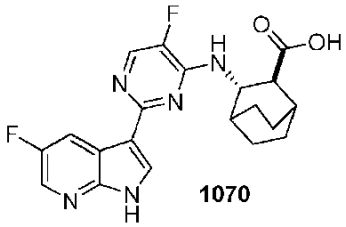
ÖZET

İNFLUENZA VİRÜS REPLİKASYONU İNHİBİTÖRLERİ

Biyolojik bir numunede veya hastada influenza virüslerinin replikasyonunun inhibe edilmesi, biyolojik bir numunede veya hastada influenza virüslerinin miktarının düşürülmesi ve bir hastada influenzanın tedavi edilmesine yönelik yöntemler, söz konusu biyolojik numune veya hastaya, Yapısal Formül (I) ile gösterilen bir bileşiğin etkili bir miktarının: veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasını içerir, burada Yapısal Formülün (IA) değerleri, burada açıklandığı gibidir. Bir bileşik, Yapısal Formül (IA) veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile gösterilir, burada Yapısal Formülün (IA) değerleri, burada açıklandığı gibidir. Farmasötik bir bileşim, bu tür bir bileşiğin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili miktarını ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, adjuvan veya aracı içerir.

İSTEMLER

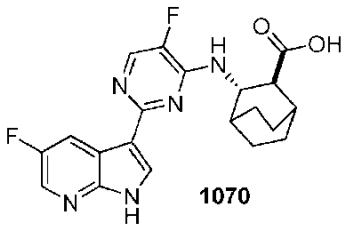
1. Aşağıdaki yapıya sahip bir bileşiği



1070

ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, araç veya adjuvanı içeren influenza virüs enfeksiyonunun tedavisine yönelik bir ilaç olarak kullanıma yönelik bir bileşimdir.

2. Aşağıdaki yapıya sahip bir bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu

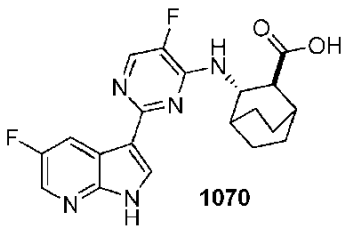


1070

ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, araç veya adjuvanı içeren influenza virüs enfeksiyonunun tedavisine yönelik bir ilaç olarak kullanıma yönelik bir bileşimdir.

3. İstemler 1 veya 2'den birine göre bileşim olup özelliği influenza virüs enfeksiyonunun, bir influenza A virüs enfeksiyonu olmasıdır.

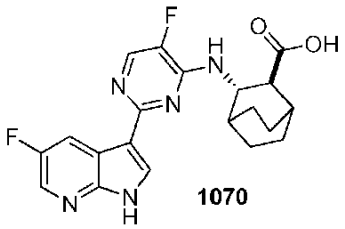
4. İn vitro bir biyolojik numunede influenza virüslerinin miktarının azaltılmasına veya replikasyonunun inhibe edilmesine yönelik yöntem olup özelliği söz konusu biyolojik numuneye aşağıdaki yapıya sahip bir bileşiğin



1070

veya istemler 1 veya 2'den birine göre bir bileşimin etkili miktarının uygulanmasını içerir.

5. İn vitro bir biyolojik numunede influenza virüslerinin miktarının azaltılmasına veya replikasyonunun inhibe edilmesine yönelik yöntem olup özelliği söz konusu biyolojik numuneye aşağıdaki yapıya sahip bir bileşiğin

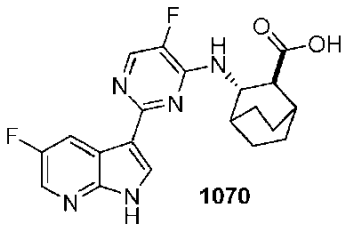


1070

farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili miktarının uygulanmasını içermesidir.

6. İstemler 4 veya 5'ten birine göre bir yöntem olup özelliği influenza virüslerinin, influenza A virüsleri olmasıdır.

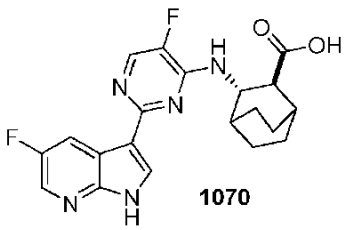
7. Aşağıdaki yapıya sahip bir bileşiğin



1070

bir hastada influenza virüs enfeksiyonunun azaltılması veya tedavi edilmesine yönelik bir ilacın üretimindeki kullanımıdır.

