetamid	Hesaplanan 471, bulunan 471
3-12 	<i>N</i> -[3-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)benzil]-1,3-oksazol-5-karboksamid	Hesaplanan 458, bulunan 458
3-13 	<i>N</i> -[3-({1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5- dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)benzil]-1,3-oksazol-5-karboksamid	Hesaplanan 458, bulunan 458
3-14 	<i>N</i> -[3-({1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)benzil]pirimidin-2-karboksamid	Hesaplanan 469, bulunan 469

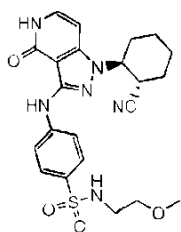
Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
3-15 	2-[3-({1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-siyanosiklohekzil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)fenil]- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)asetamid	Hesaplanan 471, bulunan 471
3-16 	<i>tert</i> -bütil [3-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosiklohekzil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)benzil]karbamat	Hesaplanan 463, bulunan 463
3-17 	<i>N</i> -[3-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosiklohekzil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)benzil]pirimidin-2-karboksamid	Hesaplanan 469, bulunan 469
3-18 	4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosiklohekzil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)- <i>N</i> -(1-metiletil)benzensülfonami de	Hesaplanan 455, bulunan 455
3-19 	<i>N</i> -benzil-4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosiklohekzil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)benzensülfonamid	Hesaplanan 503, bulunan 503
3-20	4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosiklohekzil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)- <i>N</i> -(siklopropilmetil)benzensul fonamid	Hesaplanan 467, bulunan 467

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

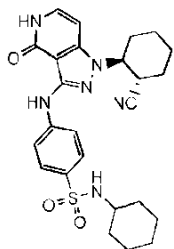
3-21



4-({1-[(1S,2S)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-
- dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-
N-(2-metoksietil) benzensülfona mide

Hesaplanan
471, bulunan
471

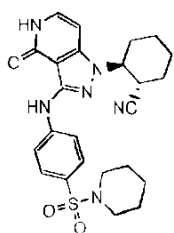
3-22



4-({1-[(1S,2S)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-
dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-N-
sikloheksilbenzensülfonamid

Hesaplanan
495, bulunan
495

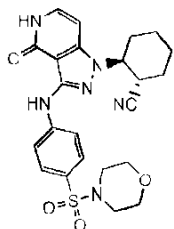
3-23



(1S,2S)-2-(4-okso-3-{{4-(piperidin-1-
ilsülfonil)fenil}amino}-4,5-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
481, bulunan
481

3-24



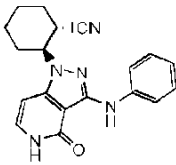
(1S,2S)-2-(3-{{4-(morfolin-4-
ilsülfonil)fenil}amino}-4-okso-4,5-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
483, bulunan
483

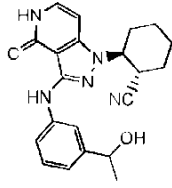
3-25

(1S,2S)-2-[4-okso-3-(fenilamino)-4,5-dihidro-
1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il]sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
334, bulunan
334

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
		
3-26	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-okso-3-([3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 415, bulunan 415
3-27	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 445, bulunan 445
3-28	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-okso-3-([3-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-ilmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 415, bulunan 415
3-29	<i>N</i> -[4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)benzil]-1,3-oksazol-5-karboksamid	Hesaplanan 458, bulunan 458
3-30	<i>N</i> -[4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)benzil]pirimidin-2-karboksamid	Hesaplanan 469, bulunan 469
3-31	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-([3-(1-hidroksietil)fenil] amino)-4-	Hesaplanan

Örnek Yapı



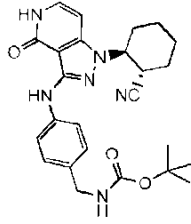
Bileşik Adı

okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

LRMS [M+H]⁺

378, bulunan
378

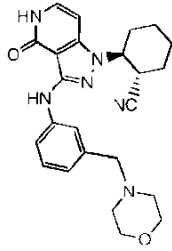
3-32



tert-bütil [4-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5 - dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)benzil]karbamat

Hesaplanan
463, bulunan
463

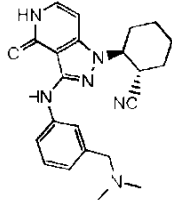
3-33



(1*S*,2*S*)-2-(3-({3-(morfolin-4-ilmetil)fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
433, bulunan
433

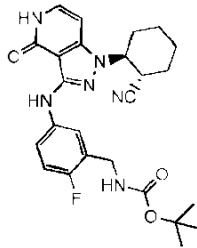
3-34



(1*S*,2*S*)-2-[3-({3-[(dimetilamino)metil]pheny 1}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il] sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
391, bulunan
391

3-35



tert-bütil [5-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-2-fluorobenzil]karbamat

Hesaplanan
481, bulunan
425 [M-*t*Bu]

3-36

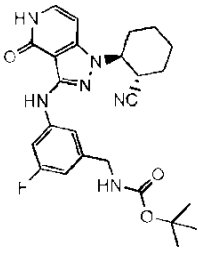
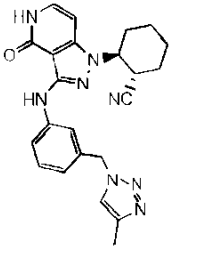
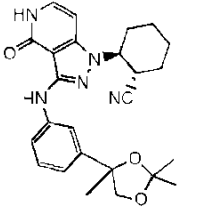
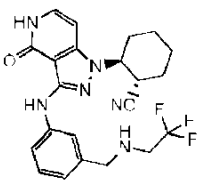
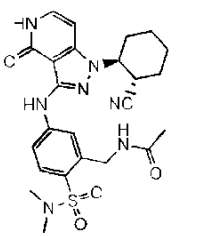
tert-bütil [3-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-5-fluorobenzil]karbamat

Hesaplanan
481, bulunan
425 [M-*t*Bu]

Örnek Yapı

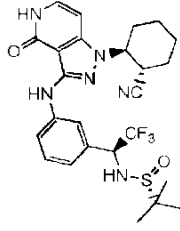
Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

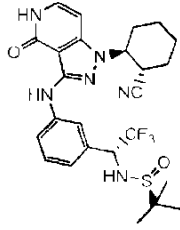
			
3-37		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[3-({3-[(4-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 429, bulunan 429
3-38		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-okso-3-[(3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioksolan-4-il)fenil)amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 448, bulunan 448
3-39		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-{4-okso-3-[(3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil}phenil)amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 445, bulunan 445
3-40		<i>N</i> -[5-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)-2-(dimetilsülfamoil)benzil] acetamid	Hesaplanan 512, bulunan 512
3-41		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-[3-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-2-metilpropan-2-sülfinamid (I-65'ten)	Hesaplanan 535, bulunan 535

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

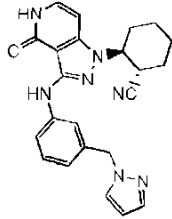
3-42



N-{[(1*R*)-1-[3-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid (I-66'dan)

Hesaplanan
535, bulunan
535

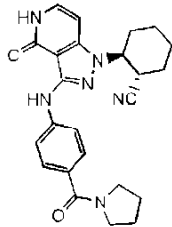
3-43



(1*S*,2*S*)-2-(4-okso-3-[[3-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
414, bulunan
414

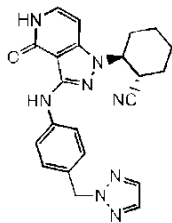
3-44



(1*S*,2*S*)-2-(4-okso-3-[[4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
431, bulunan
431

3-45



(1*S*,2*S*)-2-(4-okso-3-[[4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
415, bulunan
415

3-46

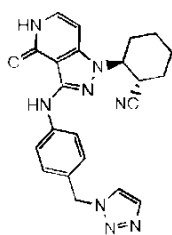


(1*S*,2*S*)-2-(4-okso-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

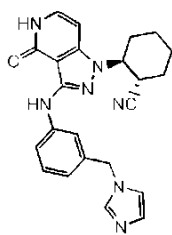
Hesaplanan
415, bulunan
415

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

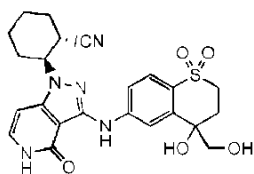
3-47



(1S,2S)-2-(3-((3-(1H-imidazol-1-yl)metil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
414, bulunan
414

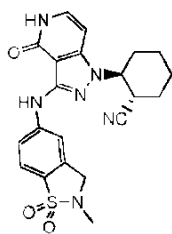
3-48



(1S,2S)-2-(3-((4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1,1-dioksido-3,4-dihidro-2H-tiyokromen-6-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
484, bulunan
484

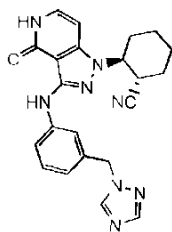
3-49



(1S,2S)-2-(3-((2-metil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
439, bulunan
439

3-50



(1S,2S)-2-(4-okso-3-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
415, bulunan
415

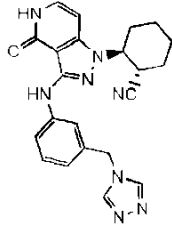
3-51

(1S,2S)-2-(4-okso-3-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)metil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

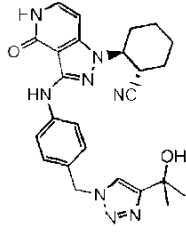
Hesaplanan
415, bulunan
415

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

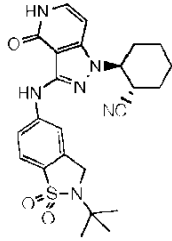
3-52



(1S,2S)-2-{3-[(4-{[4-(1-hidroksi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}fenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
473, bulunan
473

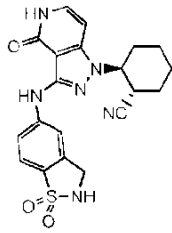
3-53



(1S,2S)-2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
481, bulunan
425 [M-*t*Bu]

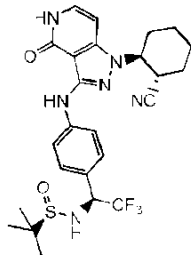
3-54



(1S,2S)-2-{3-[(1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
425, bulunan
425

3-55



N-((1S)-1-[4-({1-[(1S,2S)-2-siyanosiklohekszil]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino}fenil]-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid (I-68'den)

Hesaplanan
535, bulunan
535

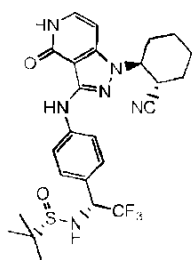
3-56

N-((1R)-1-[4-({1-[(1S,2S)-2-siyanosiklohekszil]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino}fenil]-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid

Hesaplanan
535, bulunan
535

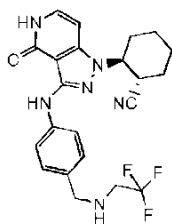
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

metilpropan-2-sülfinamid (I-67'den)

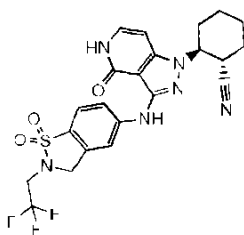
3-57



(1S,2S)-2-{4-okso-3-[(4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil}phenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
445, bulunan:
445

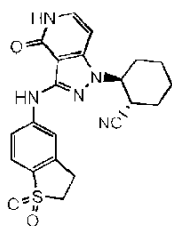
3-58



(1S,2S)-2-(3-[(1,1-dioksido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
507, bulunan
507

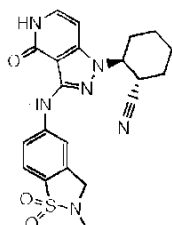
3-59



(1S,2S)-2-{3-[(1,1-dioksido-2,3-dihidro-1-benzotiyofen-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
424, bulunan
424

3-60



(1S,2S)-2-{3-[(2-etil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
453, bulunan
453

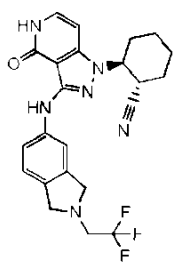
3-61

(1S,2S)-2-(4-okso-3-[(2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-izindol-5-il)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
457, bulunan
457

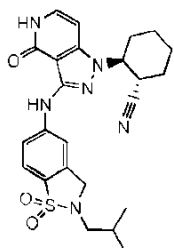
Örnek Yapı

Bileşik Adı

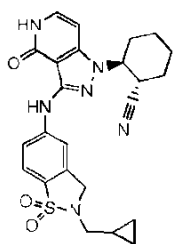
LRMS [M+H]⁺

il)sikloheksankarbonitril

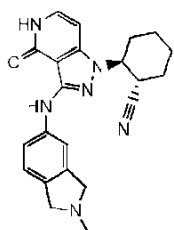
3-62

(1S,2S)-2-(3-[[2-(2-metilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitrilHesaplanan
481, bulunan
481

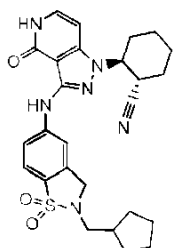
3-63

(1S,2S)-2-(3-[[2-(siklopropilmetil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitrilHesaplanan
479, bulunan
479

3-64

(1S,2S)-2-{3-[[2-metil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitrilHesaplanan
389, bulunan
389

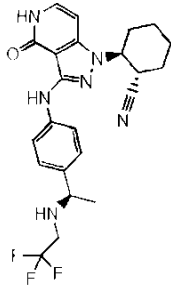
3-65

(1S,2S)-2-(3-[[2-(siklopentilmetil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitrilHesaplanan
507, bulunan
507

3-66

(1S,2S)-2-{4-okso-3-[(4-((1*R*)-1-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil)phe nil)amino]-4,5-Hesaplanan
459, bulunan

Örnek Yapı



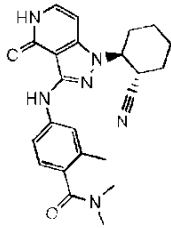
Bileşik Adı

dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-49'dan)

LRMS [M+H]⁺

459

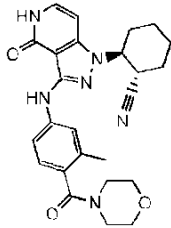
3-67



4-((1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N,N*,2-trimetilbenzamid

Hesaplanan 419, bulunan 419

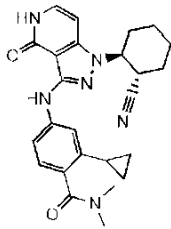
3-68



(1*S*,2*S*)-2-(3-((3-metil-4-(morfolin-4-ilkarbonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan 461, bulunan 461

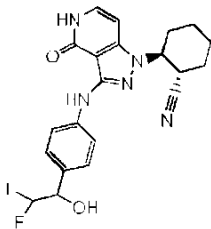
3-69



4-((1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2-siklopropil-*N,N*-dimetilbenzamid

Hesaplanan 445, bulunan 445

3-70



(1*S*,2*S*)-2-(3-((4-(2,2-difluoro-1-hidroksietil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (diastereomerlerin karışımı)

Hesaplanan 414, bulunan 414

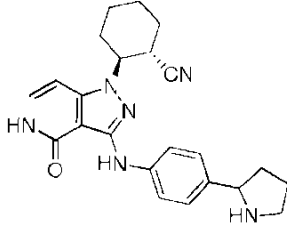
3-71

(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-((4-[(2*S* veya 2*R*)-pirrolidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-

Hesaplanan 403, bulunan 403

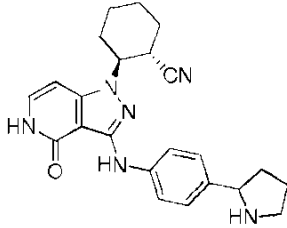
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

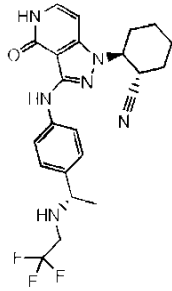
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril 403
(piridon nihai bileşiğinin SFC ayrılması
aracılığıyla Pik A'dan türetilen, AD-H, EtOH
içinde %55 Hekzan, Tr = 16 dakika)

3-72



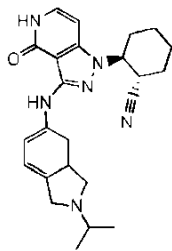
(1S,2S)-2-[4-okso-3-({4-[(2R veya 2S)-
pirrolidin-2-il]fenil} amino)-4,5-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il
]sikloheksankarbonitril (piridon nihai 403, bulunan
bileşiğinin SFC ayrılması aracılığıyla Pik 403
B'den türetilen, AD-H, EtOH içinde %55
Hekzan, Tr = 23 dakika)

3-73



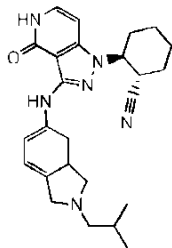
(1S,2S)-2-{4-okso-3-[(4-{(1S)-1-[(2,2,2-
trifluoroetil)amino]etil}fe nil)amino]-4,5-dihidro-
1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril (I-50'den)

3-74

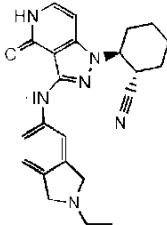
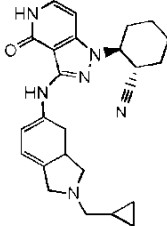
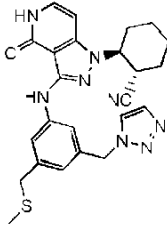
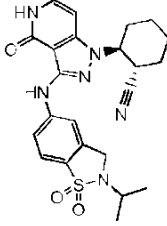
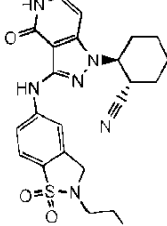


(1S,2S)-2-(3-{[2-(1-metiletil)-2,3-dihidro-1H-
izoindol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril

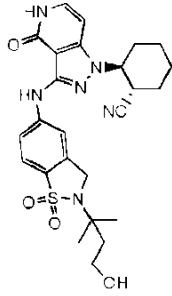
3-75



(1S,2S)-2-(3-{[2-(2-metilpropil)-2,3-dihidro-1H-
izoindol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
3-76 	(1S,2S)-2-{3-[(2-etil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il} sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 403, bulunan 403
3-77 	(1S,2S)-2-(3-{[2-(siklopropilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -izoindol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 429 bulunan 429
3-78 	(1S,2S)-2-[3-({3-[(metilsülfanil)metil]-5-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil} amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il] sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 475, bulunan 475
3-79 	(1S,2S)-2-(3-{[2-(1-metiletil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 467, bulunan 467
3-80 	(1S,2S)-2-(3-{[2-(2-hidroksietil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 469, bulunan 469
3-81 	(1S,2S)-2-(3-{[2-(3-hidroksi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 511, bulunan

Örnek Yapı



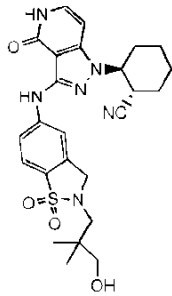
Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

511

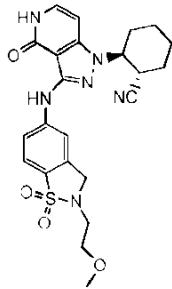
3-82



(1*S*,2*S*)-2-(3-{{2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropil)-
1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-
il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
511, bulunan
511

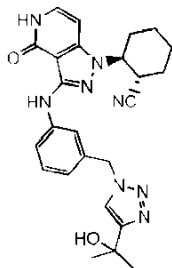
3-83



(1*S*,2*S*)-2-(3-{{2-(2-metoksietil)-1,1-dioksido-
2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-
okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
483, bulunan
483

3-84



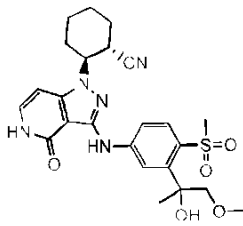
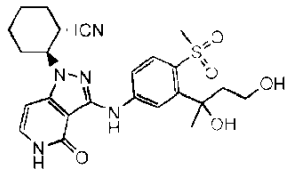
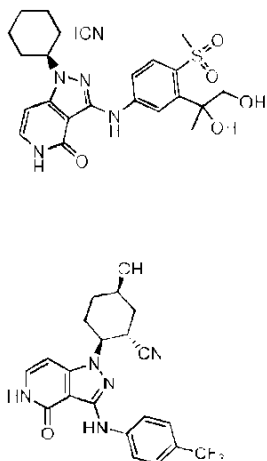
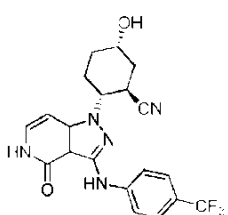
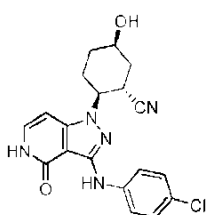
(1*S*,2*S*)-2-{3-[[3-[[4-(1-hidroksi-1-metiletil)-
1*H*-1,2,3-triazol-1-il]metil]fenil]amino]-4-okso-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}
sikloheksankarbonitril

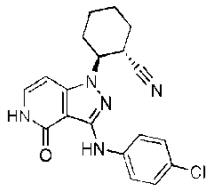
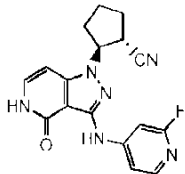
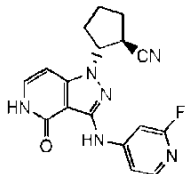
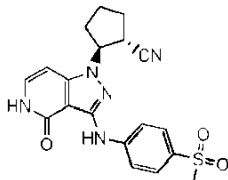
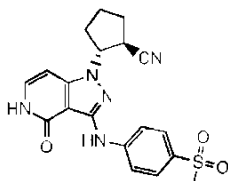
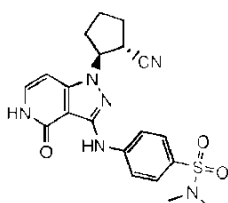
Hesaplanan
473, bulunan
473

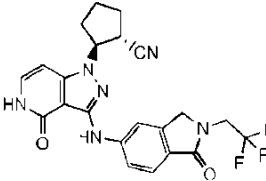
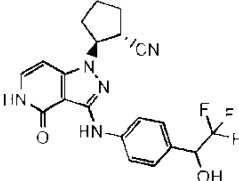
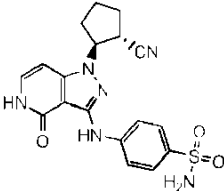
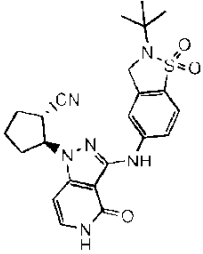
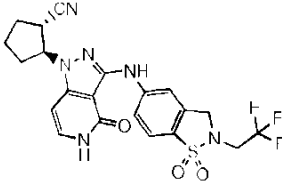
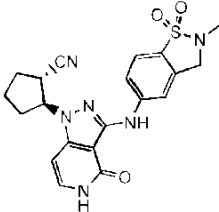
3-85

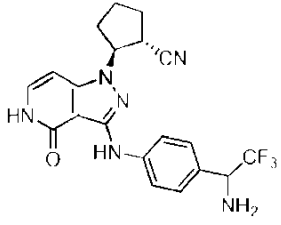
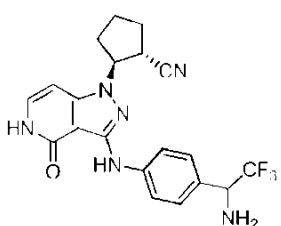
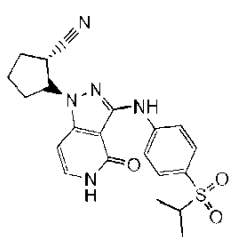
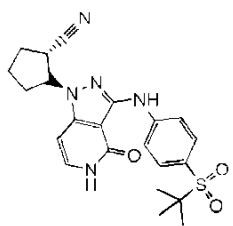
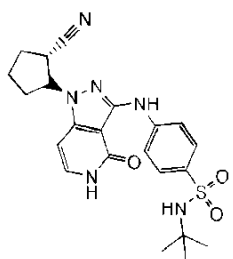
(1*S*,2*S*)-2-(3-{[3-(1-hidroksi-2-metoksi-1-
metiletil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino} -4-okso-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
500, bulunan
500