8. Aşağıdaki yapıya sahip bir bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun

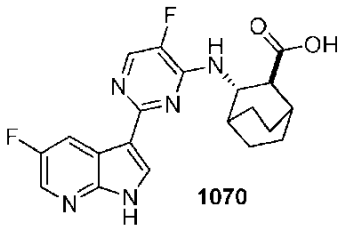


1070

bir hastada influenza virüs enfeksiyonunun azaltılması veya tedavi edilmesine yönelik bir ilacın üretimindeki kullanımıdır.

9. İstemler 7 veya 8'den birine göre kullanım olup özelliği influenza virüs enfeksiyonunun influenza A virüs enfeksiyonu olmasıdır.

10. Formülün **1070** bir bileşiğinin

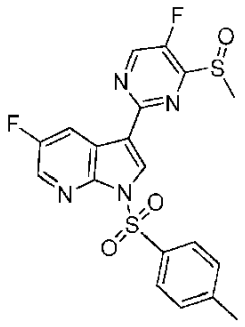


1070

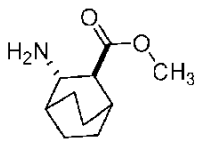
,

veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun hazırlanmasına yönelik bir yöntem olup özelliği aşağıdaki adımları içermesidir:

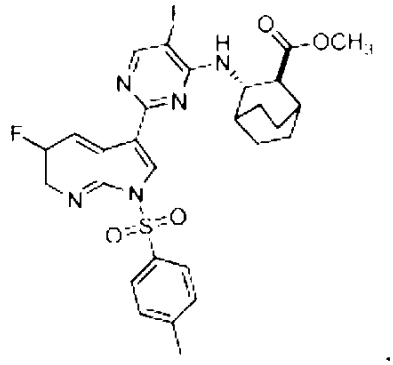
i) aşağıdaki formüle sahip bir bileşiğin:



aşağıdaki formüle sahip bir bileşik ile



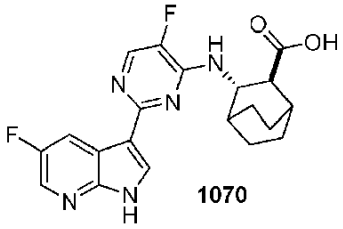
aşağıdaki formüle sahip bir bileşiği oluşturmak üzere reakte edilmesi:



ve

ii) formülün **1070**'in bileşiğini oluşturmak üzere tosil grubunun korumasız bırakılması.

11. Formülün **1070** bir bileşiğinin

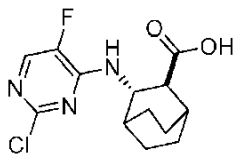


1070

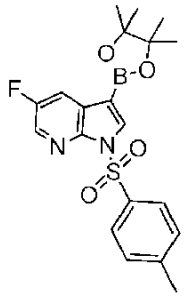
,

veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun hazırlanmasına yönelik bir yöntem olup özelliği aşağıdaki adımları içermesidir:

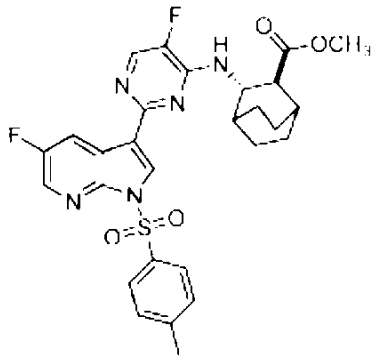
i) aşağıdaki formüle sahip bir bileşiğin



aşağıdaki formüle sahip bir bileşik ile



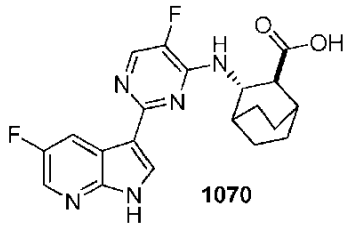
aşağıdaki formüle sahip bir bileşiği oluşturmak üzere reakte edilmesi:



ve

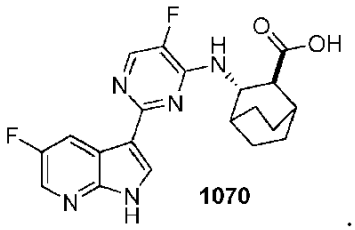
ii) formülün **1070**'in bileşiğini oluşturmak üzere tosil grubunun korumasız bırakılması.