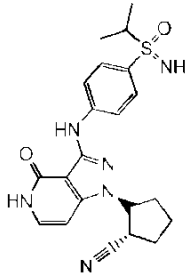
Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
		
3-86	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-([3-(1,3-dihidroksi-1-metilpropil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 500, bulunan 500
		
3-87	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-([3-(1,2-dihidroksi-1-metiletil)-4-(metilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 486, bulunan 486
		
3-88	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroksi-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 508, bulunan 508
		
3-89	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-hidroksi-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 418, bulunan 418
		
3-90	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)-5-hidroksisikloheksankarbonitril e	Hesaplanan 384, bulunan 384
3-91	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-	Hesaplanan

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	368, bulunan 368
3-92 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-{3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il}siklopentankarbonitril	Hesaplanan 339, bulunan 339
3-93 	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-{3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il}siklopentankarbonitril	Hesaplanan 339, bulunan 339
3-94 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-{[4-(metilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)siklopentankarbonitril	Hesaplanan 398, bulunan 398
3-95 	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(3-{[4-(metilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)siklopentankarbonitril	Hesaplanan 427, bulunan 427
3-96 	4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)- <i>N,N</i> -dimetilbensensülfonamid	Hesaplanan 398, bulunan 398
3-97	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-okso-3-{[1-okso-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -izoindol-5-	Hesaplanan 457, bulunan

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	il]amino}-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)siklopentankarbonitril	457
3-98 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-okso-3-([4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroksietil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)siklopentankarbonitril (diastereomerlerin karışımı)	Hesaplanan 418, bulunan 418
3-99 	4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)benzensülfonamid	Hesaplanan 399, bulunan 399
3-100 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-{3-[(2- <i>tert</i> -bütil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il}siklopentankarbonitril	Hesaplanan 467, bulunan 467
3-101 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-([1,1-dioksido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)siklopentankarbonitril	Hesaplanan 493, bulunan 493
3-102 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-{3-[(2-metil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il}siklopentankarbonitril	Hesaplanan 425, bulunan 425

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
3-103		Hesaplanan 417, bulunan 417
3-104		Hesaplanan 417, bulunan 417
3-105		a Hesaplanan 426, bulunan 426
3-106		Hesaplanan 440, bulunan 440
3-107		Hesaplanan 455, bulunan 455
3-108	(1S,2S)-2-[3-({4-[(S veya R)-S-(1-metiletil)sülfonimidoil]phe nil}amino)-4-okso-	Hesaplanan 425, bulunan

Örnek Yapı



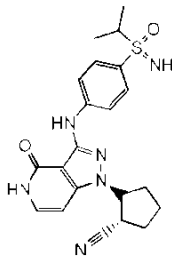
Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril (CO₂ içinde ASH, %20 MeOH kullanılarak OBn ara ürünü üzerinde SFC ile Pik B'den türetilen, Tr = 7.5 dakika)

425

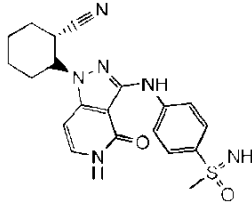
3-109



(1*S*,2*S*)-2-[3-({4-[(*S* veya *R*)-*S*-(1-metiletil)sülfonimidoil]phe nil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklopentankarbonitril (CO₂ içinde ASH, %20 MeOH kullanılarak OBn ara ürünü üzerinde SFC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 6.8 dakika)

Hesaplanan
425, bulunan
425

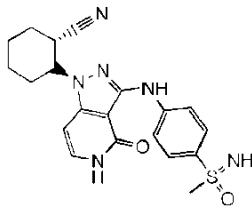
3-110



(1*S*,2*S*)-2-(3-({4-[(*S* veya *R*)-*S*-metilsülfonimidoil]fenil} amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (OJ-H, CO₂ içinde %15 MeOH+%0.25 DMEA kullanılarak SFC ile Pik A'dan türetilen Tr = 6.0 dakika)

Hesaplanan
411, bulunan
411

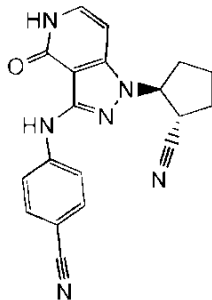
3-111



(1*S*,2*S*)-2-(3-({4-[(*S* veya *R*)-*S*-metilsülfonimidoil]fenil} amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (OJ-H, CO₂ içinde %15 MeOH+%0.25 DMEA kullanılarak SFC ile Pik B'den türetilen Tr = 6.9 dakika)

Hesaplanan
411, bulunan
411

3-112



4-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosiklopentil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il} amino)benzonitril

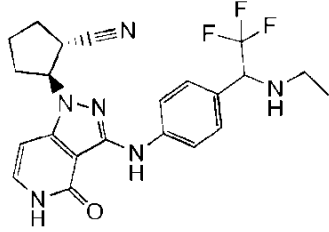
Hesaplanan
345, bulunan
345

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

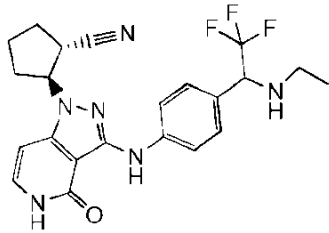
3-113



(1S,2S)-2-[3-({4-[(1R veya 1S)-1-(etilamino)-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]siklopentankarbonitril (I-113'ten. SFC ile Pik A'dan türetilen, AS-H, CO₂ içinde %15 MeOH+%0.25 DMEA, Tr = 4.89 dakika)

Hesaplanan
445, bulunan
445

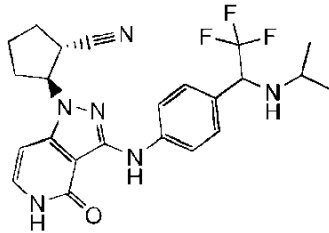
3-114



(1S,2S)-2-[3-({4-[(1S veya 1R)-1-(etilamino)-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]siklopentankarbonitril (I-113'ten. SFC ile Pik B'den türetilen, AS-H, CO₂ içinde %15 MeOH+%0.25 DMEA, Tr = 7.63 dakika)

Hesaplanan
445, bulunan
445

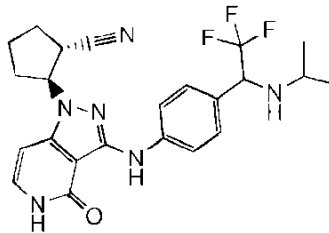
3-115



(1S,2S)-2-{4-okso-3-[(4-[(1R veya 1S)-2,2,2-trifluoro-1-[(1-metiletil)amino]etil]phenyl)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il} siklopentankarbonitril (I-114'ten. SFC ile Pik A'dan türetilen, AS-H, CO₂ içinde %15 MeOH+%0.25 DMEA, Tr = 3.87 dakika)

Hesaplanan
459, bulunan
459

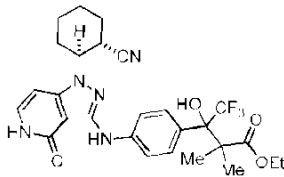
3-116



(1S,2S)-2-{4-okso-3-[(4-[(1S veya 1R)-2,2,2-trifluoro-1-[(1-metiletil)amino]etil]phenyl)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}siklopentankarbonitril (I-114'ten. SFC ile Pik B'den türetilen, AS-H, CO₂ içinde %15 MeOH+%0.25 DMEA, Tr = 4.75 dakika)

Hesaplanan
459, bulunan
459

3-117



(R veya S) Etil 3-(4-((1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat (I-115'ten. SFC ile Pik A'dan türetilen, CO₂ içinde Kiral IC, %15 MeOH, Tr = 4.41 dakika)

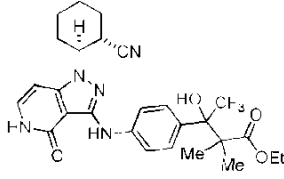
Hesaplanan
546, bulunan
546.

3-118

(R veya S) Etil 3-(4-((1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-

Hesaplanan
546, bulunan

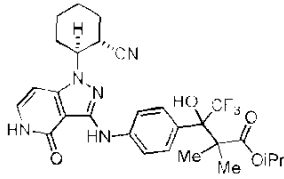
Örnek Yapı



Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

3-119



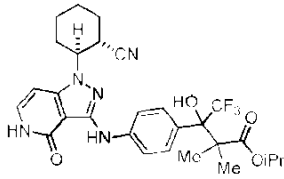
pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat (I-115'ten. SFC ile Pik B'den türetilen, CO₂ içinde Kiral IC, %15 MeOH, Tr = 5.91 dakika)

(*R* veya *S*) İzopropil 3-(4-(((1*S*,2*S*)-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat (I-116'dan. SFC ile Pik A'dan türetilen, CO₂ içinde Kiral IC, %15 MeOH, Tr = 3.57 dakika)

546.

Hesaplanan
560, bulunan
560.

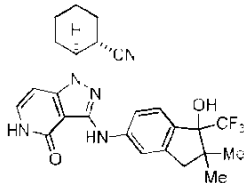
3-120



(*R* veya *S*) İzopropil 3-(4-(((1*S*,2*S*)-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksi-2,2-dimetilbütanoat (I-116'dan. SFC ile Pik B'den türetilen, CO₂ içinde Kiral IC, %15 MeOH, Tr = 4.87 dakika)

Hesaplanan
560, bulunan
560.

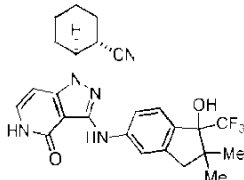
3-121



(1*S*,2*S*)-2-(3-(((*R* veya *S*)-1-hidroksi-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-117'den. SFC ile Pik A'dan türetilen, Lux-4, CO₂ içinde %35 MeOH, Tr = 3.58 dakika)

Hesaplanan
486, bulunan
486.

3-122



(1*S*,2*S*)-2-(3-(((*R* veya *S*)-1'-hidroksi-1'-(trifluorometil)-1'-3'-dihidrospiro[siklopropan-4,4'-bicyclo[3.1.0]heksan]-1-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-117.'den. SFC ile Pik B'den türetilen, Lux-4, CO₂ içinde %35 MeOH, Tr = 5.06 dakika)

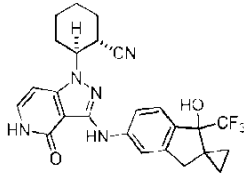
Hesaplanan
486, bulunan
486.

3-123

(1*S*,2*S*)-2-(3-(((*R* veya *S*)-1'-hidroksi-1'-(trifluorometil)-1'-3'-dihidrospiro[siklopropan-4,4'-bicyclo[3.1.0]heksan]-1-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-117.'den. SFC ile Pik B'den türetilen, Lux-4, CO₂ içinde %35 MeOH, Tr = 5.06 dakika)

Hesaplanan
484, bulunan

Örnek Yapı



Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

1,2'-inden]-5'-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H- 484.

pirazolo[4,3-c]piridin-1-

il)sikloheksankarbonitril (I-118'den. SFC ile

Pik A'dan türetilen, Lux-4, CO₂ içinde %25

MeOH, Tr = 3.84 dakika)

(1S,2S)-2-(3-(((R veya S)-1'-hidroksi-1'-

(trifluorometil)-1',3'-dihidrospiro[siklopropan-

1,2'-inden]-5'-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-

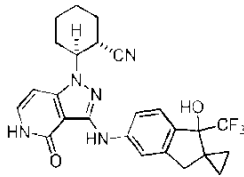
pirazolo[4,3-c]piridin-1-

il)sikloheksankarbonitril (I-118'den. SFC 484.

aracılığıyla Pik B'den türetilen: Lux-4, CO₂

içinde %25 MeOH, Tr = 7.14 dakika)

3-124



(1S,2S)-2-(4-okso-3-((4-((R veya S)-1,1,1-

trifluoro-2-metoksipropan-2-il)fenil)amino)-4,5-

dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-

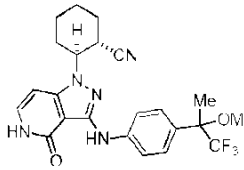
il)sikloheksankarbonitril (I-119'dan)

Hesaplanan

460, bulunan

460.

3-125



(1S,2S)-2-(3-(((R veya S)-2,3-dimetil-1,1-

dioksido-2,3-dihidrobzeno[d]izotiyazol-5-

il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-

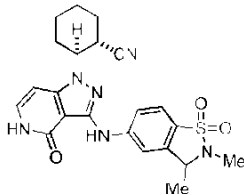
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-85'ten)

Hesaplanan

454, bulunan

454.

3-126



(1S,2S)-2-(3-(((R veya S)-2,3-dimetil-1,1-

dioksido-2,3-dihidrobzeno[d]izotiyazol-5-

il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-

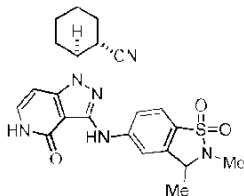
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-86'ten)

Hesaplanan

454, bulunan

454.

3-127



(1S,2S)-2-(3-(((R veya S)-3-metil-1,1-

dioksido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-

dihidrobzeno[d]izotiyazol-5-il)amino)-4-okso-

4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-

il)sikloheksankarbonitril (I-83'ten)

Hesaplanan

522, bulunan

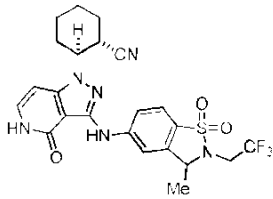
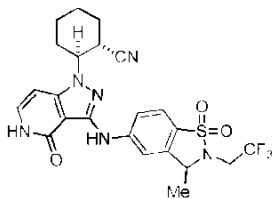
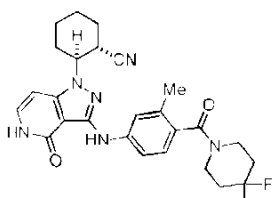
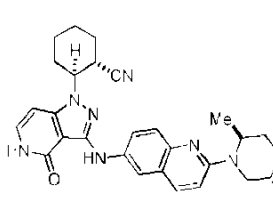
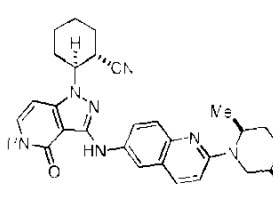
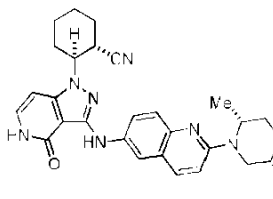
522.

3-128

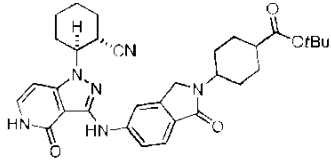
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

			
3-129		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-(((<i>R</i> veya <i>S</i>)-3-metil-1,1-dioksido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobzeno[<i>d</i>]izotiyazol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-84'ten)	Hesaplanan 522, bulunan 522.
3-130		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-karbonil)-3-metilfenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-120'den)	Hesaplanan 496, bulunan 496.
3-131		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((2-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dimetilmorfolino)kinolin-6-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-121'den)	Hesaplanan 498, bulunan 498.
3-132		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((2-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dimetilmorfolino)kinolin-6-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-122'den)	Hesaplanan 498, bulunan 498.
3-133		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((2-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetilmorfolino)kinolin-6-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-123'ten)	Hesaplanan 498, bulunan 498.
3-134		(<i>cis</i> veya <i>trans</i>) <i>tert</i> -bütil 4-(5-(((1-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -	Hesaplanan 571, bulunan

Örnek Yapı



Bileşik Adı

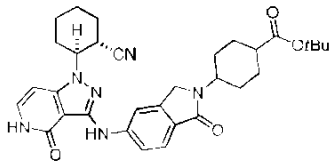
LRMS [M+H]⁺

pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1-oksoizindolin-2-il)sikloheksankarboksilat (I-124'ten. SFC ile Pik A'dan türetilen, ES Industries Basic, CO₂ içinde %20 MeOH, Tr = 7.63 dakika)

571.

(*cis* veya *trans*)*tert*-bütil 4-(5-((1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-

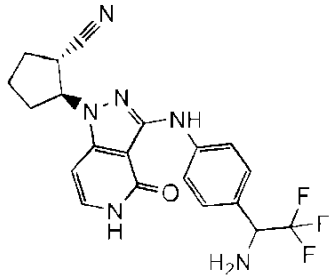
3-135



pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1-oksoizindolin-2-il)sikloheksankarboksilat (I-124'ten. SFC ile Pik B'den türetilen, ES Industries Basic, CO₂ içinde %20 MeOH, Tr = 9.43 dakika)

Hesaplanan 571, bulunan 571.

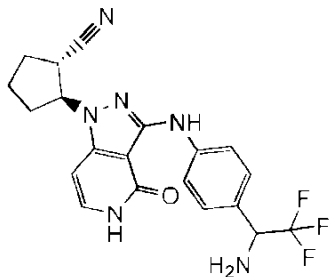
3-136



(1S,2S)-2-[3-((4-((1R veya 1S)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]siklopentankarbonitril (I-69'dan)

Hesaplanan 417, bulunan 417

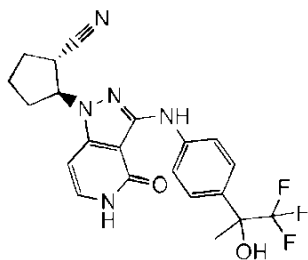
3-137



(1S,2S)-2-[3-((4-((1S veya 1R)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]siklopentankarbonitril (I-70'ten)

Hesaplanan 417, bulunan 417

3-138

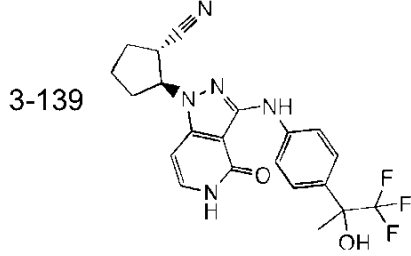


(1S,2S)-2-[4-okso-3-((4-((1R veya 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroksi-1-metiletil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]siklopentankarbonitril (I-119a'dan)

Hesaplanan 432, bulunan 432

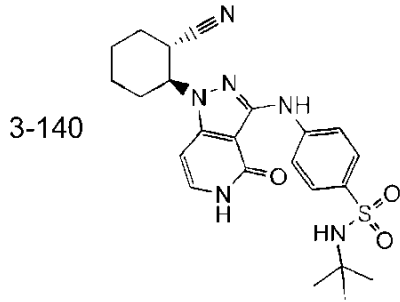
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

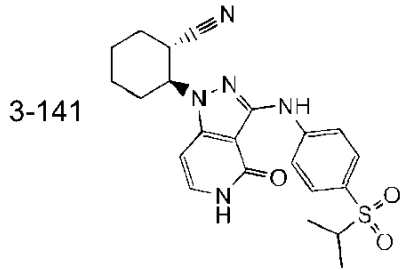
(1S,2S)-2-[4-okso-3-({4-[(1R veya 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroksi-1-metiletil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]siklopentankarbonitril (I-119b'den)

Hesaplanan
432, bulunan
432



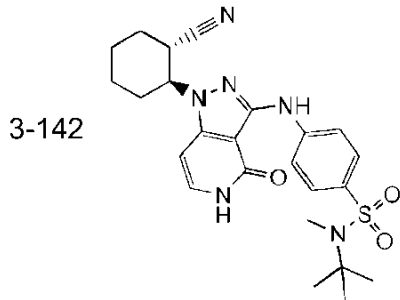
N-tert-bütil-4-({1-[(1S,2S)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)benzensülfonamid

Hesaplanan
469, bulunan
469



(1S,2S)-2-[3-({4-[(1-metiletil)sülfonil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
440, bulunan
440



N-tert-bütil-4-({1-[(1S,2S)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-*N*-metilbenzensülfonamid

Hesaplanan
483, bulunan
483

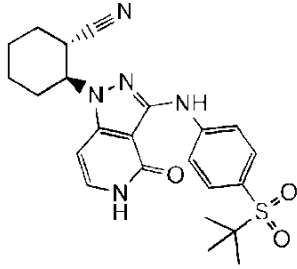
3-143

(1S,2S)-2-(3-{4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

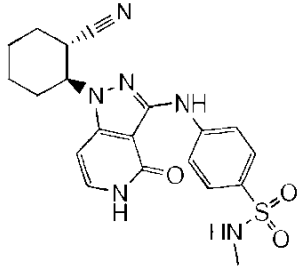
Hesaplanan
454, bulunan
454

Örnek Yapı

Bileşik Adı

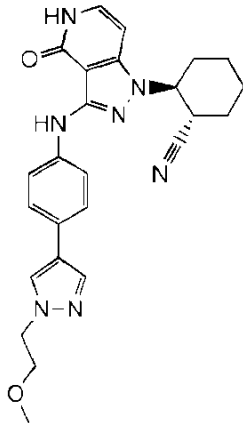
LRMS [M+H]⁺

3-144



4-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5- Hesaplanan
dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-N- 427, bulunan
metilbenzensülfonamid 427

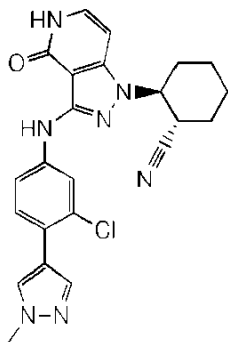
3-145



(1S,2S)-2-[3-((4-[1-(2-metoksietil)-1H-pirazol-
4-il]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]
sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
458, bulunan
458

3-146



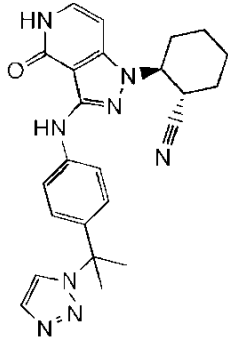
(1S,2S)-2-(3-([3-kloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-
il]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
448, bulunan
448

3-147

(1S,2S)-2-[3-((4-[1-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-1-
il]etil}fenil} amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H- Hesaplanan
443, bulunan

Örnek Yapı



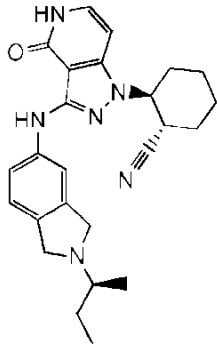
Bileşik Adı

pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]
sikloheksankarbonitril

LRMS [M+H]⁺

374 [M-68]
triazol

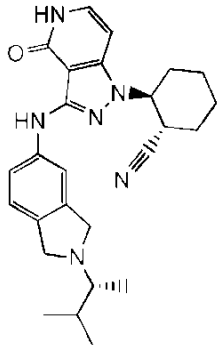
3-148



(1*S*,2*S*)-2-[3-({2-[(1*S*)-1,2-dimetilpropil]-2,3-
dihidro-1*H*-izoindol-5-il} amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il
]sikloheksankarbonitril (I-147'den

Hesaplanan
445, bulunan
445

3-149



(1*S*,2*S*)-2-[3-({2-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-2,3-
dihidro-1*H*-izoindol-5-il} amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
il]sikloheksankarbonitril (I-148'den

Hesaplanan
445, bulunan
445

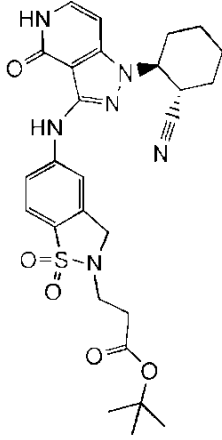
3-150

tert-bütil 3-[5-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-
4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
il} amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-
2(3*H*)-il]propanoat

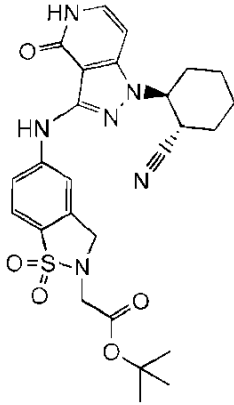
Hesaplanan
553, bulunan
553

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

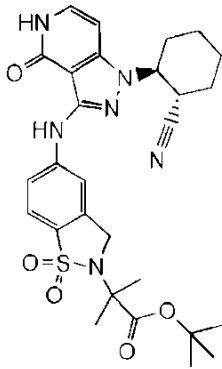
3-151



tert-bütil [5-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]asetat

Hesaplanan
539, bulunan
539

3-152



tert-bütil 2-[5-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]-2-metilpropanoat

Hesaplanan
567, bulunan
511 [M-*t*Bu]

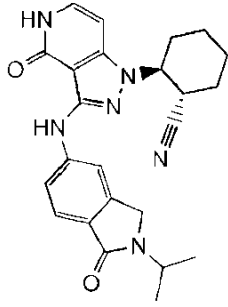
3-153

(1*S*,2*S*)-2-(3-{{2-(1-metiletil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

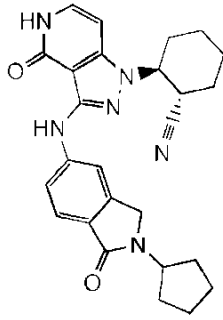
Hesaplanan
431, bulunan
431

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

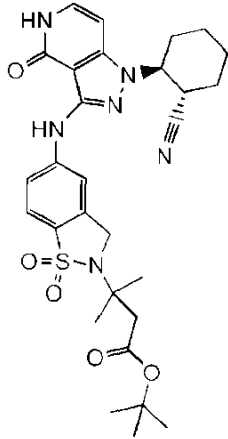
3-154



(1*S*,2*S*)-2-{3-[(2-siklopentil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
457, bulunan
457

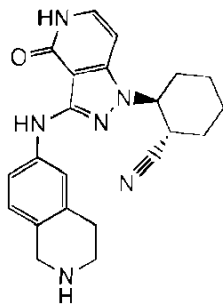
3-155



tert-bütil 3-[5-({1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioksido-1,2-benzizotiyazol-2(3*H*)-il]-3-metilbütanoat

Hesaplanan
581, bulunan
581

3-156



(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-6-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril

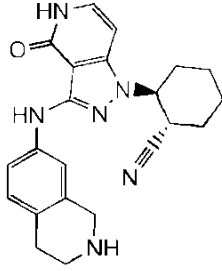
Hesaplanan
389, bulunan
389

3-157

(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-(1,2,3,4-

Hesaplanan

Örnek Yapı



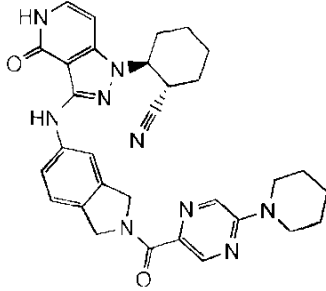
Bileşik Adı

tetrahidroizokinolin-7-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]
sikloheksankarbonitril

LRMS [M+H]⁺

389, bulunan
389

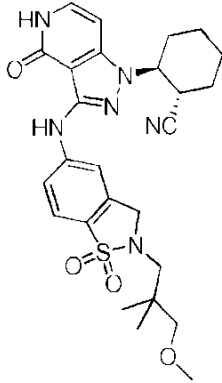
3-158



(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-({2-[(5-piperidin-1-
il)pirazin-2-il]karbonil}-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-
5-il)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
564, bulunan
564

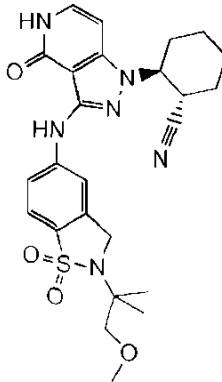
3-159



(1*S*,2*S*)-2-(3-((2-(3-metoksi-2,2-dimetilpropil)-
1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[*d*]izotiyazol-5-
il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
525, bulunan
525

3-160



(1*S*,2*S*)-2-(3-([2-(2-metoksi-1,1-dimetiletil)-
1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-
il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

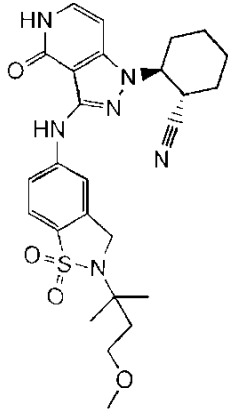
Hesaplanan
511, bulunan
511

3-161

(1*S*,2*S*)-2-(3-([2-(3-metoksi-1,1-dimetilpropil)-

Hesaplanan

Örnek Yapı



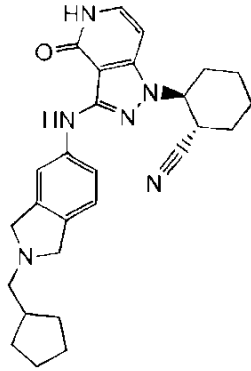
Bileşik Adı

1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

LRMS [M+H]⁺

525, bulunan
525

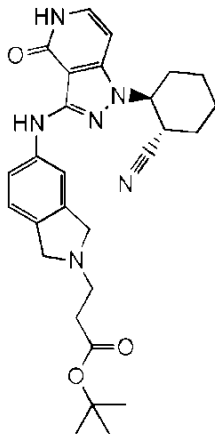
3-162



(1S,2S)-2-(3-([2-(siklopentilmetil)-2,3-dihidro-1H-izindol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
457, bulunan
457

3-163



tert-bütil 3-[5-({1-[(1S,2S)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-1,3-dihidro-2H-izindol-2-il]propanoat

Hesaplanan
503, bulunan
503

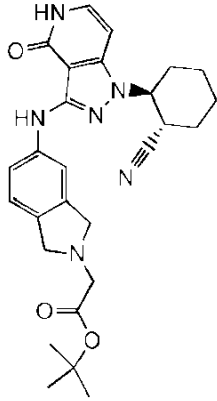
3-164

tert-bütil [5-({1-[(1S,2S)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-1,3-dihidro-2H-izindol-2-il] asetat

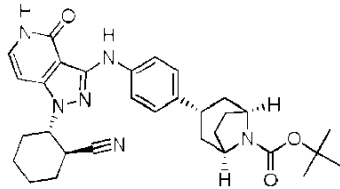
Hesaplanan
489, bulunan
489

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

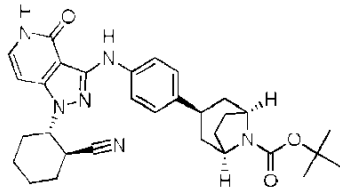
3-165



(1*R*,3*R*,5*S*)-*tert*-bütil 3-(4-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat (I-155'ten OBn korumasız bırakma sırasında indirgenen alken. IA kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, MTBE içinde %10 EtOH (0%.1 TEA ile), Tr = 8.62 dakika)

Hesaplanan
543, bulunan
543

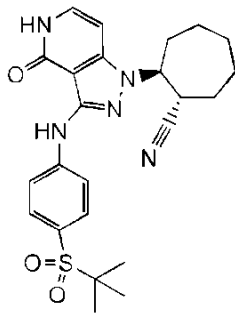
3-166



(1*R*,3*S*,5*S*)-*tert*-bütil 3-(4-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat (I-155'ten OBn korumasız bırakma sırasında indirgenen alken. IA kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, MTBE içinde %10 EtOH (0%.1 TEA ile), Tr = 10.68 dakika)

Hesaplanan
543, bulunan
543

3-167



(1*S*,2*S* veya 1*R*,2*R*)-2-(3-([4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (I-12'den. C-18, %30-70 ACN/Su (%0.05 TFA ile) kullanılarak Pik B (trans rasemik) HPLC'den türetilen, Tr = 6.1 dakika akabinde Hekzan (%0.1 DEA) içinde IB, %15 EtOH (%0.1 DEA ile) kullanılarak Pik

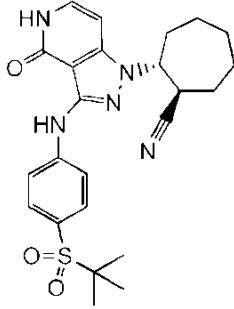
Hesaplanan
468, bulunan
468

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

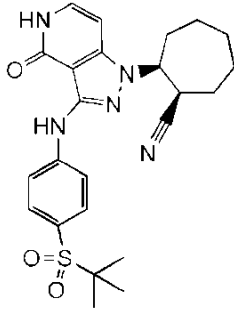
3-168



B HPLC, Tr = 38.5 dakika).

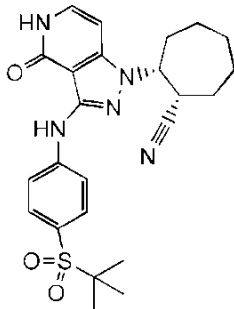
(1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-(3-([4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (I-12'den. C-18, %30- Hesaplanan 70 ACN/Su (%0.05 TFA ile) kullanılarak Pik B 468, bulunan (trans rasemik) HPLC'den türetilen, Tr = 6.1 468 dakika akabinde Hekzan (%0.1 DEA) içinde IB, %15 EtOH (%0.1 DEA ile) kullanılarak Pik A HPLC, Tr = 31.8 dakika).

3-169



(1*R*,2*S* veya 1*S*,2*R*)-2-(3-([4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (I-12'den. C-18, %30- Hesaplanan 70 ACN/Su (%0.05 TFA ile) kullanılarak Pik 468, bulunan A(cis rasemik) HPLC'den türetilen, Tr = 5.0 468 dakika akabinde Hekzan (%0.1 DEA) içinde IA, %45 EtOH (%0.1 DEA ile) kullanılarak Pik A HPLC, Tr = 12.1 dakika).

3-170



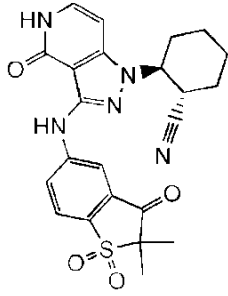
(1*S*,2*R* veya 1*R*,2*S*)-2-(3-([4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (I-12'den. C-18, %30- Hesaplanan 70 ACN/Su (%0.05 TFA ile) kullanılarak Pik 468, bulunan A(cis rasemik) HPLC'den türetilen, Tr = 5.0 468 dakika akabinde Hekzan (%0.1 DEA) içinde IA, %45 EtOH (%0.1 DEA ile) kullanılarak Pik B HPLC, Tr = 15.6 dakika).

3-171

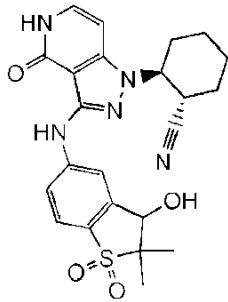
(1*S*,2*S*)-2-{3-[(2,2-dimetil-1,1-dioksido-3-okso-2,3-dihidro-1-benzotiyofen-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril (I-162f'den) Hesaplanan 466, bulunan 466

Örnek Yapı

Bileşik Adı

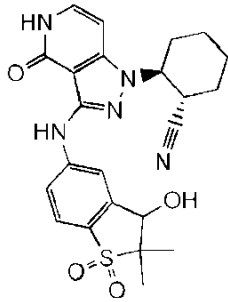
LRMS [M+H]⁺

3-172



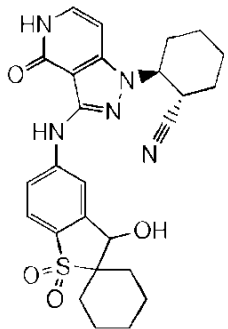
(1*S*,2*S*)-2-(3-{ [(3*S* veya 3*R*)-3-hidroksi-2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1-benzotiyofen-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1 TEA 468 ile) içinde IC,% 20 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 24.9 dakika)

3-173



(1*S*,2*S*)-2-(3-{ [(3*R* veya 3*S*)-3-hidroksi-2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1-benzotiyofen-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1 TEA 468 ile) içinde IC,% 20 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 31.19 dakika)

3-174



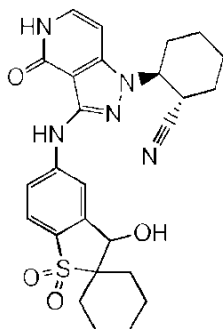
(1*S*,2*S*)-2-(3-{ [(3*S* veya 3*R*)-3-hidroksi-1,1-dioksido-3*H*-spiro[1-benzotiyofen-2,1'-sikloheksan]-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (Hekzan içinde 508 IA,%30 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 11.0 dakika)

3-175

(1*S*,2*S*)-2-(3-{ [(3*R* veya 3*S*)-3-hidroksi-1,1-dioksido-3*H*-spiro[1-benzotiyofen-2,1'-sikloheksan]-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-

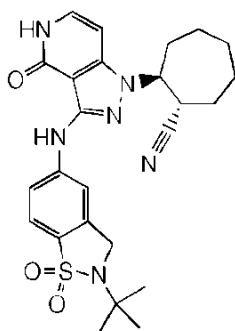
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-

il)sikloheptankarbonitril (Hekzan içinde
IA, %30 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den
türetilen, Tr = 15.4 dakika)

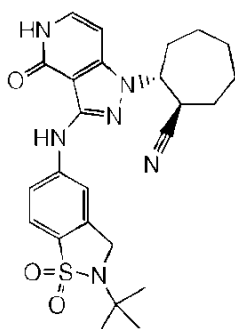
3-176



(1*S*,2*S* veya 1*R*,2*R*)-2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-
dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-
il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il} sikloheptankarbonitril (I-12'den.
C-18, %30-70 ACN/Su (%0.05 TFA ile)
kullanılarak HPLC ile Pik B'den (trans
rasemik) türetilen, Tr = 7.8 dakika akabinde
Hekzan (%0.1 DEA ile) içinde IC, %40 MeOH
kullanılarak HPLC ile Pik A, Tr = 14.15
dakika)

Hesaplanan
495, bulunan
495

3-177



(1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-
dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-
il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il}sikloheptankarbonitril (I-12'den.
C-18, %30-70 ACN/Su (%0.05 TFA ile)
kullanılarak HPLC ile Pik B'den (trans
rasemik) türetilen, Tr = 7.8 dakika akabinde
Hekzan (%0.1 DEA ile) içinde IC, %40 MeOH
kullanılarak HPLC ile Pik B, Tr = 17.46
dakika)

Hesaplanan
495, bulunan
495

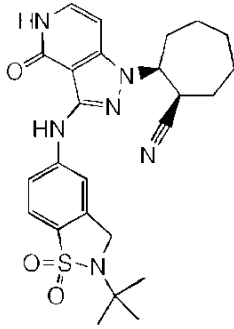
3-178

(1*R*,2*S* veya 1*S*,2*R*)-2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-
dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-
il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il} sikloheptankarbonitril (I-12'den.
C-18, %30-70 ACN/Su (%0.05 TFA ile)

Hesaplanan
495, bulunan
495

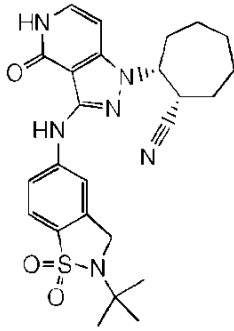
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

kullanılarak Pik A (cis rasemik) HPLC'den türetilen, Tr = 6.5 dakika akabinde Hekzan (%0.1 DEA ile) içinde IA, %50 EtOH (%0.1 DEA ile) kullanılarak HPLC ile Pik A, Tr = 31.8 dakika).

3-179

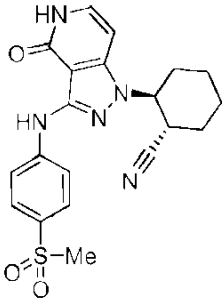


(1*S*,2*R* veya 1*R*,2*S*)-2-{3-[(2-*tert*-bütil-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheptankarbonitril (I-12'den. C-18, %30-70 ACN/Su (%0.05 TFA ile) kullanılarak Pik A (cis rasemik) HPLC'den türetilen, Tr = 6.5 dakika akabinde Hekzan (%0.1 DEA ile) içinde IA, %50 EtOH (%0.1 DEA ile) kullanılarak HPLC ile Pik B, Tr = 74.0 dakika).

Hesaplanan
495, bulunan
495

Örnek 3-5

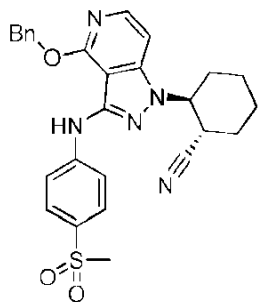
(1*S*,2*S*)-2-(3-{[4-(Metilsülfonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril



3-5

Adım 1: (1*S*,2*S*)-2-(4-(Benziloksi)-3-((4-(metilsülfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

10



3-5a

2-Propanol (70 mL) içinde bir (1S,2S)-2-(3-amino-4-(benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-5; 6.24 g, 18.0 mmol), 1-bromo-4-(metilsülfonil)benzen (8.44 g, 35.9 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.64 g, 1.80 mmol) ve 2-di-*t*-bütilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-*i*-propilbifenil (tetrametil-*t*Bu-Xphos; 2.59 g, 5.38 mmol) karışımı bir viyalin içine yerleştirilmiştir ve kapatılmıştır. Karışım, 10 dakika boyunca argon ile temizlenmiştir akabinde 2 saat boyunca 85°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı soğutulmuştur ve EtOAc ile seyreltilmiştir, celite aracılığıyla filtrelenmiştir, ortaya çıkan filtrat *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, başlıktaki bileşiği vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-80 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₇H₂₆N₅O₃S [M+H]⁺: 502; bulunan 502.

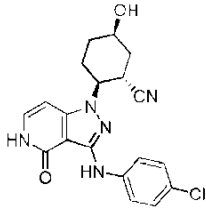
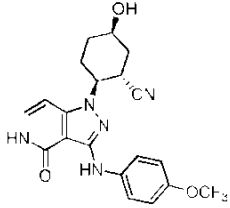
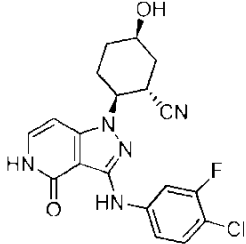
Adım 2: (1S,2S)-2-(4-(Benziloksi)-3-((4-(metilsülfonil)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

(1S,2S)-2-(4-(benziloksi)-3-((4-(metilsülfonil)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (8.58 g, 17.1 mmol) ve Pd/C (%10; 0.85 g, 0.80 mmol) bir balonun içinde kombine edilmiştir ve nitrojen altına yerleştirilmiştir. Etil asetat (100 mL) ve THF (100 mL) eklenmiştir ve karışım *vakum ile* boşaltılmıştır ve H₂ (3 x) ile geri doldurulmuştur. Reaksiyon bir gece boyunca hidrojen (balon basıncı) altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Katalizör, EtOAc ile temizlenerek celit aracılığıyla reaksiyon karışımının filtrasyonu ile uzaklaştırılmıştır. Ortaya çıkan filtrat, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel kolon kromatografisi (%0-6 MeOH/DCM) ile saflaştırılan ve MeOH ile tritüre edilen bir kalıntıyı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₀H₂₂N₅O₃S [M+H]⁺: 412, bulunan 412. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.1 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.68-1.91 (m, 5H), 1.46 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).

Tablo 38, Örnekler 4 ve 5'in bileşiklerinin sentezinde kullanılan ara ürünleri açıklar. Ara Ürünler I-168 ila I-170, Ara Ürünler I-8 ve I-9'un yapılmasında kullanılanlar ile benzer olan prosedürler kullanılarak ve genel prosedür ile Örnek 3-1 kullanılarak yapılmıştır.

5

Tablo 38.

Ara Ürün	Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
I-168		rasemik-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)-5-hidroksisiklohekzankarbonitril	Hesaplanan 384, bulunan 384
I-169		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroksi-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometoksi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)siklohekzankarbonitril	Hesaplanan 434, bulunan 434
I-170		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(3-((4-kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)-5-hidroksisiklohekzankarbonitril	Hesaplanan 402, bulunan 402

Örnekler 4-1, 4-2, 4-3 ve 4-4

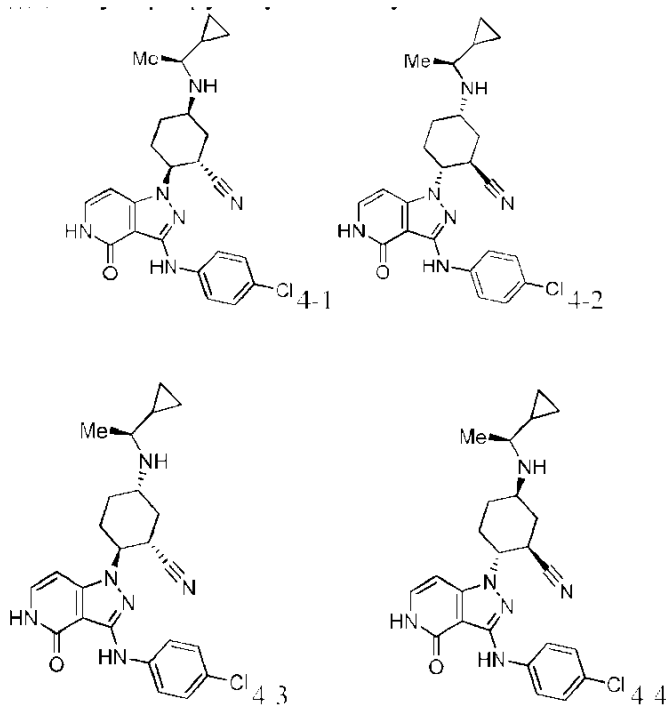
10 (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(3-((4-Klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-(((*S*)-1-siklopropiletil)amino)siklohekzankarbonitril (4-1)

(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(3-((4-Klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-(((*S*)-1-siklopropiletil)amino)siklohekzankarbonitril (4-2)

15

(1*R*,2*R*,5*R*)-2-(3-((4-Klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-(((*S*)-1-siklopropiletil)amino)sikloheksankarbonitril (4-3)

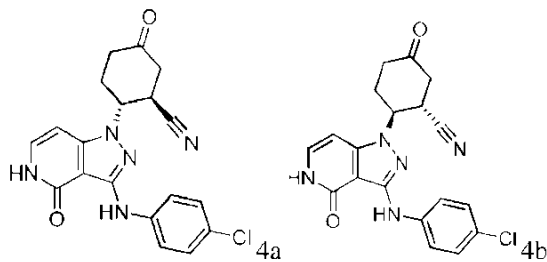
5 (1*S*,2*S*,5*S*)-2-(3-((4-Klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-(((*S*)-1-siklopropiletil)amino)sikloheksankarbonitril (4-4)



10

Adım 1: (1*R*,2*R*)-2-(3-((4-Klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-oksosikloheksankarbonitril and

15 **(1*S*,2*S*)-2-(3-((4-Klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-oksosikloheksankarbonitril**



20 DMSO (2.0 mL) içinde bir (rasemik)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-hidroksisikloheksankarbonitril (I-168; 77 mg, 0.20 mmol)

solüsyonuna IBX (stabilize edilmiş, ağırlıkça %45; 312 mg, 0.502 mmol) eklenmiştir ve karışım, 3 saat boyunca 50°C'de ısıtılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur, 30 dakika boyunca doymuş Na₂S₂O₃ ve doymuş NaHCO₃ ile karıştırılmıştır, etil asetat ile özütlenmiştir. Organik katman, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, 5 filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham keton, (4a ve 4b), tekrar saflaştırılmadan bir sonraki adıma yönelik kullanılmıştır.

Adım 2: Başlıktaki Bileşikler 4-1, 4-2, 4-3 ve 4-4

10 NaCNBH₄ (28.8 mg, 0.458 mmol), MeOH/THF içinde önceki adımdan ham keton, (s)-1-siklopropiletilamin (150 µL, 1.47 mmol) ve asetik asit (84.0 µL, 1.47 mmol) karışımına eklenmiştir. Karışım, 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır, EtOAc ve doymuş NaHCO₃ ile seyreltilmiştir. Organik katman ayrılmıştır, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, her biri iki 15 diastereomer içeren iki karışımı vermek üzere flaş kromatografisi (kuru yükleme, %0-20 MeOH/DCM) ile saflaştırılmıştır. İki karışım, ayrı olarak 4 diastereomer vermek üzere kiral ayırmaya tabi tutulmuştur:

Kullanılan Kolon: Phenomenex Lux-4 IC, 2.1 x 25cm, 5 µM.

20 Mobil faz: %39 / %61 MeOH/CO₂ (%0.25 dimetilamin modifiye edici ile).

Akış hızı: 62 mL/dakika, 7 dakika çalışma süresi

Dalga Boyu: 220 nm.