12. Bir hastada influenza virüs enfeksiyonunun azaltılması veya tedavi edilmesinde kullanıma yönelik aşağıdaki yapıya sahip bir bileşiktir



1070

13. Bir hastada influenza virüs enfeksiyonunun azaltılması veya tedavi edilmesinde kullanıma yönelik aşağıdaki yapıya sahip bir bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur



1070

14. Ek bir terapötik ajan ile kombinasyon içerisinde istemler 1, 2 veya 3'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşim veya istemler 12 veya 13'teki kullanıma yönelik bileşik olup isteğe bağlı olarak burada terapötik ajan, bir antiviral ajan veya bir aşı, bir kanser terapötik ajanı, kemoterapi, anti-influenza virüs aktivitesi sergileyen anti-viral bir bileşik veya başka bir anti-viral ajan veya bir grip aşısıdır.

15. Ek bir terapötik ajan ile kombinasyon içerisinde istem 7 veya istem 8'e göre bir bileşiğin kullanımı olup isteğe bağlı olarak burada terapötik ajan, bir antiviral ajan veya bir aşı, bir kanser terapötik ajanı, kemoterapi, anti-influenza virüs aktivitesi sergileyen anti-viral bir bileşik veya başka bir anti-viral ajan veya bir grip aşısıdır.

TARİFNAME
İNFLUENZA VİRÜS REPLİKASYONUNUN İNHİBİTÖRLERİ

BULUŞUN ALT YAPISI

İnfluenza, yıllık yüz binlerin, salgın yıllarında milyonların ölümü ile sonuçlanan mevsimsel salgınlarda dünya genelinde yayılır. Örneğin 20. yüzyılda üç influenza salgını meydana gelmiştir ve on milyonlarca insanı öldürmüştür, bu salgınlardan her birine, insanlarda virüsün yeni bir suşunun görülmesi neden olmuştur. Sıklıkla bu yeni suşlar, var olan bir influenza virüsünün diğer hayvan türlerinden insanlara yayılmasından kaynaklanır.

İnfluenza, esas olarak enfekte insanlar öksürdüğünde veya hapşırdığında meydana gelen büyük virüs-yüklü damlacıklar aracılığıyla kişiden kişiye aktarılır; bu büyük damlacıklar, akabinde enfekte olan kişilerin yakınında (örneğin yaklaşık 6 fit) olan duyarlı bireylerin üst solunum yollarının mukozal yüzeylerine yerleşir. Aktarım ayrıca, influenza virüsü ile kontamine olan dokunma yüzeyleri ve akabinde göz, burun veya ağza dokunma gibi solunum sekresyonları ile direkt temas veya dolaylı temas ile meydana gelebilir. Yetişkinler, influenzayı, semptomların başlamasından 1 gün önce ila semptomların başlamasından yaklaşık 5 gün sonra diğerlerine bulaştırabilir. Genç çocuklar ve zayıflamış immün sistemlerine sahip kişiler, semptomların başlangıcının ardından 10 veya daha fazla gün boyunca enfeksiyöz olabilir.

İnfluenza virüsleri, aşağıdaki beş cinsi içeren Orthomyxoviridae ailesinin RNA virüsleridir: İnfluenza virüsü A, İnfluenza virüsü B, İnfluenza virüsü C, Isavirus ve Thogoto virüsü.

İnfluenza virüsü A cinsi, tek cins influenza A virüsüne sahiptir. Yabani su kuşları, influenza A'nın geniş bir varyetesine yönelik doğal konakçılardır. Sıklıkla virüsler, diğer türlere aktarılır ve akabinde, yerli kümes hayvanlarında yıkıcı salgınlara neden olabilir veya insan salgınlarını arttırır. Tip A virüsleri, üç influenza türü arasındaki en virulan insan patojenleridir ve en ciddi hastalığa neden olur. İnfluenza A virüsü, bu virüslere antikor yanıtına bağlı olarak farklı serotiplere alt bölünebilir. Bilinen insan salgın ölümlerinin sayısına göre sıralanan insanlarda doğrulanmış serotipler, şunlardır: H1N1 (1918'de İspanya influenzasına neden olmuştur), H2N2 (1957'de Asya influenzasına

neden olmuştur), H3N2 (1968'de Hong Kong gribine neden olmuştur), H5N1 (2007-08 influenza mevsimindeki bir salgın tehdidi), H7N7 (olağan dışı zoonotik potansiyele sahiptir), H1N2 (insanlar ve domuzlarda endemik), H9N2, H7N2, H7N3 ve H10N7.