Diastereomer 1; Örnek 4-1:(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(3-((4-Klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-(((*S*)-1-siklopropiletil)amino)sikloheksankarbonitril LRMS (ESI) hesaplanan C₂₄H₂₈ClN₆O [M+H]⁺: 451, bulunan 451. ¹H NMR (600 MHz, Aseton-*d*₆): δ 10.1 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27-7.29 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (td, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 21.0 Hz, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 2H), 1.87-2.08 (m, 3H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.70-0.80 (m, 1H), 0.50-0.58 (m, 1H), 0.34-0.46 (m, 2H), 0.18-0.23 (m, 1H).

Diastereomer 2; Örnek 4-2: (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(3-((4-Klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-(((*S*)-1-siklopropiletil)amino)sikloheksankarbonitril LRMS (ESI) hesaplanan C₂₄H₂₈ClN₆O [M+H]⁺: 451, bulunan 451.

Diastereomer 3; Örnek 4-3: (1*S*,2*S*,5*S*)-2-(3-((4-Klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-(((*S*)-1-siklopropiletil)amino)sikloheksankarbonitril LRMS (ESI) hesaplanan $C_{24}H_{28}ClN_6O$ $[M+H]^+$: 451, bulunan 451.

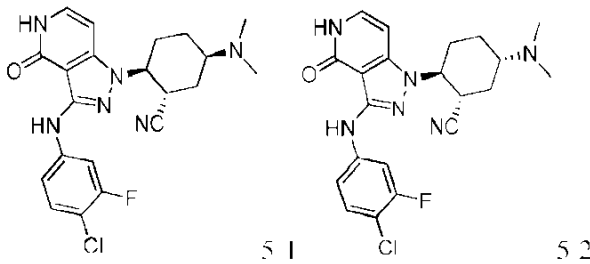
5 Diastereomer 4; Örnek 4-4: (1*R*,2*R*,5*R*)-2-(3-((4-Klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-(((*S*)-1-siklopropiletil)amino)sikloheksankarbonitril LRMS (ESI) hesaplanan $C_{24}H_{28}ClN_6O$ $[M+H]^+$: 451, bulunan 451. 1H NMR (600 MHz, Aseton- d_6): δ 10.1 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.27-7.29 (m, 3H), 6.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.64-4.69 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.00-3.12 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.05-2.26 (m, 5H), 1.26-1.70 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.70-0.80 (m, 1H), 0.40-0.49 (m, 2H), 0.24-0.38 (m, 1H), 0.10-0.17 (m, 1H).

Örnekler 5-1 ve 5-2

15

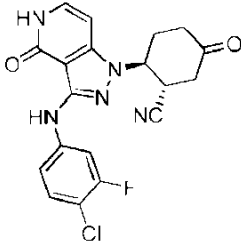
(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(3-((4-Kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)sikloheksankarbonitril (5-1) and

20 (1*S*,2*S*,5*S*)-2-(3-((4-Kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)sikloheksankarbonitril (5-2)



Adım 1: (1*S*,2*S*)-2-(3-((4-Kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-5-oksosikloheksankarbonitril

25



5a

DMSO (14 mL) içinde bir (1S,2S,5R)-2-(3-((4-kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-hidroksisikloheksankarbonitril(I-170; 0.55 g, 1.4 mmol) solüsyonuna IBX (stabilize, ağırlıkça %45; 2.1 g, 3.4 mmol) eklenmiştir. Karışım, 50°C'de ısıtılmıştır ve 2.5 saat tutulmuştur. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur, bir su (70 mL), aköz sodyum tiyosulfat (15 mL) ve aköz sodyum bikarbonat (15 mL) karışımı ile seyreltilmiştir ve 20 dakika boyunca iyice karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, EtOAc (50 mL) ile özütlenmiştir. Organik katman, su (15 mL) ve tuzlu su (15 mL) ile yıkanmıştır akabinde Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₁₉H₁₆ClFN₅O₂ [M+H]⁺: 400, bulunan 400.

Adım 2: (1S,2S,5R)-2-(3-((4-Kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)sikloheksankarbonitril (5-1) ve (1S,2S,5S)-2-(3-((4-Kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)sikloheksankarbonitril(5-2)

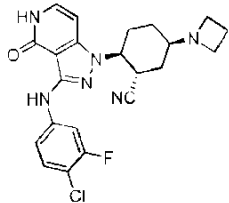
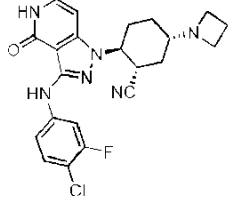
Bir THF (2.3 mL) ve MeOH (2.3 mL) karışımı içinde bir (1S,2S)-2-(3-((4-kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-okso-sikloheksankarbonitril(0.18 g, 0.45 mmol) süspansiyonuna dimetilamin (0.16 g, 3.6 mmol) ve asetik asit (0.21 mL, 3.6 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 15 dakika oda sıcaklığında karıştırılmıştır akabinde sodyum siyanoborohidrit (0.71 g, 1.1 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat daha karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, silika jel (DCM/MeOH) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntıyı vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Pik A, Örnek 5-1. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₂H₂₃ClFN₆O [M+H]⁺: 429, bulunan 429. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.14 - 2.10 (m, 2H), 2.06 -

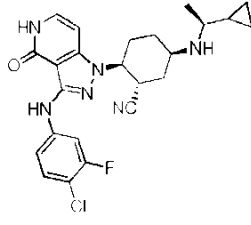
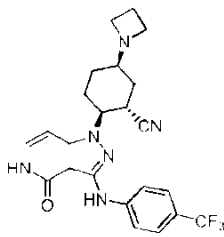
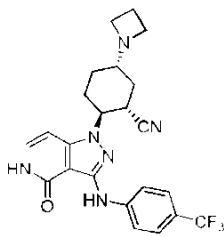
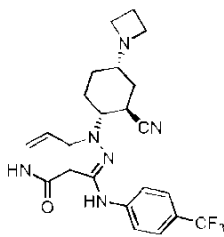
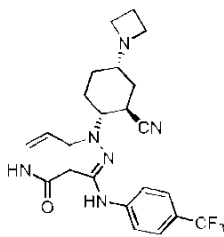
1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 1H).
 Pik B ayrıca ters faz HPLC (C-18; %0.1 TFA içeren asetonitril/su) ile saflaştırılmıştır.
 İstenen ürünü içeren fraksiyonlar EtOAc ile seyreltilmiştir, doymuş NaHCO₃ ile
 yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve Örnek 5-2'yi vermek
 5 üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₂H₂₃ClFN₆O [M+H]⁺:
 429, bulunan 429. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.44 (s,
 1H), 7.80 (dd, *J* = 12.4, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.7 Hz,
 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.2, 6.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 3.46 -
 3.39 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 7H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.80
 10 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H).

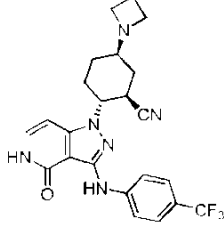
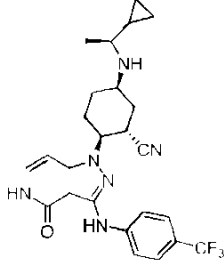
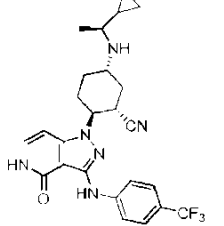
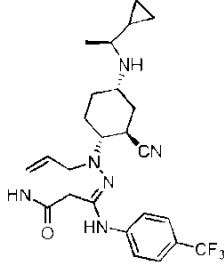
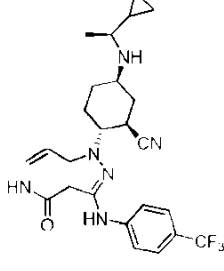
Tablo 39, sıralı oksidasyon ve indirgeyici aminasyon reaksiyonları ile ara ürün ve amini
 içeren uygun bir şekilde sübstitüe edilmiş hidroksi ile başlanarak Örnekler 5-1 ve 5-2 ile
 benzer bir şekilde hazırlanan Örnekler 5-3 ila 5-28 içerir.

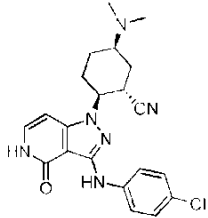
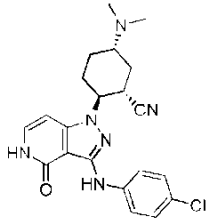
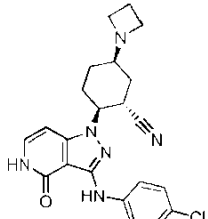
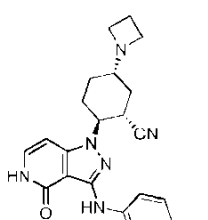
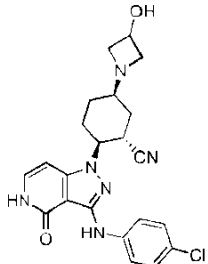
15

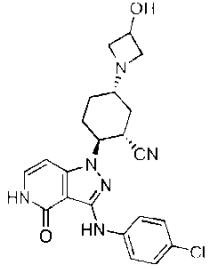
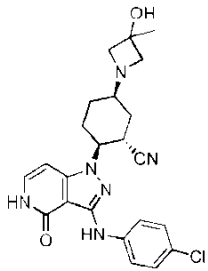
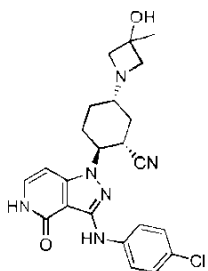
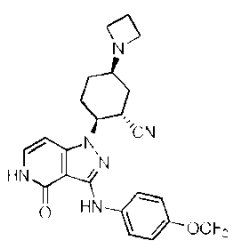
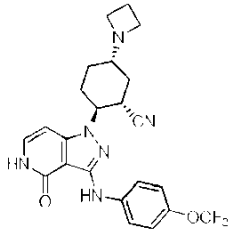
Tablo 39.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
5-3 	(1S,2S,5R)-5-(azetidin-1-il)-2-(3-((4-kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 441, bulunan 441
5-4 	(1S,2S,5S)-5-(azetidin-1-il)-2-(3-((4-kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 441, bulunan 441
5-5 	(1S,2S,5R)-2-(3-((4-kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(((S)-1-siklopropiletil)amino)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 469, bulunan 469

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(3-((4-kloro-3-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)-5-(((<i>S</i>)-1-siklopropiletil)amino)sikloheksanarbonitril	Hesaplanan 469, bulunan 469
	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksanarbonitril	Hesaplanan 457, bulunan 457
	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksanarbonitril	Hesaplanan 457, bulunan 457
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksanarbonitril	Hesaplanan 457, bulunan 457
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksanarbonitril	Hesaplanan 457, bulunan 457

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	il)sikloheksan-1-itril	
5-11 	(1S,2S,5R)-5-(((S)-1-siklopropiletil)amino)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksan-1-itril	Hesaplanan 485, bulunan 485
5-12 	(1S,2S,5S)-5-(((S)-1-siklopropiletil)amino)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksan-1-itril	Hesaplanan 485, bulunan 485
5-13 	(1R,2R,5S)-5-(((S)-1-siklopropiletil)amino)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksan-1-itril	Hesaplanan 485, bulunan 485
5-14 	(1R,2R,5R)-5-(((S)-1-siklopropiletil)amino)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksan-1-itril	Hesaplanan 485, bulunan 485

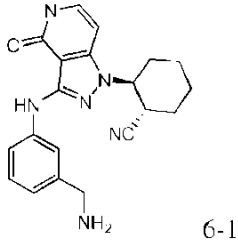
Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
5-15 	(1S,2S,5R)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)sikloheksankarbonitril e	Hesaplanan 411, bulunan 411
5-16 	(1S,2S,5S)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)sikloheksankarbonitril e	Hesaplanan 411, bulunan 411
5-17 	(1S,2S,5R)-5-(azetidin-1-il)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 423, bulunan 423
5-18 	(1S,2S,5S)-5-(azetidin-1-il)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 423, bulunan 423
5-19 	(1S,2S,5R)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(3-hidroksiazetidin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 439, bulunan 439
5-20	(1S,2S,5S)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-	Hesaplanan

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)-5-(3-hidroksiazetidin-1-il)sikloheksan-1-yl	439, bulunan 439
5-21 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)-5-(3-hidroksi-3-metilazetidin-1-il)sikloheksan-1-yl	Hesaplanan 453, bulunan 453
5-22 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(3-((4-klorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)-5-(3-hidroksi-3-metilazetidin-1-il)sikloheksan-1-yl	Hesaplanan 453, bulunan 453
5-23 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometoksi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksan-1-yl	Hesaplanan 473, bulunan 473
5-24 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometoksi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksan-1-yl	Hesaplanan 473, bulunan 473

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
5-25 	(1S,2S,SR)-5-(dimetilamino)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometoksi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 461, bulunan 461
5-26 	(1S,2S,5S)-5-(dimetilamino)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometoksi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 461, bulunan 461
5-27 	(1S,2S,5R)-5-(((S)-1-siklopropiletil)amino)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometoksi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 501, bulunan 501
5-28 	(1S,2S,5S)-5-(((S)-1-siklopropiletil)amino)-2-(4-okso-3-((4-(trifluorometoksi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 501, bulunan 501

Örnek 6-1

5 (1S,2S)-2-(3-((3-(Aminometil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril



Örnek 3-16 (0.29 g, 0.63 mmol) içeren bir balona HCl-MeOH solüsyonu eklenmiştir ve
 5 ortaya çıkan karışım 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, (1S,2S)-2-(3-((3-aminometil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (HCl tuzu) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan. for $C_{20}H_{23}N_6O$ $[M+H]^+$: 363, bulunan 363. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.41 (br, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H),
 10 7.55 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 3H), 1.69-1.33 (m, 2H).

Tablo 40, Örnek 6-1 ile benzer bir şekilde hazırlanan Örnekleri içerir.

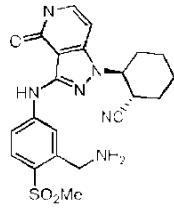
15

Tablo 40.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS $[M+H]^+$
6-2 	(1S,2S)-2-(3-((3-(aminometil)-5-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 381, bulunan 381
6-3 	(1S,2S)-2-(3-((3-(aminometil)-5-fluorofenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 381, bulunan 381
6-4 	(1S,2S)-2-(3-((3-(aminometil)-4-metilsülfonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 441, bulunan 441

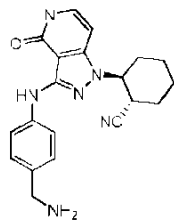
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS [M+H]⁺

4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

6-5

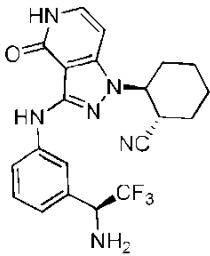


(1*S*,2*S*)-2-(3-((4-
(aminometil)fenil)amino)-4-okso-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan 363,
bulunan 363

Örnek 7-1

**(1*S*,2*S*)-2-(3-((3-((*S*)-1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitrilekarbonitril**

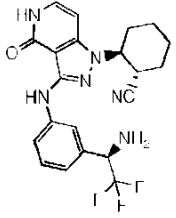
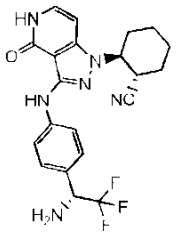
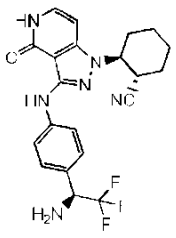


7-1

EtOAc (1.0 M, 1.5 mL) içinde bir HCl solüsyonuna (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-((4-(benziloksi)-1-
((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-2,2,2-
trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid (Örnek 3-55; 12 mg, 0.020 mmol) eklenmiştir ve
ortaya çıkan karışım bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. *Vakum ile*
konsantre edildikten sonra ortaya çıkan kalıntı, hazırlayıcı HPLC (Alet: YMC-Actus,
Kolon: Triart C-18 150 x 30 mm; 5 µM, Mobil faz A: su, Mobil faz: B: asetonitril) ile
başlıktaki bileşiği sağlamak üzere saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan. for
C₂₁H₂₂F₃N₆O [M+H]⁺ : 431, bulunan 431.

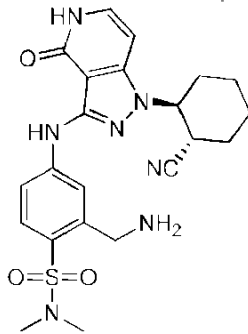
Tablo 41, Örnek 7-1 ile benzer bir şekilde hazırlanan Örnekleri açıklar.

Tablo 41.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H]
7-2 	(1S,2S)-2-[3-({3-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 431, bulunan 431
7-3 	(1S,2S)-2-[3-({4-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 431, bulunan 431
7-4 	(1S,2S)-2-[3-({4-[(1S)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 431, bulunan 431

Örnek 8-1

- 5 **2-(Aminometil)-4-((1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-N,N-dimetilbenzensülfonamid**



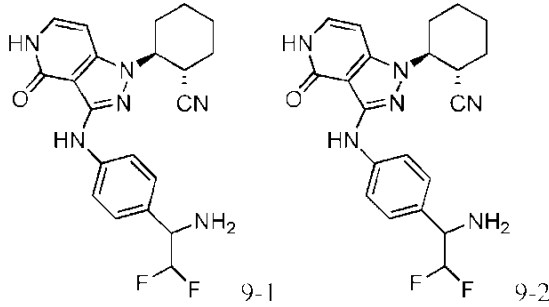
HCl (1.0 M, 10 mL) içinde bir Örnek 3-40(10 mg, 0.020 mmol) karışımı 4 saat reflükse tabi tutulmuştur. Solventin uzaklaştırılmasından sonra kalıntı, 2-(aminometil)-4-((1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-
 5 *N,N*-dimetilbenzensülfonamid sağlamak üzere hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan. for $C_{22}H_{28}N_7O_3S$ $[M+H]^+$:470, bulunan 470.

Örnekler 9-1 ve 9-2

10 **(S veya R)-2-(1-(3-(4-(1-Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksil)asetonitril ve**

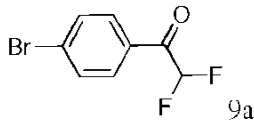
(R veya S)-2-(1-(3-(4-(1-Amino(2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksil)asetonitril

15



Adım 1: 1-(4-Bromofenil)-2,2-difluoroetanon

20



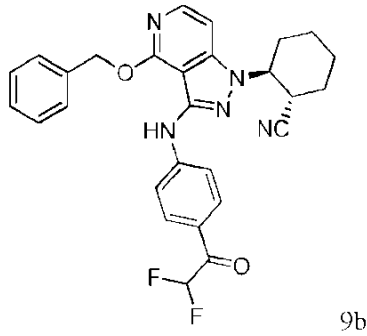
25

100-mL 3 boyunlu yuvarlak tabanlı bir balona tetrahidrofuran (50 mL) içinde bir 1,4-dibromobenzen (0.23 g, 0.99 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Solüsyon nitrojen altına yerleştirilmiştir ve -78°C'ye soğutulmuştur. *n*-Bütillityum (0.4 mL, 2.5 M) damlatılarak eklenmiştir ve ortaya çıkan solüsyon, aynı sıcaklıkta 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Etil 2,2-difluoroasetat (0.14 g, 1.1 mmol), damlatılarak karışıma eklenmiştir ve ortaya çıkan solüsyon -78°C'de 1 saat daha karıştırılmıştır. Reaksiyon, dikkatli bir şekilde hidroklorik asit (2.0 mL, 1.0 M) eklenerek söndürülmüştür. Karışım, etil asetat (2 x 10

mL) ile özütlenmiştir, organik katmanlar kombine edilmiştir, anhidröz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, 1-(4-bromofenil) 2,2-difluoroetan-1-on sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. GCMS hesaplanan $C_8H_5BrF_2O[M]^+$: 234, bulunan 234.

5

Adım 2: (1S,2S)-2-(4-(Benziloksi)-3-((4-(2,2-difluoroasetil)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

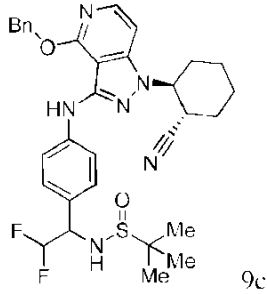


10

100 mL yuvarlak tabanlı balona (1S,2S)-2-[3-amino-4-(benziloksi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksan-1-karbonitril (I-7; 0.50g, 1.4 mmol), 1-(4-bromofenil) 2,2-difluoroetan-1-on (0.67 g, 2.9 mmol), *tris*(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.33 g, 0.36 mmol), di-*tert*-bütil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfin (0.45 g, 1.0 mmol), potasyum asetat (0.28 g, 2.8 mmol) ve izopropanol (50 mL) yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan karışım 80°C'de 16 saat karıştırılmıştır. Karışım filtrelenmiştir ve filtrat *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel kolon kromatografisi (etil asetat/ petrol eter: 1/10) ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{28}H_{26}F_2N_5O_2[M + H]^+$: 502, bulunan 502.

20

Adım 3: N-(1-(4-((4-(Benziloksi)-1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid (diastereomerler karışımı)



Nitrojen ile temizlenen 100 mL yuvarlak tabanlı balona (1*S*,2*S*)-2-(4-(benziloksi)-3-((4-
 5 (2,2-difluoroasetil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril
 (0.25g,0.50 mmol), 2-metilpropan-2-sülfinamid(0.12 g, 0.99 mmol), titanyum
 izopropoksit (0.28 g, 1.0 mmol) ve tetrahidrofuran (40 mL) yerleştirilmiştir. Karışım,
 80°C'de 4 saat karıştırılmıştır ve ambiyant sıcaklığa soğutulmuştur. Sodyum borohidrit
 (93 mg, 1.5 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Karışım, ambiyant sıcaklıkta 3 saat
 10 karıştırılmıştır ve su (50 mL) ile söndürülmüştür. Katılar filtrelenmiştir ve ortaya çıkan
 karışım, etil asetat (3 x 100 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar
 kombine edilmiştir, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir.
 Filtat, diastereomerlerin bir karışımı olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere *vakum ile*
 konsantre edilmiştir. LRMS.(ESI)hesaplanan C₃₂H₃₇F₂N₆O₂S [M + H]⁺: 607, bulunan
 15 607.

**Adım 4: (S veya R)-2-(1-(3-(4-(1-Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-okso-4,5-
dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksil)asetonitril and (S veya R)-2-(1-(3-
4-(1-Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 20 c]piridin-1-il)sikloheksilasetonitril**

50 mL yuvarlak tabanlı balona *N*-(1-(4-((4-(benziloksi)-1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-
 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropan-2-sülfinamid
 (diastereomer karışımı) (0.25 g, 0.50 mmol), %10 karbon üzerinde paladyum (0.20 g),
 25 etil asetat (20 mL) ve hidroklorik asit (1 mL, 1 M) yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan karışım,
 hidrojen (2 atm) altında ambiyant sıcaklıkta 5 saat karıştırılmıştır. Katı, filtrasyon ile
 uzaklaştırılmıştır. Filtrat, doymuş aköz sodyum karbonat ile pH = 8'e ayarlanmıştır ve
 karışım, etil asetat (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir,
 sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, (1*S*,2*S*)-2-(3-[[4-(1-
 30 amino-2,2-difluoroetil)fenil]amino]-4-okso-1*H*,4*H*,5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-

il)sikloheksan-1-karbonitril (diastereomerlerin karışımı) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. Katı, aşağıdaki koşullar ile Kiral-Hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılmıştır: kolon, Chiralpak IA, 2 x 25cm, 5 µm; mobil faz, hekzan ve etanol (30 dakikada tutulan %40.0 etanol); dedektör, UV 254/220nm. Bu, (S veya R)-2-(1-(3-(4-(1-
5 Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksil)asetonitril sağlamıştır. (9-1) LRMS (ESI) hesaplanan C₂₁H₂₃F₂N₆O [M + H]⁺: 413, bulunan 413; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.81-4.61 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.33 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.21
10 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.91-1.75 (m, 5H), 1.77-1.33 (m, 3H) ve (S veya R)-2-(1-(3-(4-(1-Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksil)asetonitril(9-2) LRMS (ESI) hesaplanan C₂₁H₂₃F₂N₆O [M + H]⁺: 413, bulunan 413; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 4.4
15 Hz, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.33 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.91-1.75 (m, 5H), 1.87-1.33 (m, 4H).

Tablo 42, 2-metilpropan-2-sülfinamid yerine dimetilamin kullanılarak Örnekler 9-1 ve 9-2'de yukarıda açıklandığı üzere benzer prosedürlerde hazırlanan bileşikler verir.

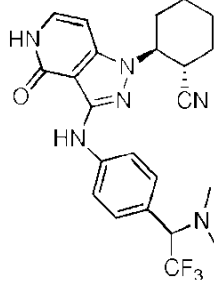
20

Table 42.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
9-3	(1S,2S)-2-(3-(4-((S veya R)-1-(Dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)fenilamino)-4-okso-4,5-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksanarbonitril (piridon nihai 459, bulunan bileşiğinin SFC ayrılması aracılığıyla 459 Pik A'dan türetilen, AD-H, CO ₂ içinde %20 2-propanol+%0.25 DMEA, Tr = 7.36 dakika)	Hesaplanan 459, bulunan
9-4	(1S,2S)-2-(3-(4-((R veya S)-1-(Dimetilamino)-2,2,2-	Hesaplanan 459, bulunan

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

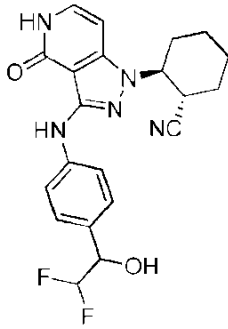
trifluoroetil)fenilamino)-4-okso-4,5-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (piridon nihai bileşiğinin SFC ayrılması aracılığıyla Pik B'den türetilen, AD-H, CO₂ içinde %20 2-propanol+%0.25 DMEA, Tr = 8.28 dakika)

459

Örnek 10-1

Rasemik-(1*S*,2*S*)-2-(3-((4-(2,2-difluoro-1-hidroksietil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

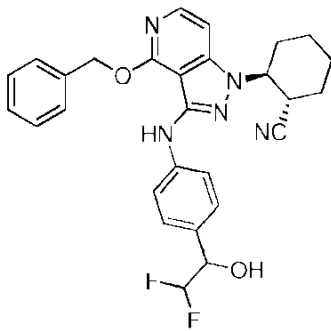
5



10-1

Adım 1: (1*S*,2*S*)-2-(4-(Benziloksi)-3-((4-(2,2-difluoro-1-hidroksietil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (diastereomerlerin karışımı)

10



10-1a

100-mL yuvarlak tabanlı bir balona metanol (10 mL) içinde bir Örnek 9b (0.13 g, 0.26 mmol) solüsyonu yerleştirilmiştir. Sodyum borohidrit (30 mg, 0.79 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve ortaya çıkan karışım, ambiyant sıcaklıkta 3 saat karıştırılmıştır. Su (50 mL) reaksiyona eklenmiştir ve ortaya çıkan karışım, etil asetat (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katman, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki bileşiğin rasemik karışımını sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan. for $C_{28}H_{28}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$: 504, bulunan 504.

10

Adım 2: (1S,2S)-2-(3-((4-(2,2-Difluoro-1-hidroksietil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (diastereomerlerin karışımı)

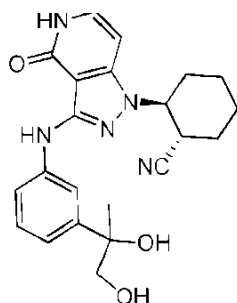
15 Korumasız bırakma, 10-1'in diastereomerik bir karışımını sağlamak üzere yukarıda açıklanan örnek 3-1 ile benzer bir prosedürde gerçekleştirilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan. for $C_{22}H_{22}F_2N_5O_2$ $[M + H]^+$: 414, bulunan 414; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.11-5.82 (m, 2H), 4.72-4.64 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.20 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.95-1.13 (m, 6H).

20

Örnek 11-1

(1S,2S)-2-(3-((3-(1,2-Dihidroksipropan-2-il)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (diastereomerlerin karışımı)

25



11-1

THF (1 mL) içinde bir (1S,2S)-2-{4-Okso-3-[3-(2,2,4-trimetil-[1,3]dioksolan-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}-sikloheksankarbonitril (Örnek 3-38'in

30

diastereomerik karışımı; 10 mg, 0.022 mmol) süspansiyonuna HCl (0.4 mL) eklenmiştir. Ortaya çıkan süspansiyon, 8 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan kalıntı, başlıktaki bileşiği (diastereomerlerin karışımı) sağlamak üzere hazırlayıcı HPLC (aşağıdaki yöntem) ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan. for $C_{22}H_{25}N_5O_3$ $[M + H]^+$: 408, bulunan 408.

Alet: Gilson 215

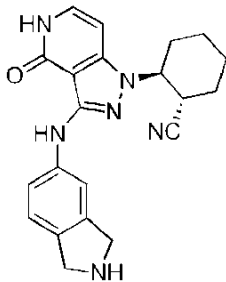
Kolon: ASB C-18, 150 x 25mm, 5 μ M

Mobil faz A: Su (0.01 mol/L amonyum bikarbonat)

10 Mobil faz B: Asetonitril (nötr)

Örnek 12-1

(1S,2S)-2-(3-(İzoindolin-5-ilamino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (TFA tuzu)



12 1

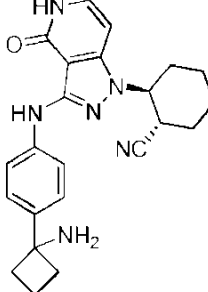
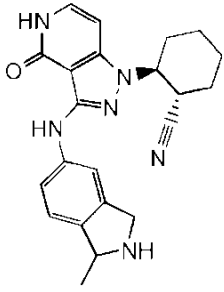
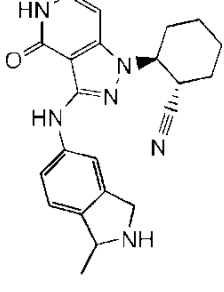
DCM (0.5 mL) içinde karıştırılmış bir *tert*-bütil 5-((4-(benziloksi)-1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)izoidolin-2-karboksilat (Örnek 3-16'ya yönelik açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanan; 35 mg, 0.062 mmol) solüsyonuna TFA (0.5 mL) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, yaklaşık olarak 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon, MeOH (2 mL) içine alınan ham bir kalıntı sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kütle ile tetiklenen ters faz HPLC ile saflaştırılmıştır. İstenen ürünü içeren fraksiyonların liyofilizasyonu, bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği sağlamıştır. LRMS hesaplanan $C_{21}H_{23}N_6O$ $[M+H]^+$: 375, bulunan: 375. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.24 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.66 (dt, J = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 4.47 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.41 (brt, J = 5.4 Hz, 2H), 3.31 (m overlapping with su peak, 1H)

2.16 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.86-1.71 (m, 4H), 1.47 (br q, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.32 (br q, $J = 13.2$ Hz, 1H).

Tablo 43, Örnek 12-1 ile benzer bir şekilde hazırlanan Örnekleri içerir.

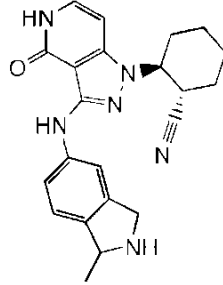
5

Table 43.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	(1S,2S)-2-(3-((4-(1-aminosiklobütil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (TFA tuzu)	Hesaplanan [M+Na]: 425, bulunan 425
	(1S,2S)-2-(3-(((1S ve 1R)-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 389, bulunan 389
	(1S,2S)-2-(3-(((1S veya 1R)-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde IC,%30 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 11 dakika)	Hesaplanan 389, bulunan 389
	(1S,2S)-2-(3-(((1R veya 1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 389, bulunan 389

Örnek Yapı

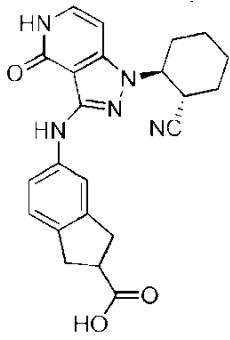
Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

(Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde
IC,%35 EtOH kullanılarak HPLC ile
Pik B'den türetilen, Tr = 13.8 dakika)

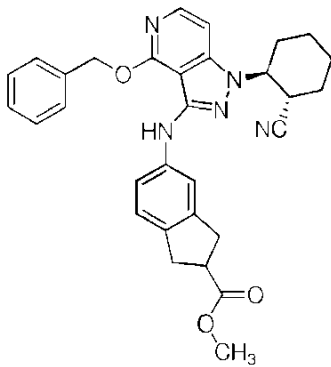
Örnek 13-1

5-((1-((1*S*,2*S*)-2-Siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-karboksilik asit (diastereomerlerin karışımı)



13-1

Adım 1: Metil 5-((4-(benziloksi)-1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-karboksilat (diastereomerlerin karışımı)

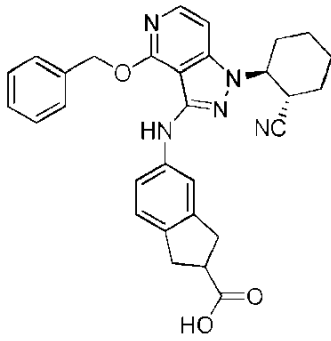


13-1a

İnert bir nitrojen ile temizlenen ve sürdürülen 50 mL yuvarlak tabanlı balona I-3 (0.80 g, 2.3 mmol), I-106 (0.70 g, 2.7 mmol), di-tert-bütil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfin (0.70 g, 1.6 mmol), *tris*(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0)-kloroform (0.70 g, 0.68 mmol), potasyum asetat (0.30 g, 3.1 mmol) ve izopropanol (20 mL) yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan karışım, 80°C'de 6 saat karıştırılmıştır ve akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere silika jel kolon kromatografisi (etil asetat/ petrol eter: 1/100) ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{31}H_{32}N_5O_3$ $[M + H]^+$: 522, bulunan 522.

10

Adım 2: 5-((4-(Benziloksi)-1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksilik asit (diastereomerlerin karışımı)



15

13-1b

İnert bir nitrojen atmosferi ile temizlenen ve sürdürülen 25 mL yuvarlak tabanlı bir balona 13-1a (diastereomerlerin karışımı; 0.15 g, 0.29 mmol), metanol (10 mL), sodyum hidroksit (50.0 mg, 1.25 mmol) ve su (10 mL) yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan karışım, 15°C'de 3 saat karıştırılmıştır, akabinde etil asetat (3x50 mL) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtat, başlıktaki bileşiği (diastereomerlerin karışımı) sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{30}H_{30}N_5O_3$ $[M + H]^+$: 508, bulunan 508.

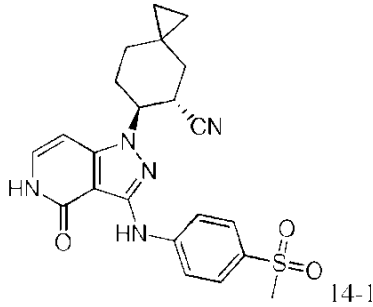
25

Adım 3: 5-((1-((1S,2S)-2-Siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksilik asit (diastereomerlerin karışımı)

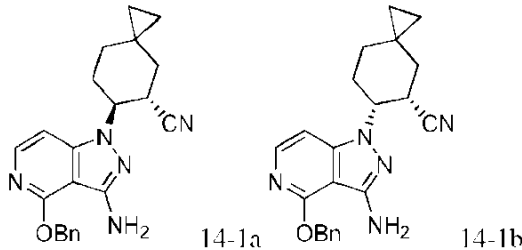
Korumasız bırakma, 5-(1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-ilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-karboksilik asit (diastereomerlerin karışımı) sağlamak üzere örnek 3-1'e yönelik açıklanan ile benzerdir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{23}H_{24}N_5O_3$ $[M + H]^+$: 418, bulunan 418; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 4H), 2.27-2.14 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 5H), 1.64-1.38 (m, 3H).

Örnek 14-1

Rasemik-*trans*-6-(3-((4-(metilsülfonyl)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril



Adım 1: *cis* ve *trans*-6-(3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril (rasemik)



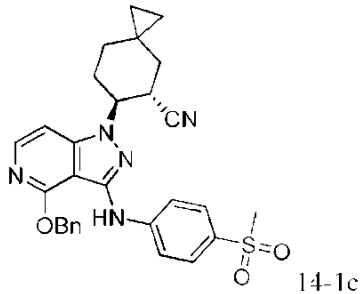
EtOH (4 mL) içinde bir spiro[2.5]okt-5-en-6-karbonitril (I-110; 1.38 g, 10.4 mmol), DBU (0.32 g, 2.2 mmol) ve 4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amin (I-1; 0.25 g, 1.1 mmol) karışımı 100°C'de 7 gün boyunca kapatılmış bir haznenin içinde karıştırılmıştır.

Solventin *vakum ile* uzaklaştırılmasından sonra kalıntı, ayrı *cis/trans* izomerler of 6-(3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril (rasemik) vermek üzere silika jel (Hex: EtOAc = 5:1) üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

5 *Trans izomer 14-1a*: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.48 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.11-6.96 (m, 5 H), 6.43 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.11 (br, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.69-0.66 (m, 1H), 0.16-0.10 (m, 2H), 0.03-0.00 (m, 2H).

10 *Cis izomer 14-1b*: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.42-7.4 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 6.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.42 (br, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.33-1.21 (m, 1H), 0.81-0.72 (m, 2H), 0.56-0.52 (m, 1H), 0.34-0.31 (m, 2H).

15 **Adım 2: Rasemik-*trans*-6-(4-(benziloksi)-3-((4-(metilsülfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril**



20 *i*-PrOH (0.5 mL) içinde bir *trans*-6-(3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril (rasemik; 50 mg, 0.13 mmol) ve KOAc (34 mg, 0.34 mmol) süspansiyonuna bir nitrojen atmosferi altında $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 mg, 0.030 mmol), *t*BuXPhos (34 mg, 0.080 mmol) ve 1-bromo-4-(metilsülfonil)benzen (40 mg, 0.16 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan süspansiyon, 1 saat boyunca mikrodalga

25 ışıması kullanılarak 105°C'ye ısıtılmıştır akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, rasemik-*trans*-6-(4-(benziloksi)-3-((4-(metilsülfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril sağlamak üzere hazırlayıcı TLC (silika jel, Hex:EtOAc = 1:1) ile saflaştırılmıştır. LRMS hesaplanan $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 528; bulunan 528; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89-

30 7.87 (m, 2 H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.48-7.4 (m, 3H), 6.94 (d, J = 6.0

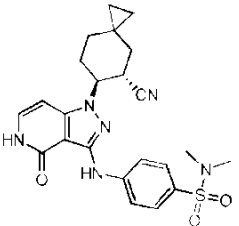
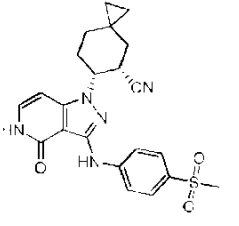
Hz, 1H), 5.6 (s, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.59-0.47 (m, 4H).

Adım 3: Rasemik-trans-6-(3-((4-(metilsülfonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril

THF/EtOAc (1 mL, 1/1) içinde bir rasemik 14-1c (37 mg, 0.070 mmol) ve Pd/C (10 mg) karışımı bir gece boyunca H₂ (15 psi) altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Katalizör, filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır ve filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, rasemik-
 10 *trans*-6-(3-((4-(metilsülfonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril vermek üzere MeOH akabinde THF ile yıkanmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan. for C₂₂H₂₅N₅O₃S [M+H]⁺: 438, bulunan 438. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 11.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1 H), 7.88-7.79 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.90-4.79 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.31-2.24 (m,
 15 1H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.44-1.41 (m, 1H), 1.00-0.98 (m, 1H), 0.50-0.36 (m, 4H).

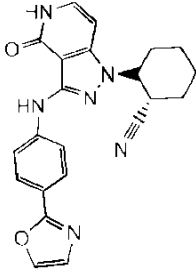
Tablo 44, uygun ara ürünler kullanılarak örnek 14-1'e yönelik açıklanan ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Örnekleri açıklar.

20 Table 44.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
14-2	 Rasemik-<i>trans</i>-4-((1-(5-siyanospiro[2.5]oktan-6-il)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-<i>N,N</i>-dimetilbenzensülfonamid	Hesaplanan 467, bulunan 467
14-3	 Rasemik-<i>cis</i>-6-(3-((4-(metilsülfonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)spiro[2.5]oktan-5-karbonitril	Hesaplanan 438, bulunan 438

Örnek 15

(1S,2S)-2-(3-([4-(1,3-Oksazol-2-il)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril



5

15-1

Viyale (1S,2S)-2-(3-amino-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-10; 52 mg, 0.20 mmol), 2-(4-bromofenil)oksazol (53.8 mg, 0.240 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol), *t*-Bu-XPhos (20.4 mg, 0.0480 mmol) ve potasyum asetat (39.3 mg, 0.400 mmol) ve 2-propanol (2.50 mL) eklenmiştir ve viyal kapatılmıştır ve boşaltma/argon ile geri doldurma ile gazından arındırılmıştır. Ortaya çıkan karışım, 2 saat 85°C'de karıştırılmıştır, akabinde soğutulmuştur, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve ters faz HPLC (%0.1 TFA modifiye edici ile su içinde %5-%50 asetonitril) ile saflaştırılmıştır. İstenen fraksiyonlar, başlıktaki bileşiği (TFA tuzu) sağlamak üzere liyofilize edilmiştir. LRMS(ESI) hesaplanan C₂₂H₂₁N₆O₂[M+H]⁺: 401, bulunan 401. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (d, 1H, *J*= 5.7 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz), 7.85 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H, *J*= 7.3, 5.8 Hz), 6.75 (d, 1H, *J*= 7.4 Hz), 4.77 (m, 1H), 2.25 (d, 1H, *J*= 11.1 Hz), 1.96 (m, 2H), 1.84 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.44 (m, 1H).

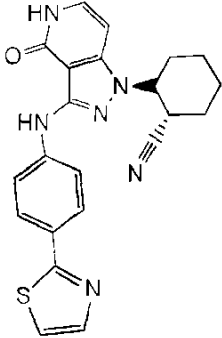
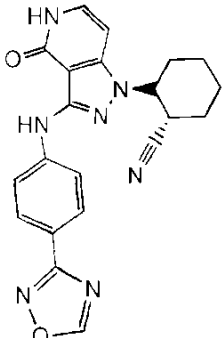
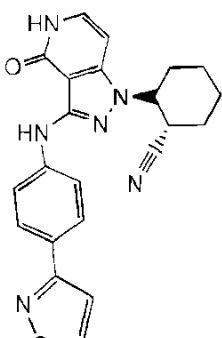
20

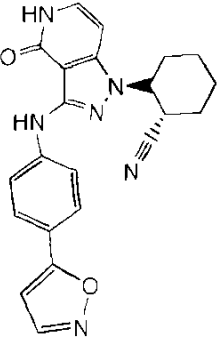
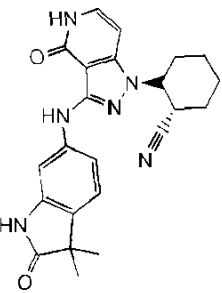
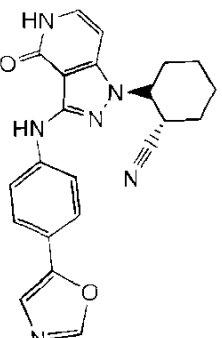
Tablo 45, uygun enantiyosaf karbonitril piridon ve bromid ile başlanarak Örnek 15-1 ile benzer bir şekilde hazırlanan Örnekleri açıklar. Belirli durumlarda genel prosedür alternatif olarak 70-90°C'de solvent olarak DMF içinde Pd₂(dba)₃·CHCl₃ veya bir DMF ve 2-propanol karışımını kullanmak üzere modifiye edilmiştir. Örnekler 15-33, 15-37 ve 15-38'e yönelik negatif iyon modu LRMS, su (NH₄HCO₃ ile) içinde %10 ACN'nin bir mobil fazı ile analize yönelik kullanılmıştır.

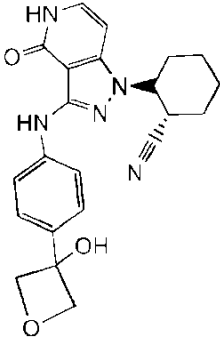
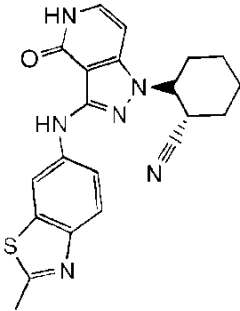
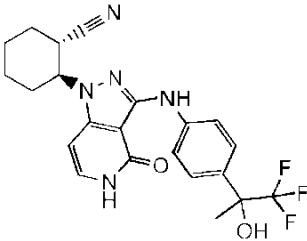
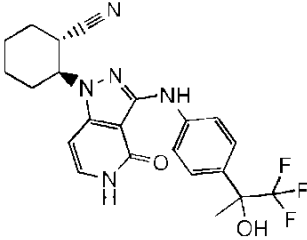
25

Tablo 45.