İnfluenza virüsü B cinsi, bir tür influenza B virüsüne neden olmuştur. İnfluenza B, neredeyse özel olarak insanları enfekte eder ve influenza A'dan daha az yaygındır. İnfluenza B enfeksiyonuna duyarlı olduğu bilinen diğer hayvan foktur. Bu tür influenza, tip A'dan 2-3 kat daha yavaş bir oranda mutasyona uğrar ve sonuç olarak, yalnızca bir influenza B serotipi ile genetik olarak daha az çeşitlidir, http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza - cite_note-hay-29#cite_note-hay-29. Bu antijenik çeşitlilik yokluğunun bir sonucu olarak influenza B'ye immünite derecesi, genellikle daha erken bir yaşta elde edilir. Ancak influenza B, süren immünitenin mümkün olacağı kadar yeterli mutasyona uğrar. Sınırlı konakçı aralığını (çapraz tür antijenik değişimini inhibe eder) ile kombine edilmiş halde antijenik değişimin bu azalmış oranı, influenza B salgınlarının meydana gelmemesini sağlar.

İnfluenza virüsü C cinsi, insanlar ve domuzları enfekte eden tek tür influenza C virüsüne sahiptir ve ciddi hastalık ve yerel salgınlara neden olabilir. Ancak influenza C, diğer türlerden daha yaygındır ve genellikle çocuklarda hafif hastalığa neden olduğu görülür.

İnfluenza A, B ve C virüsleri, yapı açısından oldukça benzerdir. Virüs partikülü, 80-120 nanometre çapındadır ve genel olarak filamentöz formların meydana gelmesine rağmen genel itibariyle yuvarlaktır. Olağan dışı bir şekilde bir virüse yönelik genomu, nükleik asidin tek bir parçası değildir; bunun yerine bu, segmentlere ayrılmış negatif-sens RNA'nın yedi veya sekiz parçasını içerir. İnfluenza A genomu, 11 proteini kodlar: hemaglutinin (HA), nöraminidaz (NA), nükleoprotein (NP), M1, M2, NS1, NS2(NEP), PA, PB1, PB1-F2 ve PB2.

HA ve NA, viral partiküllerin dışındaki geniş glikoproteinlerdir. HA, virüsün hedef hücrelere bağlanmasına ve viral genomun hedef hücreye girişine aracılık eden bir lektinken NA, olgun viral partiküllere bağlanan şekerlerin klevaj edilmesi ile enfekte hücrelerden döl virüsünün serbest bırakılmasına katılır http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza-cite_note-41#cite_note-41. Dolayısıyla bu proteinler, antiviral ilaçlara yönelik hedefler olmuştur. Ayrıca bunlar, antikorların

arttırılabileceği antijenlerdir. İnfluenza A virüsleri, örneğin H5N1 olmak üzere H ve N ayrımlarının (*yukarıya bakınız*) temelini oluşturan HA ve NA'ya antikor yanıtlarına bağlı olarak alt türlere sınıflandırılır.

İnfluenza, önleyici önlemlerin dolaylı masrafların yanı sıra kayıp üretkenlik ve buna bağlı tıbbi tedavi nedeniyle direkt masraflar üretir. Birleşik Devletler'de influenza, yıllık 10 milyar $ üzerinde bir toplam masraftan sorumluyken, gelecekti bir salgının direkt ve dolaylı maliyetlerde yüz milyarlarca dolara neden olabildiği tahmin edilmiştir. Önleyici masraflar da yüksektir. Dünya genelindeki hükümetler, gelişmiş sınır kontrollerine yönelik hastalık tatbikatları ve stratejilerin geliştirilmesinin yanı sıra ilaçlar ve aşıların satın alınması ile bağlantılı masraflar ile birlikte bir potansiyel H5N1 kuş influenza salgınını hazırlarken ve planlarken milyarlarca U.S. doları harcamıştır.