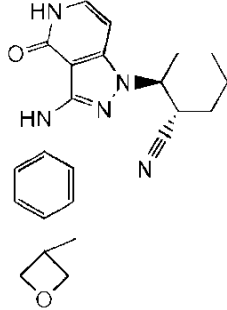
Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
------------	-------------	----------------------------

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
15-2 	(1S,2S)-2-(4-okso-3-{[4-(1,3-tiyazol-2-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 417, bulunan 417
15-3 	(1S,2S)-2-(3-{[4-(1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 402, bulunan 402
15-4 	(1S,2S)-2-(3-{[4-(izoksazol-3-ilfenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 401, bulunan 401
15-5	(1S,2S)-2-(3-{[4-(izoksazol-5-ilfenil)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 401, bulunan 401

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
		
15-6	(1S,2S)-2-(3-([4-(1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 402, bulunan 402
	(1S,2S)-2-(3-([3,3-dimetil-2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 417, bulunan 417
15-7		
	(1S,2S)-2-(3-([4-(1,3-oksazol-5-il)fenil]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 401, bulunan 401
15-8		
15-9	(1S,2S)-2-(3-([4-(3-hidroksioksetan-3-	Hesaplanan

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	il)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> - pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1- il)sikloheksankarbonitril	406, bulunan 406
15-10 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-{3-[(2-metil-1,3-benzotiyazol-6- il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> - pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il} sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 405, bulunan 405
15-11 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[4-okso-3-({4-[(1 <i>R</i> veya 1 <i>S</i>)- 2,2,2-trifluoro-1-hidroksi-1- metiletil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> - pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-1- il)sikloheksankarbonitril (I-119a'dan)	Hesaplanan 446, bulunan 446
15-12 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[4-okso-3-({4-[(1 <i>R</i> veya 1 <i>S</i>)- 2,2,2-trifluoro-1-hidroksi-1- metiletil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> - pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1- il)sikloheksankarbonitril (I-119b'den)	Hesaplanan 446, bulunan 446
15-13	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-{ [4-(3-metiloksetan-3- il)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> - pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1- il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 404, bulunan 404

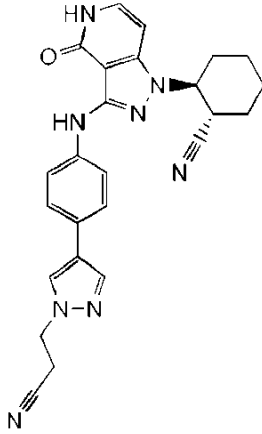
Örnek Yapı



Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

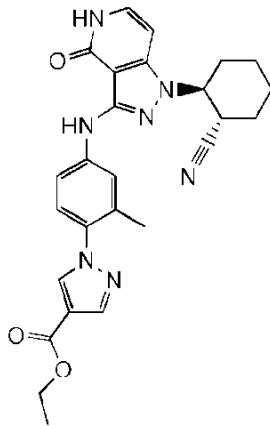
15-14



(1S,2S)-2-[3-({4-[1-(2-siyanoetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
453, bulunan
453

15-15



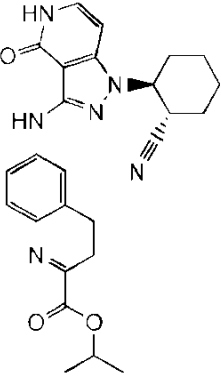
etil 1-[4-({1-[(1S,2S)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-2-metilfenil]-1H-pirazol-4-karboksilat

Hesaplanan
486, bulunan
486

15-16

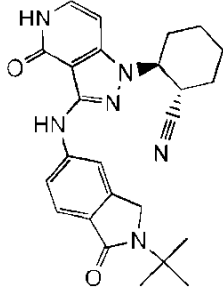
izopropil 6-(((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)kinolin-2-karboksilat

Hesaplanan
471, bulunan
471

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
		
15-17	(1S,2S)-2-(4-okso-3-{[4-(5-okso-4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 418, bulunan 418
15-18	(1S,2S)-2-[3-({4-[1-(2-siyanoetil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilfenil} amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 467, bulunan 467
15-19	(1S,2S)-2-[4-okso-3-({4-[1-(trifluorometil)siklopropil]fenil} amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 442, bulunan 442
15-20	(1S,2S)-2-[3-[(2-tert-bütil-1-okso-2,3-	Hesaplanan

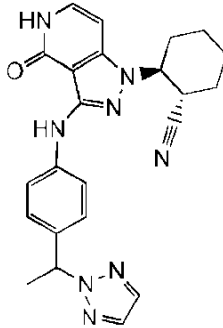
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

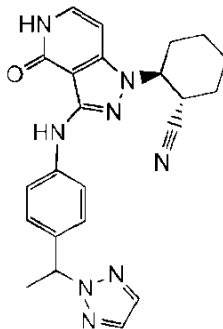
dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5- 445, bulunan
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il} 445
sikloheksankarbonitril

15-21



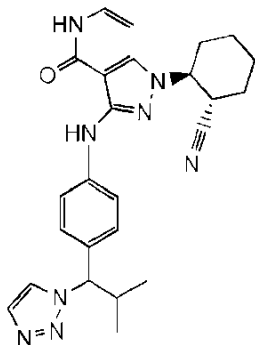
(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-({4-[(1*S* veya 1*R*)-1-
(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil} amino)-4,5- Hesaplanan
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1- 429, bulunan
il]sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1 360 [M-68]
TEA ile) içinde IB, %40 EtOH (%0.1 DEA triazol
ile) kullanılarak HPLC ile Pik A'dan
türetilen, Tr = 10.8 dakika)

15-22



(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-({4-[(1*R* veya 1*S*)-1-
(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil} amino)-4,5- Hesaplanan
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1- 429, bulunan
il]sikloheksankarbonitril(Hekzan (%0.1 360 [M-68]
TEA ile) içinde IB, %40 EtOH (%0.1 DEA triazol
ile) kullanılarak HPLC ile Pik B'den
türetilen, Tr = 14.2 dakika)

15-23



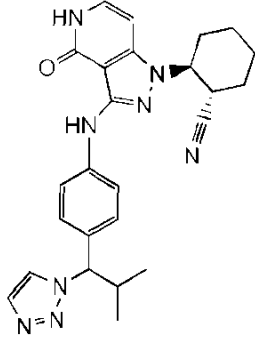
(1*S*,2*S*)-2-[3-({4-[(1*R* veya 1*S*)-2-metil-1-
(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil} amino)-4- Hesaplanan
okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin- 457, bulunan
1-il]sikloheksankarbonitril (%0.1 TEA ile) 388 [M-68]
içinde IB, %30 EtOH (%0.1 DEA ile) triazol
kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen,
Tr = 12.5 dakika)

15-24

(1*S*,2*S*)-2-[3-({4-[(1*S* veya 1*R*)-2-metil-1- Hesaplanan

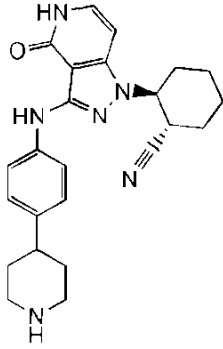
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil} amino)-4- 457, bulunan
okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin- 388 [M-68]
1-il}sikloheksankarbonitril (%0.1 TEA ile) triazol
içinde IB, 4=%30 EtOH (%0.1 DEA ile)
kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen,
Tr = 18 dakika)

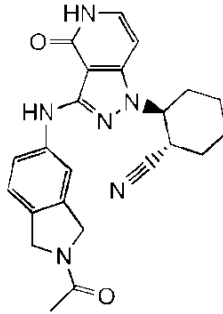
15-25



(1*S*,2*S*)-2-{4-okso-3-[(4-piperidin-4-
il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
417, bulunan
417

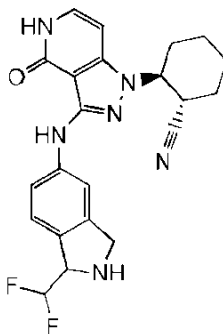
15-26



(1*S*,2*S*)-2-{3-[(2-asetil-2,3-dihidro-1*H*-
izoinol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
il}sikloheksankarbonitril (I-58a'dan)

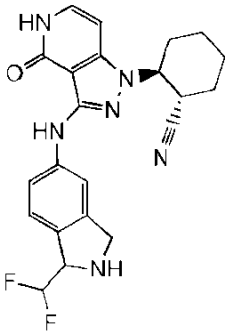
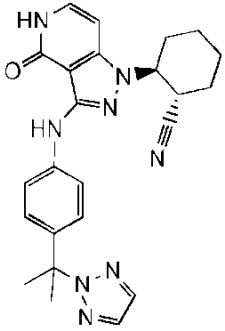
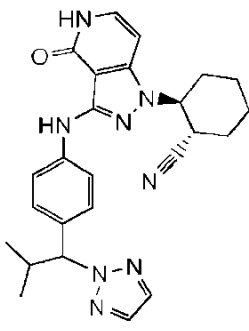
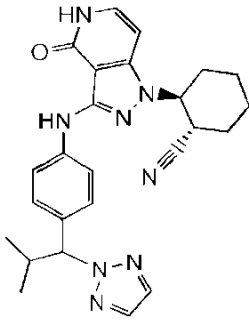
Hesaplanan
417, bulunan
417

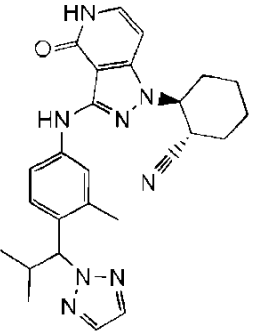
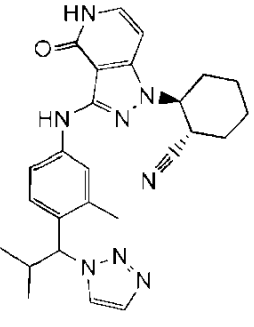
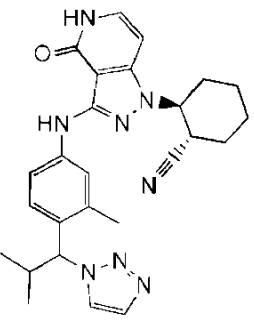
15-27



(1*S*,2*S*)-2-(3-[(1*R* veya 1*S*)-1-
(difluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-izoinol-5-
il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
il}sikloheksankarbonitril (HCl tuzu)
(Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde IC, %30
EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan
türetilen, Tr = 19.29 dakika)

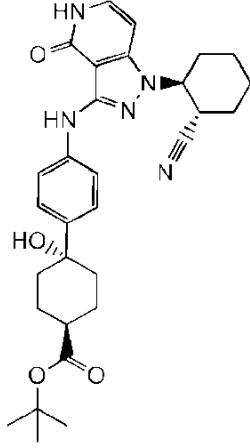
Hesaplanan
425, bulunan
425

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
15-28 	(1S,2S)-2-(3-([(1S veya 1R)-1-(difluorometil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (HCl tuzu) (Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde IC,%30 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 22.3 dakika)	Hesaplanan 425, bulunan 425
15-29 	(1S,2S)-2-[3-({4-[1-metil-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 443, bulunan 374 [M-68] triazol
15-30 	(1S,2S)-2-[3-({4-[(1S veya 1R)-2-metil-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil} amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (%0.1 TEA ile) içinde IA, %30 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 7.08 dakika)	Hesaplanan 457, bulunan 457
15-31 	(1S,2S)-2-[3-({4-[(1R veya 1S)-2-metil-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il] sikloheksankarbonitril (%0.1 TEA ile) içinde IA, %30 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 8.67 dakika)	Hesaplanan 457, bulunan 457

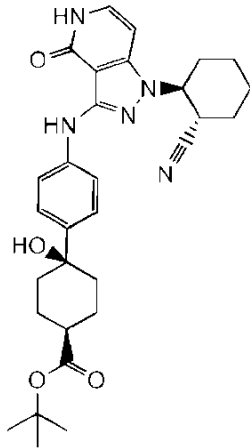
Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
15-36 	(1S,2S)-2-[3-({3-metil-4-[(1R veya 1S)-2-metil-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde IA, %10 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 22.05 dakika)	Hesaplanan 471, bulunan 471
15-37 	(1S,2S)-2-[3-({3-metil-4-[(1S veya 1R)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil} amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde IA, %20 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 4.36 dakika)	Hesaplanan [M-H] 469, bulunan 469
15-38 	(1S,2S)-2-[3-({3-metil-4-[(1R veya 1S)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil} amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde IA, %20 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 6.11 dakika)	Hesaplanan [M-H] 469, bulunan 469
15-39	(1S,4S ve 1R,4R)-tert-bütil 4-(4-(((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat (I-158'den)	Hesaplanan 532, bulunan 532

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

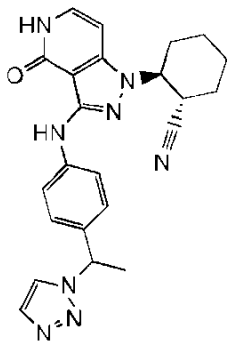
15-40



(1S,4R ve 1R,4S)-*tert*-bütil 4-(4-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat (I-159'dan)

Hesaplanan
532, bulunan
532

15-41



(1S,2S)-2-[4-okso-3-({4-[(1R veya 1S)-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (Hekzan içinde IA, 360 %30 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 26.1 dakika)

Hesaplanan
429, bulunan
429, bulunan
360 [M-68]

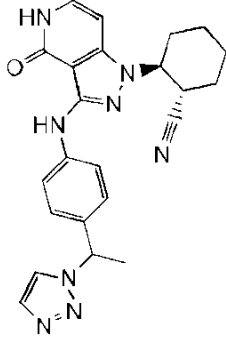
15-42

(1S,2S)-2-[4-okso-3-({4-[(1S veya 1R)-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (Hekzan içinde IA, triazol

Hesaplanan
429, bulunan
360 [M-68]

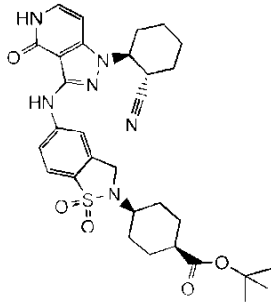
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

%30 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik
B'den türetilen, Tr = 33.8 dakika)

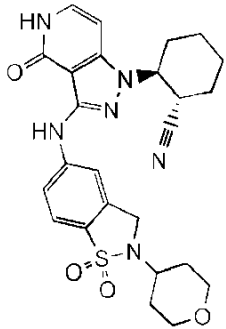
15-43



(1*S*,4*S*)-*tert*-bütil 4-(5-((1-((1*S*,2*S*)-2-
siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-
dioksidobenzo[*d*]izotiyazol-2(3*H*)-
il)sikloheksankarboksilat (I-156'dan)

Hesaplanan
607, bulunan
607

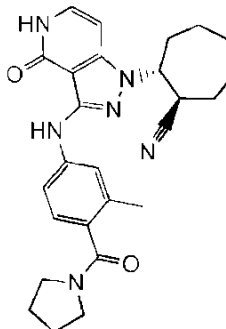
15-44



(1*S*,2*S*)-2-(3-{[1,1-dioksido-2-(tetrahydro-
2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-
benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
509, bulunan
509

15-45

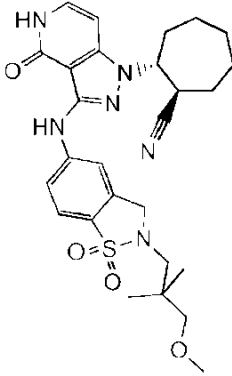
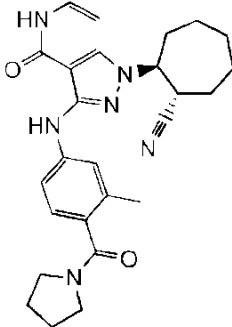
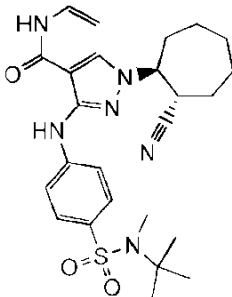
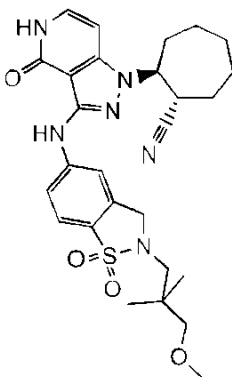


(1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-(3-{[3-metil-4-
(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino}-4-okso-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
il)sikloheptankarbonitril (I-15'ten)

Hesaplanan
459, bulunan
459

15-46

(1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-(3-{[2-(3-metoksi- Hesaplanan

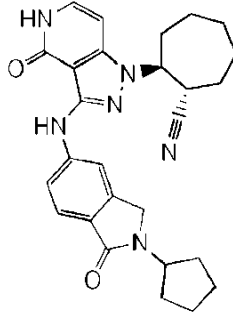
Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	2,2-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (I-15'ten)	539, bulunan 539
15-47 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> veya 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(3-{[3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil] amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (I-16'dan)	Hesaplanan 459, bulunan 459
15-48 	<i>N</i> - <i>tert</i> -bütil-4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> veya 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-siyanosikloheptil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)- <i>N</i> -metilbenzensülfonamid (I-16'dan)	Hesaplanan 497, bulunan 497
15-49 	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> veya 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(3-{[2-(3-metoksi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (I-16'dan)	Hesaplanan 539, bulunan 539

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

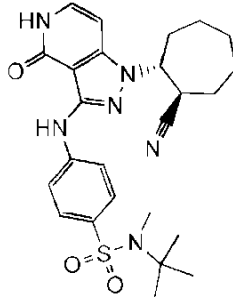
15-50



(1*S*,2*S* veya 1*R*,2*R*)-2-{3-[(2-siklopentil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheptankarbonitril (I-16'dan)

Hesaplanan
471, bulunan
471

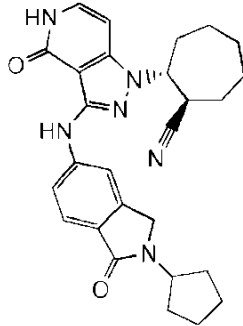
15-51



N-*tert*-bütil-4-({1-[(1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheptil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N*-metilbensensülfonamid (I-15'ten)

Hesaplanan
497, bulunan
497

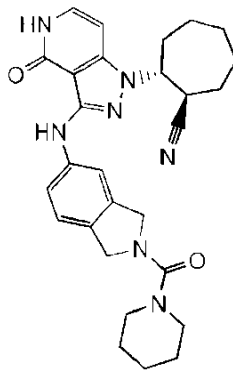
15-52



(1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-{3-[(2-siklopentil-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il}sikloheptankarbonitril (I-15'ten)

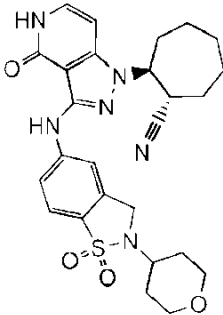
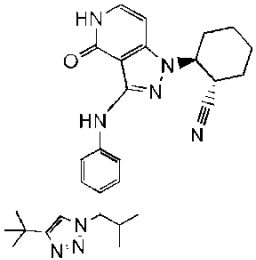
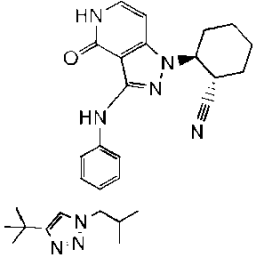
Hesaplanan
471, bulunan
471

15-53



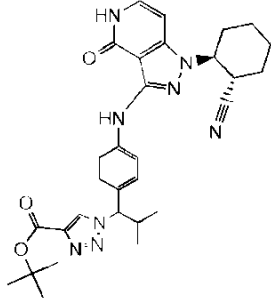
(1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-(4-okso-3-[[2-(piperidin-1-ilkarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (I-15'ten)

Hesaplanan
500, bulunan
500

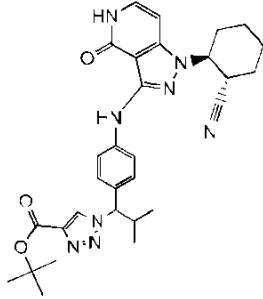
Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺	
15-54		(1S,2S veya 1R,2R)-2-(3-([1,1-dioksido-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheptankarbonitril (I-16'dan	Hesaplanan 523, bulunan 523
15-55		(1S,2S)-2-[3-({4-[(1S veya 1R)-1-(4-tert-bütil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde Lux Selüloz-2, %25 EtOH kullanılarak serbest piridon üzerinde HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 12.98 dakika)	Hesaplanan 513, bulunan 388 [M-124] triazol
15-56		(1S,2S)-2-[3-({4-[(1R veya 1S)-1-(4-tert-bütil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropil]fenil}amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde Lux Selüloz-2, %25 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 15.49 dakika)	Hesaplanan 513, bulunan 388 [M-124] triazol
15-57		tert-bütil 1-[(1S veya 1R)-1-[4-({1-[(1S,2S)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)fenil]-2-metilpropil]-1H-1,2,3-triazol-4-karboksilat (MTBE içinde IA, %10 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 8.42 dakika)	Hesaplanan 557, bulunan 388 [M-124] triazol

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

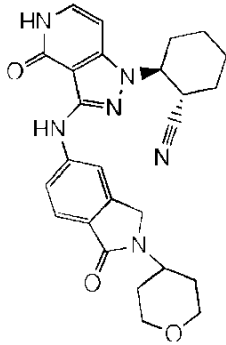
15-58



tert-bütil 1-{{(1*R* veya 1*S*)-1-[4-{{1-[(1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil]-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)fenil]-2-metilpropil}-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (MTBE içinde 1*A*, %10 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 10.15 dakika)

Hesaplanan
557, bulunan
388 [M-124]
triazol

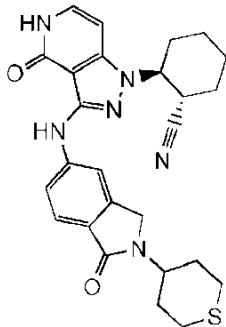
15-59



(1*S*,2*S*)-2-(4-okso-3-{{1-okso-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
473, bulunan
473

15-60



(1*S*,2*S*)-2-(4-okso-3-{{1-okso-2-(tetrahydro-2*H*-tiyopiran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
489, bulunan
489

15-61

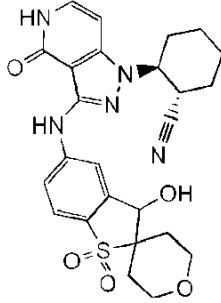
(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-{{4-[(2*R* veya 2*S*)-2-

Hesaplanan

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	(trifluorometil)pirrolidin-2-il]fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril (Hekzan içinde OD-H, %10 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 25.24 dakika)	471, bulunan 471
15-62	(1S,2S)-2-[4-okso-3-({4-[(2S veya 2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril (Hekzan içinde OD-H, %10 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 30.36 dakika)	Hesaplanan 471, bulunan 471
15-63	(1S,2S)-2-(3-{[2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 487, bulunan 487
15-64	(1S,2S)-2-(3-{[2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 523, bulunan 523
15-65	(1S,2S)-2-(3-{[(3S veya 3R)-3-hidroksi-	Hesaplanan

Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

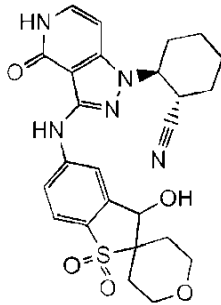
1,1-dioksido-2',3',5',6'-tetrahidro-3*H*-
spiro[1-benzotiyofen-2,4'-piran]-5-
il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-

510, bulunan
510

il)sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1
DEA ile) içinde IA,%30 EtOH (%0.1 DEA
ile) kullanılarak HPLC ile Pik A'dan
türetilen, Tr = 15 dakika)

(1*S*,2*S*)-2-(3-[(3*R* veya 3*S*)-3-hidroksi-
1,1-dioksido-2',3',5',6'-tetrahidro-3*H*-
spiro[1-benzotiyofen-2,4'-piran]-5-
il]amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-

Hesaplanan
510, bulunan

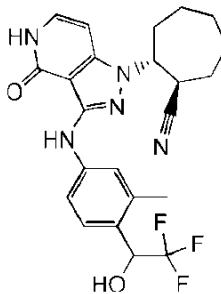


15-66

il)sikloheksankarbonitril (Hekzan (%0.1
DEA ile) içinde IA,%30 EtOH (%0.1 DEA
ile) kullanılarak HPLC ile Pik B'den
türetilen, Tr = 20,5 dakika)

(1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-[3-({3-metil-4-
[(1*S*or 1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-
hidroksietil]fenil}amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
il]sikloheptankarbonitril (I-15'ten. IA,
Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde %20 EtOH
kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen,
Tr = 2.43 dakika)

Hesaplanan
460, bulunan
460



15-67

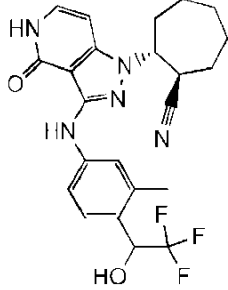
(1*R*,2*R* veya 1*S*,2*S*)-2-[3-({3-metil-4-
[(1*R*or 1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-
hidroksietil]fenil}amino)-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
il]sikloheptankarbonitril (I-15'ten. IA,
Hekzan (%0.1 TEA ile) içinde %20 EtOH

Hesaplanan
460, bulunan
460

15-68

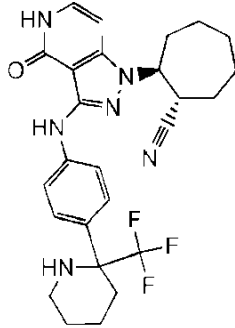
Örnek Yapı

Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

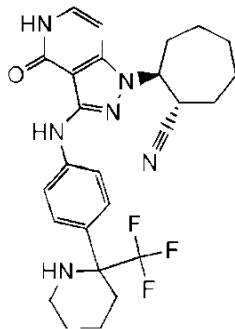
kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen,
Tr = 3.93 dakika)

15-69



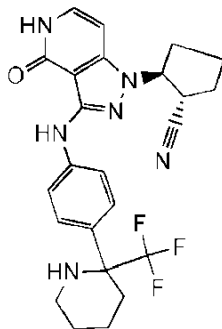
(1S,2S veya 1R,2R)-2-[4-okso-3-({4-[(2S veya 2R)-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheptankarbonitril (I-16 ve 499 I-167'den)

15-70



(1S,2S veya 1R,2R)-2-[4-okso-3-({4-[(2R veya 2S)-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]sikloheptankarbonitril (I-16 ve 499 I-166'dan)

15-71



(1S,2S)-2-[4-okso-3-({4-[(2S veya 2R)-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]siklopentankarbonitril (I-167'den)

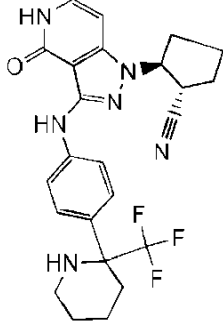
15-72

(1S,2S)-2-[4-okso-3-({4-[(2R veya 2S)-2-

Hesaplanan
471, bulunan
471

Örnek Yapı

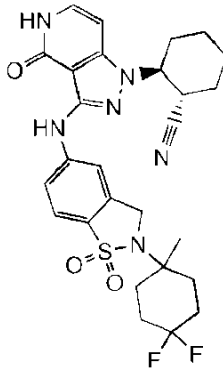
Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil}amino)-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
il]siklopentankarbonitril (I-166'dan)

471, bulunan
471

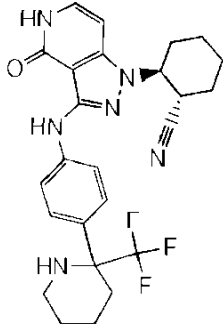
15-73



(1*S*,2*S*)-2-(3-{[2-(4,4-difluoro-1-
metilsikloheksil)-1,1-dioksido-2,3-dihidro-
1,2-benzizotiyazol-5-il]amino}-4-okso-4,5-
dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
il]sikloheksankarbonitril

Hesaplanan
557, bulunan
557

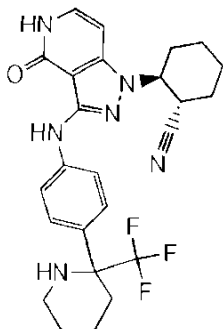
15-74



(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-({4-[(2*S* veya 2*R*)-2-
(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil}amino)-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
il]sikloheksankarbonitril (I-167'den)

Hesaplanan
485, bulunan
485

15-75



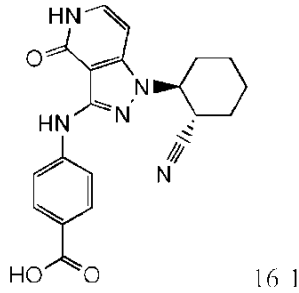
(1*S*,2*S*)-2-[4-okso-3-({4-[(2*R* veya 2*S*)-2-
(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil}amino)-
4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-
il]sikloheksankarbonitril (I-166'dan)

Hesaplanan
485, bulunan
485

Örnek 16-1

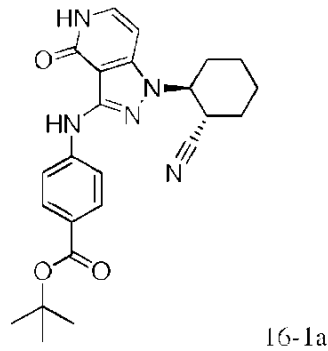
4-((1-((1*S*,2*S*)-2-Siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)benzoik asit, HCl

5



Adım 1: tert-Bütil 4-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)benzoate

10



(1*S*,2*S*)-2-(3-amino-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-10; 100 mg, 0.389 mmol), *tert*-bütil 4-bromobenzoate (90 μ L, 0.47 mmol), 2-di-*tert*-bütilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (33.0 mg, 0.078 mmol) ve potasyum asetat (114 mg, 1.17 mmol) bir mikrodalga viyali içinde kombine edilmiştir ve 2-propanol (2 mL) içinde çözünmüştür. Aegon, 10 dakika boyunca köpürtülmüştür akabinde Pd₂(dba)₃ (35.6 mg, 0.0390 mmol) eklenmiştir. Viyal akabinde kapatılmıştır ve daha fazla argon ile temizlenmiştir. Reaksiyon bir gece boyunca 85°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde Celite ile filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham materyal, Hekzan içinde %25-75 etil asetat ile ayrıştırılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır. İstenen fraksiyonlar *tert*-bütil 4-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)benzoat

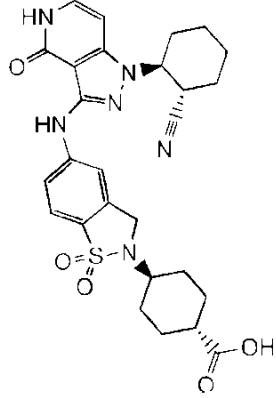
- vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{24}H_{28}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 434, bulunan 434. Adım 2: 4-((1-((1S,2S)-2-Siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoik asit (HCl tuzu) *tert*-Bütil 4-((1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoate (150 mg, 0.346 mmol), hidroklorik asit (5.0 mL, 20 mmol, dioksan içinde 4.0 M) içinde çözünmüştür ve 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon, 4-((1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoik asit (HCl tuzu) vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{20}H_{20}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 378, bulunan 378. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 1H).
- Tablo 46, Örnek 16-1 ile benzer bir şekilde hazırlanan Örnekleri içerir. Bazı durumlardan genel prosedür, alternatif olarak asit olarak HCl veya TFA ve solvent olarak DCM veya Dioksan kullanmak üzere modifiye edilmiştir.

Tablo 46.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
16-2	(1S,4S)-4-(5-((1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1,1-dioksidobenzo[d]izotiyazol-2(3H)-il)sikloheksankarboksilik asit (l-156,15-43'ten)	Hesaplanan 551, bulunan 551
16-3	(1R,4R)-4-(5-((1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1,1-	Hesaplanan 551, bulunan 551

Örnek Yapı

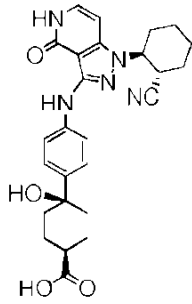
Bileşik Adı

LRMS
[M+H]⁺

dioksidobenzo[d]izotiyazol-2(3H)-
il)sikloheksankarboksilik asit (l-
157'den)

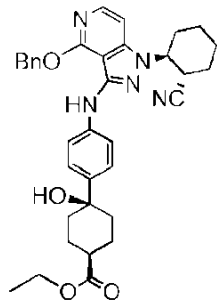
Örnek 17-1

**(1*R*,4*S* ve 1*S*,4*R*)-4-(4-(1-((1*S*,2*S*)-2-Siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-
5 pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-ilamino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilik asit**



17-1

**Adım 1: (1*R*,4*S* ve 1*S*,4*R*)-etil 4-(4-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-
10 dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4-
hidroksisikloheksankarboksilat**



17-1a

(1*R*,4*S* ve 1*S*,4*R*)-etil 4-(4-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat, l-61'den *tert*-bütil 4-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)benzoata (Örnek 16-1a) yönelik açıklanan ile benzer bir prosedürde sentezlenmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₃₅H₄₀N₅O₄ [M + H]⁺: 594, bulunan 594.

Adım 2: (1*R*,4*S* ve 1*S*,4*R*)-4-(4-(1-((1*S*,2*S*)-2-Siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-ilamino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilik asit

10

Tetrahidrofuran (1 mL) içinde bir (1*R*,4*S* ve 1*S*,4*R*)-etil 4-(4-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilat (38 mg, 0.075 mmol) karışımına 0°C'de su (3 mL) içinde damlatılarak lityum hidroksit (9.04 mg, 0.377 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım 4 saat ambiyant sıcaklıkta karıştırılmıştır ve akabinde pH, 0.067 M dizodiyum hidrojen fosfat ve 0.067 M potasyum fosfat monobazik 1:19 tampon solüsyonu ile 6'ya ayarlanmıştır. Karışım, etil asetat (30 mL) ile özütlenmiştir, su (15 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, (1*R*,4*S* ve 1*S*,4*R*)-4-(4-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroksisikloheksankarboksilik asit sağlamak üzere kütle ile tetiklenen ters faz HPLC (XBridge RP18; %40-56 asetonitril/su) ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₆H₃₀N₅O₄[M + H]⁺: 476, bulunan 476; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.05 (br s, 1H), 11.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.73-4.65 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.94-1.70 (m, 14H), 1.65-1.35 (m, 2H).

20

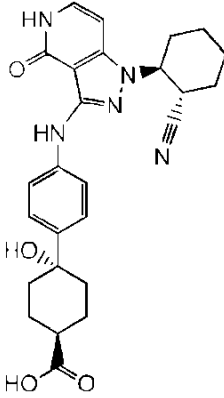
25

Tablo 47, örnek 17'ye yönelik açıklanan ile benzer bir yöntem ile hazırlanan bir Örneği açıklar.

30

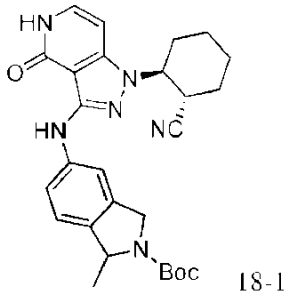
Table 47.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
17-2	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ve 1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-[4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-	Hesaplanan

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	2-siyanosiklohekzil]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il} amino)fenil]-4-hidroksisiklohekzankarboksilik asit (I-160'tan)	476, bulunan 476

Örnek 18-1

tert-Bütil 5-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosiklohekzil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1-metilizoindolin-2-karboksilat



50 mL 3 boyunlu yuvarlak tabanlı balona (1*S*,2*S*)-2-(3-((1*S* ve 1*R*)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)siklohekzankarbonitril (Örnek 12-3; 70 mg, 0.18 mmol), trietilamin (36.5 mg, 0.360 mmol), di-*tert*-bütil dikarbonat (59 mg, 0.27 mmol) ve diklorometan (10 mL) yerleştirilmiştir. Karışım, ambiyant sıcaklıkta 50 dakika karıştırılmıştır. Karışım, *vakum* ile konsantre edilmiştir ve kalıntı, *tert*-bütil 5-((1-((1*S*,2*S*)-2-siyanosiklohekzil)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1-metilizoindolin-2-karboksilat vermek üzere hazırlayıcı TLC (%100 etil asetat) ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₇H₃₃N₆O₃ [M+H]⁺: 489, bulunan 489; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.90-

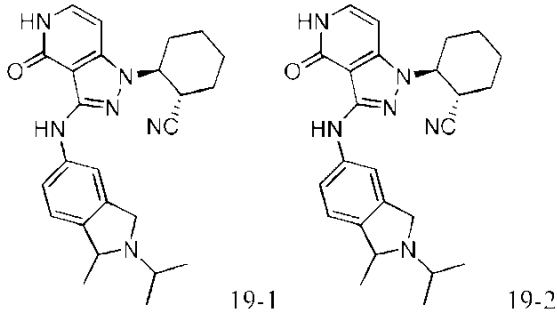
4.81 (m, 1H), 4.69-4.41 (m, 3H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.89-1.35 (m, 10H), 1.42 (s, 9H).

Örnekler 19-1 ve 19-2

5

(1S,2S)-2-(3-(((S veya R)-2-İzopropil-1-metilizoindolin-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril ve (1S,2S)-2-(3-(((S veya R)-2-İzopropil-1-metilizoindolin-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

10



50 mL 3 boyunlu yuvarlak tabanlı balonun içinde (1S,2S)-2-(3-(((1S ve 1R)-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (Örnek 12-3; 0.16 g, 0.41 mmol), metanol (10 mL) ve propan-2-on (2.0 mL) içinde çözünmüştür. Karışım, ambiyant sıcaklıkta 40 dakika karıştırılmıştır. Sodyum borohidrit (0.31 g, 8.2 mmol) 0°C'de parçalar halinde eklenmiştir. Karışım, ambiyant sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon, su (50 mL) ile söndürülmüştür ve diklorometan (3 x 30 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, (1S,2S)-2-(3-(2-izopropil-1-metilizoindolin-5-ilamino)-4-okso-4,5-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril vermek üzere DCM içinde %2-10 MeOH ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. Rasemik ürün, (1S,2S)-2-(3-(((S veya R)-2-izopropil-1-metilizoindolin-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril ve (1S,2S)-2-(3-(((R veya S)-2-izopropil-1-metilizoindolin-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril sağlamak üzere aşağıdaki koşullar ile Kiral-Hazırlayıcı HPLC ile ayrılmıştır: kolon, Chiralpak IA, mobil faz, hekzan (%0.2 izopropanol ile) ve izopropanol (%15 tutulan, hekzan 12 dakika); dedektör, UV 254/220 nm. Pik A (19-1): Tr = 9.72 dakika. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₅H₃₁N₆O [M + H]⁺: 431,

bulunan 431; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 4.36-4.18 (m, 2H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.14-1.82 (m, 5H), 1.67-1.45 (m, 5H), 1.30-1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21-1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

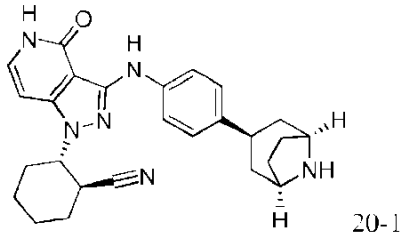
5 Pik B (19-2): Tr = 12.74 dakika. LRMS (ESI) hesaplanan $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 431, bulunan 431; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 4.36-4.18 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.13-1.82 (m, 5H), 1.67-1.43 (m, 5H), 1.30-1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21-1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

10

Örnek 20-1

(1S,2S)-2-(3-((4-((1R,3S,5S)-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril hidroklorid

15



3 boyunlu yuvarlak tabanlı balona etil asetat (8 mL) içinde çözünen bir (1R,3S,5S)-*tert*-bütül 3-(4-((1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat (Örnek 3-166; 29 mg, 0.050 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Hidrojen klorid gazı, doymuş bir solüsyon elde etmek üzere solüsyonun içinde köpürtülmüştür akabinde karışım 0°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon filtrelenmiştir ve katı, (1S,2S)-2-(3-((4-((1R,3S,5S)-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

25 hidroklorid sağlamak üzere eter (50 mL) ile yıkanmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 443, bulunan 443; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 6.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.18-1.51 (m, 15H).

30 Tablo 48, Örnek 3-165 ile başlanarak, Örnek 20-1 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Örneği açıklar.

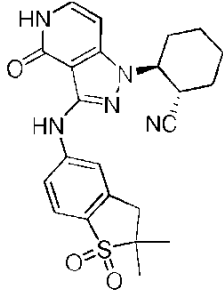
Tablo 48.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
20-2	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-il)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril hidroklorid	Hesaplanan 443, bulunan 443

Örnek 21-1

5

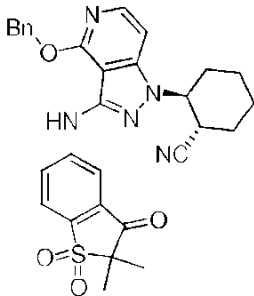
(1*S*,2*S*)-2-(3-((2,2-Dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiyofen-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril



21-1

10

Adım 1: (1*S*,2*S*)-2-(4-(Benziloksi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioksido-3-okso-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiyofen-5-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

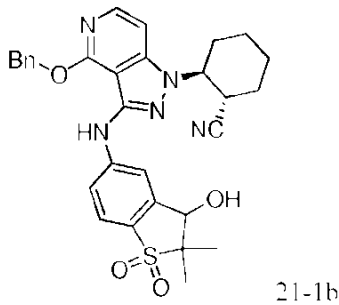


21-1a

15

100 mL yuvarlak tabanlı balona potasyum asetat (56.5 mg, 0.576 mmol), 2-di-*tert*-bütülfosfino-2'4'6-triizopropilbifenil (92 mg, 0.22 mmol), *tris* (dibenzildenaseton)dipaladyum(0) kloroform eklentisi (75 mg, 0.072 mmol),
 5 5-bromo-2, 2-dimetilbenzo[*b*]tiyofen-3(2*H*)-on 1,1-dioksit (I-162f; 0.10 g, 0.34 mmol), (1*S*,2*S*)-2-(3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazols[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (I-1; 0.10 g, 0.29 mmol) ve 2-propanol (30 mL) eklenmiştir. Karışım, nitrojen atmosferi altında 80°C'de 4 saat karıştırılmıştır. Karışım soğutulmuştur ve katı filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, (1*S*,2*S*)-2-(4-(benziloksi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioksido-3-okso-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiyofen-5-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril sağlamak üzere etil asetat/petrol (1:2) ile ayırıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₃₀H₃₀N₅O₄S [M + H]⁺: 556, bulunan 556.

15 **Adım 2: (1*S*,2*S*)-2-(4-(Benziloksi)-3((3-hidroksi-2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiyofen-5-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril**

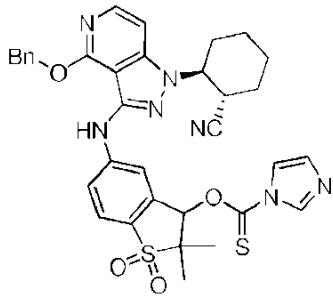


20

50 mL yuvarlak tabanlı balona metanol (20 mL) içinde sodyum borohidrit (22.5 mg, 0.594 mmol) was added to a solution of (1*S*,2*S*)-2-(4-(benziloksi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioksido-3-okso-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiyofen-5-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (0.11 g, 0.20 mmol) eklenmiştir. Karışım, ambiyant sıcaklıkta 3
 25 saat karıştırılmıştır. Karışım, su (3 mL) ile söndürülmüştür akabinde etil asetat (3 x 10 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katman, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, (1*S*,2*S*)-2-(4-(benziloksi)-3((3-hidroksi-2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiyofen-5-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril sağlamak üzere etil

asetat/petrol (1:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{30}H_{32}N_5O_4S$ $[M + H]^+$: 558, bulunan 558.

Adım 3: O-(5-((4-(Benziloksi)-1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[b]tiyofen-3-il)-1H-imidazol-1-karbotiyoat

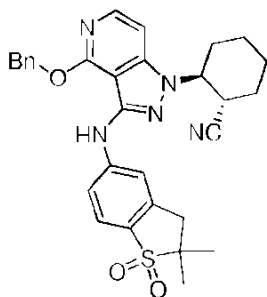


21-1c

25 mL yuvarlak tabanlı balona diklorometan (5 mL) içinde bir (1S,2S)-2-(4-(benziloksi)-3-((3-hidroksi-2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[b]tiyofen-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (20 mg, 0.036 mmol) solüsyonu yerleştirilmiştir akabinde 4-dimetilamiopiridin (87 mg, 7.2 μ mol) ve di(1H-imidazol-1-il)metantiyon (9.6 mg, 0.054 mmol) eklenmiştir. Karışım, ambiyant sıcaklıkta 30 dakika karıştırılmıştır. Karışım, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, O-(5-((4-(benziloksi)-1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[b]tiyofen-3-il)-1H-imidazol-1-karbotiyoat sağlamak üzere etil asetat/petrol eter (1:1) ile ayrıştırılarak hazırlayıcı-TLC ile saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{34}H_{34}N_7O_4S_2$ $[M + H]^+$: 668, bulunan 668.

20

Adım 4: (1S,2S)-2-(4-(Benziloksi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[b]tiyofen-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril



21-1d

25

50 mL üç boyunlu yuvarlak tabanlı balona nitrojen atmosferi altında toluen (20 mL) içinde bir 2,2'-azobis(2-metilpropionitril) (26 mg, 0.16 mmol), O-(5-((4-(benziloksi)-1-((1S,2S)-2-siyanosikloheksil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[b]tiyofen-3-il)-1H-imidazol-1-karbotiyoat (0.10 g, 0.16 mmol) ve tribütillstanan (92 mg, 0.31 mmol) solüsyonu yerleştirilmiştir. Solüsyon, 110°C'de 1 saat karıştırılmıştır. Karışım, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, 1S,2S)-2-(4-(benziloksi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[b]tiyofen-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril sağlamak üzere etil asetat ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₃₀H₃₂N₅O₃S [M + H]⁺: 542, bulunan 542.

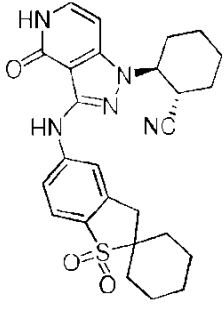
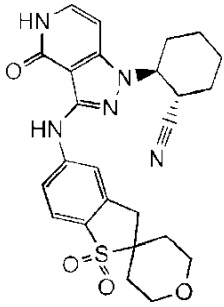
Adım 5: (1S,2S)-2-(3-((2,2-Dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[b]tiyofen-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril

25 mL yuvarlak tabanlı balona karbon üzerinde paladyum (80 mg, 0.075 mmol, ağırlıkça %10), (1S,2S)-2-(4-(benziloksi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[b]tiyofen-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril (75 mg, 0.14 mmol) ve etil asetat (15 mL) eklenmiştir. Karışım, hidrojen atmosferi (1.5 atm) altında ambiyant sıcaklıkta 16 saat karıştırılmıştır. Katı filtrelenmiştir ve filtrat, (1S,2S)-2-(3-((2,2-dimetil-1,1-dioksido-2,3-dihidrobenzo[b]tiyofen-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril sağlamak üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₃H₂₆N₅O₃S [M + H]⁺: 452, bulunan 452; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.38 (s, 6H), 0.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Tablo 49, uygun tiyofen ara ürünü ile başlanarak örnek 21-1 ile benzer bir şekilde hazırlanan bir Örnekleri içerir.

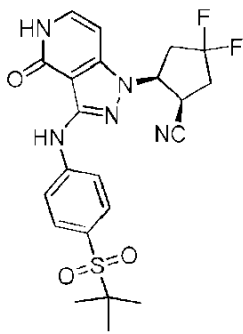
Tablo 49.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
------------	-------------	----------------------------

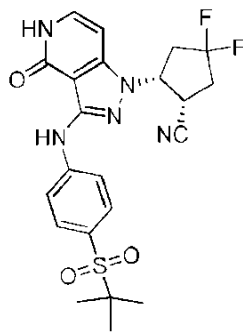
Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((1,1-Dioksido-3 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>b</i>]tiyofen-2,1'-sikloheksan]-5-il)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 492, bulunan 492
	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-{3-[(1,1-dioksido-2',3',5',6'-tetrahidro-3 <i>H</i> -spiro[1-benzotiyofen-2,4'-piran]-5-il)amino]-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il}sikloheksankarbonitril	Hesaplanan 494, bulunan 494

Örnekler 22-1 ve 22-2

- 5 (1*R*,2*S* veya 1*S*,2*R*)-2-(3-((4-(*tert*-Bütillsülfonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril ve (1*R*,2*S* veya 1*S*,2*R*)-2-(3-((4-(*tert*-Bütillsülfonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril

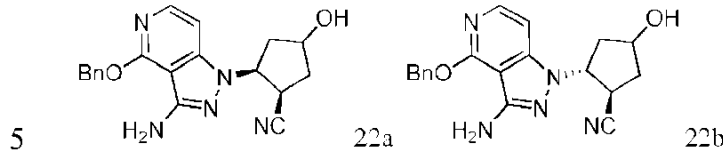


22-1



22-2

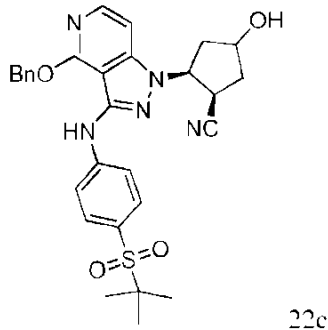
Adım 1: (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-hidroksisiklopentankarbonitril ve (1*S*,2*S* ve 1*R*,2*R*)-2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-hidroksisiklopentankarbonitril



25 mL yuvarlak tabanlı balona 2,3,4,6,7,8,9,10-oktahidropirimido[1,2-*a*]azepin (1.90 g, 12.5 mmol), 4-hidroksisiklopent-1-enkarbonitril (34.1 mg, 0.312 mmol), 4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amin (I-1; 1.50 g, 6.24 mmol) ve asetonitril (7 mL) yerleştirilmiştir. Karışımı, 80°C'de 6 saat karıştırılmıştır. Karışım soğutulmuştur ve su (20 mL) eklenmiştir. Karışım, etil asetat (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, (3 x 50 mL) ve tuzlu su (3 x 50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-hidroksisiklopentankarbonitril vermek üzere petrol eter/etil asetat (2:3) ile ayrıştırılarak silika üzere saflaştırılmıştır. (LRMS (ESI) hesaplanan C₁₉H₂₀N₅O₂ [M + H]⁺: 350, bulunan 350) ve (1*S*,2*S* ve 1*R*,2*R*)-2-(3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-hidroksisiklopentankarbonitril (LRMS (ESI) hesaplanan C₁₉H₂₀N₅O₂ [M + H]⁺: 350, bulunan 350) *R* ve *S* hidroksi diastereomerinin bir rasemik karışımı olarak her biri.

20

Adım 2: (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(4-(Benziloksi)-3-((4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-hidroksisiklopentankarbonitril

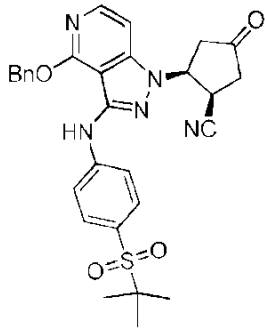


25

50 mL yuvarlak tabanlı balona potasyum asetat (0.20 g, 2.0 mmol), di-*tert*-bütil(2',4',6'-triizopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfin (85 mg, 0.20 mmol),

tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) kloroform eklentisi (0.10 g, 0.10 mmol), (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(3-amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-hidroksisiklopentankarbonitril (0.35 g, 1.0 mmol), 1-bromo-4-(*tert*-bütilsülfonil)benzen (0.33 g, 1.2 mmol), izopropanol (40 mL) ve *N,N*-dimetilformamid (1.5 mL) yerleştirilmiştir. Karışım nitrojen (x3) ile gazından arındırılmıştır akabinde 80°C'de 6 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışım soğutulmuştur, su (20 mL) eklenmiştir ve etil asetat (2 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (2 x 20 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, R ve S hidroksi diastereomerlerin bir rasemik karışımı olarak (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(4-(benziloksi)-3-((4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-hidroksisiklopentankarbonitril sağlamak üzere petrol eter içinde %10-50 ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan C₂₉H₃₂N₅O₄S [M + H]⁺: 546, bulunan 546.

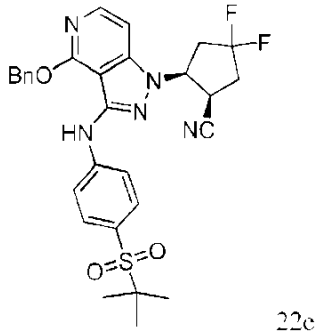
Adım 3: (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(4-(Benziloksi)-3-(4-(*tert*-bütilsülfonil)fenilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-oksosiklopentankarbonitril



100 mL yuvarlak tabanlı balona aseton (50 mL) içinde (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(4-(benziloksi)-3-((4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-hidroksisiklopentankarbonitril (0.46 g, 0.42 mmol) ve Jones reaktifi (seyreltilmiş sülfürik asit içinde 1.8 M, 3.0 mL, 1.7 mmol) yerleştirilmiştir. Karışım, 0°C'de 10 dakika karıştırılmıştır. Karışım soğutulmuştur ve izopropanol (10 mL) eklenmiştir. Karışım, 0°C'de 30 dakika karıştırılmıştır ve etil asetat (2 x 100 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (2 x 200 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlıktaki bileşiği sağlamak üzere petrol eter /etil asetat (1.5:1) ile ayrıştırılarak

silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{29}H_{30}N_5O_4S$ $[M + H]^+$: 544, bulunan 544.

Adım 4: (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(4-(Benziloksi)-3-((4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril



100 mL yuvarlak tabanlı balona (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(4-(benziloksi)-3-((4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-oksosiklopentankarbonitril (0.24 g, 0.44 mmol) ve DCM (15 mL) yerleştirilmiştir. Karışım, nitrojen (x3) ile gazından arındırılmıştır ve 0°C'de damlatılarak bis(2-metoksietil)aminosülfür trifluorid (0.98 g, 4.4 mmol) eklenmiştir. Karışım 0°C'de 4 saat karıştırılmıştır. Su (20 mL) eklenmiştir ve ortaya çıkan solüsyon etil asetat (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, tuzlu su (2 x 50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtrat, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(4-(benziloksi)-3-((4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril sağlamak üzere petrol eter/etil asetat (3:1) ile ayrıştırılarak silika üzerinde saflaştırılmıştır. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{29}H_{30}F_2N_5O_3S$ $[M + H]^+$: 566, bulunan 566.

Adım 5: (1*S*,2*R* veya 1*R*,2*S*)-2-(3-(4-(*tert*-Bütilsülfonil)fenilamino)-4-okso-4,5-dihidropirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril ve (1*S*,2*R* veya 1*R*,2*S*)-2-(3-(4-(*tert*-Bütilsülfonil)fenilamino)-4-okso-4,5-dihidropirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril

50 mL yuvarlak tabanlı balona (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(4-(benziloksi)-3-((4-(*tert*-bütilsülfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril (0.16 g, 0.33 mmol), diklorometan (5 mL) ve 2,2,2-trifluoroasetik asit (1 mL)

yerleştirilmiştir Karışım ambiyant sıcaklıkta 6 saat karıştırılmıştır ve akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kalıntı, (1*S*,2*R* ve 1*R*,2*S*)-2-(3-(4-(*tert*-bütilsülfonil)fenilamino)-4-okso-4,5-dihidropirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril sağlamak üzere kütle ile tetiklenen ters faz HPLC (XBridge RP18; %0.05 amonyum bikarbonat

5 içeren %30-60 asetonitril/su) ile saflaştırılmıştır. Rasemik ürün, aşağıdaki koşullar ile Kiral-Hazırlayıcı HPLC ile ayrılmıştır: kolon, Chiralpak IB; mobil faz, etanol (%0.1 DEA) içinde hekzan (%0.1 DEA) (2:1 17 dakika); dedektör, UV 220/254 nm.

Pik A (22-1): (1*R*,2*S* veya 1*S*,2*R*)-2-(3-((4-(*tert*-Bütilsülfonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbonitril. Tr = 15 dakika.

10 LRMS (ESI) hesaplanan $C_{22}H_{24}F_2N_5O_3S$ $[M + H]^+$: 476, bulunan 476; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.01-2.73 (m, 4H), 1.24 (s, 9H). Pik B (22-2): (1*S*,2*R* veya 1*R*,2*S*)-2-(3-((4-(*tert*-Bütilsülfonil)fenil)amino)-4-okso-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-

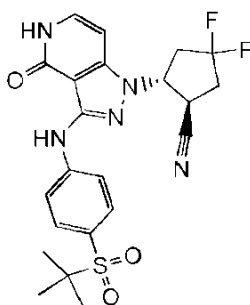
15 4,4-difluorosiklopentankarbonitril. Tr = 18 dakika. LRMS (ESI) hesaplanan $C_{22}H_{24}F_2N_5O_3S$ $[M + H]^+$: 476, bulunan 476; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.02-2.73 (m, 4H), 1.24 (s, 9H).

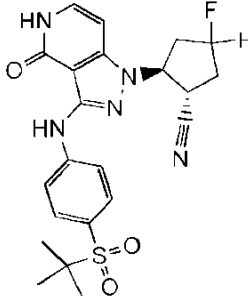
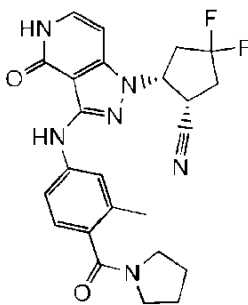
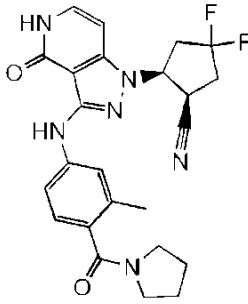
20

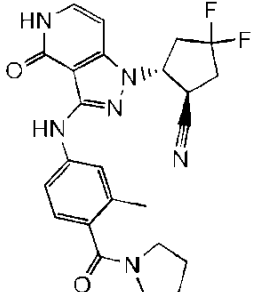
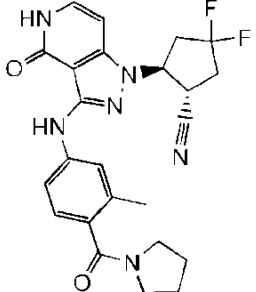
Tablo 50, uygun 2-(3-Amino-4-(benziloksi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-hidroksisiklopentankarbonitril ve aril bromid diastereomeri ile başlanarak Örnekler 22-1 ve 22-2 ile benzer bir şekilde hazırlanan Örnekleri içerir.

25 Tablo 50.

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
22-3	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> veya 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-[[4-(<i>tert</i> -bütilsülfonil)fenil]amin o}-4-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbo nitril (IB, bulunan 476 Hekzan (%0.1 DEA ile) içinde %40 EtOH (%0.1 DEA ile) kullanılarak	Hesaplanan 476,



Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
22-4	 HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 11 dakika) (1<i>S</i>,2<i>S</i> veya 1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-(3-([4-(<i>tert</i>-bütilsülfonil)fenil]amin o)-4-okso-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4,4-difluorosiklopentankarbo nitril (IB, 476,	Hesaplanan 476,
22-5	 Hekzan (%0.1 DEA ile) içinde %40 bulunan 476 EtOH (%0.1 DEA ile) kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 16 dakika) (1<i>S</i>,2<i>R</i> veya 1<i>R</i>,2<i>S</i>)-4,4-difluoro-2-(3-{[3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)siklopentankarbonitril (IC, Hekzan (%0.1 TEA) içinde %35 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 7.21 dakika)	Hesaplanan 467, bulunan 467
22-6	 (1<i>R</i>,2<i>S</i> veya 1<i>S</i>,2<i>R</i>)-4,4-difluoro-2-(3-{[3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil]amino}-4-okso-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)siklopentankarbonitril (IC, Hekzan (%0.1 TEA) içinde %35 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 4.28 dakika)	Hesaplanan 467, bulunan 467
22-7	(1<i>R</i>,2<i>R</i> veya 1<i>S</i>,2<i>S</i>)-4,4-difluoro-2-(3-{[3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil] amino}-4-okso-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazolo[4,3-c]piridin-1-	Hesaplanan 467, bulunan 467

Örnek Yapı	Bileşik Adı	LRMS [M+H] ⁺
	il)siklopentankarbonitril (IA, Hekzan (%0.1 DEA) içinde %15 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik A'dan türetilen, Tr = 7.76 dakika)	
	(1S,2S veya 1R,2R)-4,4-difluoro-2-(3-[[3-metil-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)fenil] amino]-4-okso-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)siklopentankarbonitril(IA, Hekzan (%0.1 DEA) içinde %15 EtOH kullanılarak HPLC ile Pik B'den türetilen, Tr = 9.98 dakika)	Hesaplanan 467, bulunan 467

BİYOLOJİK ANALİZLER

Jak Biyokimyasal HTRF Analizi Protokolü

5

- Bileşiklerin JAK1, JAK2, JAK3 ve Tyk2 aktivitesini inhibe etme kapasitesi, HTRF formatlı biyokimyasal analizde her enzime (Invitrogen JAK1 #M4290, JAK2 #M4290, JAK3 #M4290, Tyk2 #M4290) yönelik rekombinant saflaştırılmış GST-etiketli katalitik domen kullanılarak ölçülmüştür. Reaksiyonlar, ortak bir peptit substratını LCB-EQEDEPEGDYFEWLW-NH₂ (kurum içi) kullanmıştır. Temel analiz protokolü şu şekildedir: İlk olarak DMSO içindeki seyreltilmiş 250 nL bileşik, Labcyte Echo 555 akustik dağıtıcı kullanılarak kuru 384 gözlü Black plakanın (Greiner #781076) gözlerine dağıtılmıştır. Akabinde reaktif eklemeleri Agilent Bravo kullanmıştır. Akabinde 1X analiz tamponu (Invitrogen kinaz tamponu # PV3189, 2 mM DTT, %0.05 BSA) içindeki 18 µL
- 10 EQEDEPEGDYFEWLW-NH₂ (kurum içi) kullanmıştır. Temel analiz protokolü şu şekildedir: İlk olarak DMSO içindeki seyreltilmiş 250 nL bileşik, Labcyte Echo 555 akustik dağıtıcı kullanılarak kuru 384 gözlü Black plakanın (Greiner #781076) gözlerine dağıtılmıştır. Akabinde reaktif eklemeleri Agilent Bravo kullanmıştır. Akabinde 1X analiz tamponu (Invitrogen kinaz tamponu # PV3189, 2 mM DTT, %0.05 BSA) içindeki 18 µL
- 15 1.11X enzim ve 1.11X substrat gözlere eklenmiştir ve çalkalanmıştır ve bileşik bağlanmasının dengelenmesine olanak sağlamak üzere oda sıcaklığında 30 dakika ön inkübasyona tabi tutulmuştur. Dengeleme sonrasında 1X analiz tamponu içindeki 2 µL 10X ATP, kinaz reaksiyonunu başlatmak üzere eklenmiştir ve plakalar çalkalanmıştır

ve akabinde oda sıcaklığında 120 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda 20 µL 2X durdurma tamponu (streptavidin-Dylight 650 (Thermo #84547B/100mL), Eu-etiketli pY20 antikoru (Perkin Elmer #AD0067), EDTA, HEPES ve Triton) reaksiyonu söndürmek amacıyla eklenmiştir. Plakalar çalkalanmıştır ve santrifüjlenmiştir ve

5 akabinde oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edilmiştir ve Perkin Elmer Envision ($\lambda_{ex} = 337$ nm, $\lambda_{em} = 665$ ve 615 nm, TRF gecikme süresi = 20 µs) cihazında okunmuştur. HTRF sinyali = 10,000 * 665 nm okuma / 615 nm okumadır. İşlenmemiş kontrollere normalizasyon sonrasında her bileşik konsantrasyonunda HTRF sinyalinin inhibisyon yüzdesi hesaplanmıştır. Bileşik konsantrasyonunun log değerine karşı inhibisyon

10 yüzdesi grafiği, IC₅₀ değerlerini hesaplamak üzere 4 parametrelili doz yanıt denklemi ile uydurulmuştur.

Nihai reaksiyon koşulları aşağıdaki gibidir:

Enzim	[E] (nM)	[S] (µM)	[ATP] (µM)	[Eu-pY20] (nM)	[SA-Dilight] (nM)
JAK1	1.405	0.75	31.8	9	312.5
JAK2	0.052	0.75	8.5	9	312.5
JAK3	0.031	0.75	2.9	9	312.5
Tyk2	2.612	0.75	6.9	9	312.5

15

Test edilen bileşik konsantrasyonları, %1.25 kalan DMSO ile 1496, 499, 175, 49.9, 18.7, 6.2, 2.1, 0.75, 0.24, 0.075 ve 0.0125 nM olmuştur.

20 **BİYOLOJİK VERİLER**

Mevcut buluşun örnekleri, JAK1 ve JAK2 *in vitro* bağlama analizlerinde değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tablo, JAK1 IC₅₀ ve JAK2 IC₅₀ değerleri olarak mevcut buluşa yönelik açıklanan biyolojik verileri tablolastırır.

25

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
1-1	2.5	36

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
2-1	0.56	7.5
3-1	18	97
3-2	0.40	5.4
3-3	6.1	21
3-4	9.4	16
3-5	0.12	0.83
3-6	0.11	0.33
3-7	0.11	0.85
3-8	0.13	0.82
3-9	0.081	0.54
3-10	0.12	0.43
3-11	0.41	3.3
3-12	0.31	2.3
3-13	14	25
3-14	38	68
3-15	14	30
3-16	1.4	3.3
3-17	0.91	5.8
3-18	0.12	0.37
3-19	0.21	1.2
3-20	0.13	0.60
3-21	0.17	0.79
3-22	0.40	1.2
3-23	0.31	0.48
3-24	0.15	0.47

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
3-25	0.45	3.2
3-26	0.10	0.49
3-27	0.13	0.20
3-28	1.0	0.93
3-29	0.32	1.5
3-30	0.29	2.0
3-31	0.46	1.7
3-32	0.45	1.5
3-33	1.3	1.7
3-34	1.1	1.1
3-35	3.2	4.7
3-36	2.3	3.8
3-37	0.18	2.1
3-38	5.0	16
3-39	0.64	1.8
3-40	0.10	0.79
3-41	1.6	29
3-42	0.46	13
3-43	1.4	1.7
3-44	1.4	4.8
3-45	0.37	0.42
3-46	0.095	0.34
3-47	0.78	2.2
3-48	18	18
3-49	0.026	0.29

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
3-50	0.50	1.3
3-51	0.25	1.2
3-52	0.16	0.41
3-53	0.039	0.19
3-54	0.051	0.62
3-55	0.52	1.5
3-56	0.31	0.54
3-57	0.20	0.53
3-58	0.050	0.58
3-59	0.062	0.71
3-60	0.044	0.41
3-61	0.55	1.1
3-62	0.083	0.41
3-63	0.066	0.54
3-64	0.39	1.6
3-65	0.12	0.65
3-66	0.20	0.32
3-67	0.34	0.43
3-68	0.47	0.28
3-69	2.1	5.7
3-70	0.14	0.61
3-71	0.27	0.54
3-72	0.45	0.50
3-73	0.26	0.45
3-74	0.14	0.29

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
3-75	0.28	0.68
3-76	0.41	2.1
3-77	0.52	2.3
3-78	2.0	4.4
3-79	0.071	0.48
3-80	0.079	0.92
3-81	0.055	0.23
3-82	0.11	0.85
3-83	0.066	0.55
3-84	0.52	2.6
3-85	3.0	4.2
3-86	2.8	7.6
3-87	0.25	0.95
3-88	0.48	4.1
3-89	9.8	117
3-90	0.28	7.3
3-91	0.45	10.3
3-92	0.64	5.7
3-93	12	48
3-94	0.12	0.69
3-95	4.7	16
3-96	0.11	0.30
3-97	0.082	0.44
3-98	0.075	0.53
3-99	0.090	0.51

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
3-100	0.043	0.28
3-101	0.056	0.50
3-102	0.051	0.66
3-103	0.28	0.70
3-104	0.22	0.59
3-105	0.11	0.40
3-106	0.12	0.36
3-107	0.22	0.48
3-108	0.40	0.50
3-109	0.22	0.47
3-110	0.42	1.1
3-111	0.23	0.88
3-112	0.25	1.2
3-113	0.15	0.31
3-114	0.19	0.28
3-115	0.22	0.33
3-116	0.18	0.20
3-117	1.7	6.0
3-118	0.50	0.88
3-119	5.3	18.6
3-120	1.0	2.7
3-121	0.12	0.24
3-122	0.24	1.0
3-123	0.18	0.29
3-124	0.23	0.88

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
3-125	0.32	0.86
3-126	0.077	2.5
3-127	0.33	2.6
3-128	0.095	1.9
3-129	1.1	2.6
3-130	0.32	0.37
3-131	0.32	3.3
3-132	0.35	3.2
3-133	0.32	3.6
3-134	0.16	0.53
3-135	0.22	1.2
3-136	0.28	0.70
3-137	0.22	0.59
3-138	0.17	0.66
3-139	0.093	0.35
3-140	0.17	0.43
3-141	0.15	0.69
3-142	0.29	0.68
3-143	0.12	0.44
3-144	0.099	0.59
3-145	0.12	1.8
3-146	0.29	6.4
3-147	0.17	0.50
3-148	0.31	0.43
3-149	0.48	0.61

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
3-150	0.066	0.55
3-151	0.041	0.52
3-152	0.10	0.77
3-153	0.057	0.36
3-154	0.056	0.45
3-155	0.12	0.71
3-156	0.82	2.6
3-157	0.45	0.88
3-158	0.98	1.5
3-159	0.059	0.44
3-160	0.049	0.19
3-161	0.067	0.15
3-162	0.33	0.92
3-163	0.49	3.0
3-164	0.33	2.5
3-165	2.6	7.9
3-166	0.96	6.5
3-167	6.9	8.6
3-168	0.17	0.34
3-169	1.2	0.95
3-170	2.4	1.7
3-171	1.16	5.5
3-172	0.39	1.0
3-173	0.094	0.49
3-174	0.44	0.49

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
3-175	0.10	0.26
3-176	1.9	8.6
3-177	0.046	0.31
3-178	0.84	3.0
3-179	0.46	2.2
4-1	5.3	122
4-2	84	>1500
4-3	0.30	13
4-4	7.8	525
5-1	1.5	19
5-2	0.60	14
5-3	1.7	40
5-4	1.7	31
5-5	7.1	113
5-6	1.3	55
5-7	1.4	60
5-8	0.88	22
5-9	25	660
5-10	37	940
5-11	3.0	106
5-12	1.2	70
5-13	97	>1500
5-14	9.4	580
5-15	0.28	11
5-16	0.34	11

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
5-17	0.83	33
5-18	0.54	13
5-19	0.11	2.5
5-20	0.14	3.0
5-21	0.35	6.5
5-22	0.24	4.0
5-23	0.88	31
5-24	0.88	31
5-25	0.96	22
5-26	0.33	7
5-27	3.7	233
5-28	0.50	37
6-1	1.5	5.2
6-2	0.75	2.3
6-3	1.4	2.3
6-4	1.0	2.9
6-5	0.46	0.82
7-1	0.61	1.5
7-2	0.26	2.2
7-3	0.12	0.37
7-4	0.11	0.41
8-1	0.78	1.6
9-1	0.19	0.47
9-2	0.22	0.51
9-3	0.16	0.39

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
9-4	0.11	0.25
10-1	0.14	0.61
11-1	2.5	4.0
12-1	0.31	0.86
12-2	0.36	0.32
12-3	0.81	1.4
12-4	0.58	1.8
12-5	0.61	0.88
13-1	0.47	3.4
14-1	1.1	4.4
14-2	0.80	2.2
14-3	3.7	4.8
15-1	0.13	1.9
15-2	0.26	3.6
15-3	0.51	3.6
15-4	0.18	1.6
15-5	0.32	3.2
15-6	0.55	3.6
15-7	0.11	1.4
15-8	0.14	0.27
15-9	0.32	1.1
15-10	0.092	1.6
15-11	0.13	0.84
15-12	0.14	0.84
15-13	0.22	0.72

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
15-14	0.065	1.1
15-15	1.7	5.9
15-16	0.26	3.8
15-17	0.17	2.9
15-18	0.17	2.3
15-19	1.0	8.1
15-20	0.069	0.48
15-21	0.39	0.51
15-22	0.48	0.57
15-23	0.079	0.25
15-24	0.069	0.27
15-25	0.48	0.98
15-26	0.23	0.92
15-27	0.22	0.72
15-28	0.25	0.63
15-29	0.14	0.24
15-30	0.36	0.42
15-31	0.25	0.27
15-32	0.26	0.15
15-33	0.17	0.17
15-34	0.082	0.62
15-35	1.2	1.3
15-36	0.46	0.59
15-37	0.066	0.25
15-38	0.060	0.15

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
15-39	0.34	2.1
15-40	0.77	1.5
15-41	0.21	0.72
15-42	0.15	0.53
15-43	0.22	1.2
15-44	0.057	0.25
15-45	0.43	0.41
15-46	0.076	0.46
15-47	19	14
15-48	19	18
15-49	5.1	21
15-50	6.6	14
15-51	0.23	0.37
15-52	0.053	0.30
15-53	0.42	1.1
15-54	0.081	0.40
15-55	0.76	2.3
15-56	0.81	6.0
15-57	0.62	1.2
15-58	1.8	3.1
15-59	0.078	0.41
15-60	0.11	0.51
15-61	0.14	0.21
15-62	0.11	0.34
15-63	0.062	0.14

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
15-64	0.069	0.17
15-65	1.1	0.41
15-66	0.11	0.27
15-67	0.38	3.9
15-68	0.26	1.2
15-69	0.30	0.34
15-70	0.34	0.40
15-71	0.069	0.085
15-72	0.077	0.090
15-73	0.28	0.55
15-74	0.10	0.12
15-75	0.12	0.13
16-1	0.16	3.4
16-2	0.069	0.47
16-3	0.059	0.14
17-1	0.095	0.38
17-2	0.53	2.7
18-1	1.3	5.4
19-1	0.91	0.89
19-2	0.47	0.45
20-1	0.38	0.57
20-2	0.39	0.39
21-1	0.056	0.28
21-2	0.12	0.38
21-3	0.069	0.18

Örnek	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
22-1	1.7	3.5
22-2	16	21
22-3	14	17
22-4	0.11	0.35
22-5	3.4	3.3
22-6	114	33
22-7	0.28	0.51
22-8	19	17