İnfluenzaya yönelik mevcut tedavi seçimleri, anti-viral ilaçlar ile aşılama ve kemoterapi veya kemoprofilaksiyi içerir. Bir influenza aşısı ile influenzaya karşı aşılama, sıklıkla çocuklar ve daha yaşlı insanlar veya astım, diyabet veya kalp hastalığı olan kişiler gibi yüksek risk gruplarına yönelik tavsiye edilir. Ancak, aşılanmak ve yine de influenza kapmak mümkündür. Aşı, birkaç spesifik influenza suşuna yönelik her mevsim yeniden formüle edilir, ancak muhtemelen bu nedenle dünyada kişileri aktif olarak enfekte eden suşların tamamını içerir. Mevsimsel salgınlar ile mücadele etmek üzere üreticilerin gereken milyonlarca dozu formüle etmesi ve üretmesi yaklaşık altı ay alır; sıklıkla yeni veya gözden kaçmış bir suş, bu süre sırasında önemli hale gelir ve aşılanmalarına rağmen (2003-2004 influenza mevsimindeki H3N2 Fujian gribi ile olduğu gibi) insanları enfekte eder. Ayrıca, aşının etkili olmasının yaklaşık iki hafta almasından dolayı aşılamadan hemen önce enfekte olmak ve aşının engellemeyi ön gördüğü suştan hasta olmak mümkündür.

Ayrıca, bu influenza aşılarının etkinliği değişkendir. Virüsün yüksek mutasyon oranı nedeniyle özel bir influenza aşısı, genel olarak birkaç yıldan fazla koruma sağlamaz. Bir yıl için formüle edilen bir aşı, influenza virüsünün zaman içinde hızlı bir şekilde değişmesinden ve farklı suşların hakim olmasından dolayı sonraki yıl etkisiz olabilir.

Ayrıca, RNA düzeltme enzimlerinin yokluğu nedeniyle influenza vRNA'nın RNA-bağımlı RNA polimerazı, genel olarak influenza vRNA'nın ortalama uzunluğu olan 10 bin nükleotidde tek bir nükleotid ekleme hatası oluşturur. Bu nedenle, neredeyse her yeni

üretilen influenza virüsü, bir mutant-antijenik farklılaşmadır. Genomun sekiz ayrı vRNA segmentine ayrılması, birden fazla viral hat tek bir hücre ile enfekte edildiğinde vRNA'ların karıştırılması veya tekrar sıralanmasına olanak sağlar. Viral genetiklerdeki ortaya çıkan hızlı değişim, antijenik farklılaşmalar oluşturur ve virüsün yeni konakçı türlerini enfekte etmesine ve koruyucu immünitenin üstesinden hızlı bir şekilde gelinmesine olanak sağlar.

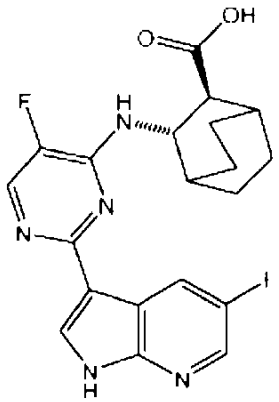
Antiviral ilaçlar ayrıca, nöroaminidaz inhibitörlerinin özellikle etkili özellikle etkili olması ile influenzayı tedavi etmek üzere kullanılabilir, ancak virüsler, standart antiviral ilaçlara direnç geliştirebilir.

Dolayısıyla, genişletilmiş tedavi penceresi ve/veya viral titreye azaltılmış sensitivitesi olan ilaçlara yönelik influenza enfeksiyonlarının tedavi edilmesine yönelik ilaçlara yönelik bir ihtiyaç vardır.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Mevcut buluş, genel olarak influenzanın tedavi edilmesi yöntemleri, influenza virüslerinin replikasyonunun inhibe edilmesi yöntemleri ve influenza virüslerinin miktarının azaltılması yöntemlerinde kullanıma yönelik bileşikler ve bileşimler, bu tür yöntemlerde kullanılabilen bileşik ve bileşimler ile ilgilidir.

Bir açıda mevcut buluş, formülün bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna yöneliktir:



1070

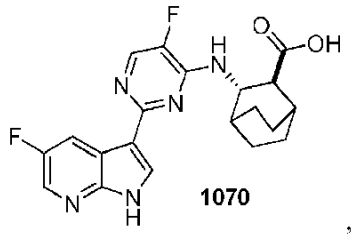
Bir diğer açıda mevcut buluş, buluşun bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, adjuvan veya araç içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir.

Mevcut buluş ayrıca bir biyolojik numune veya hastada influenza virüslerinin replikasyonunun inhibe edilmesinde kullanıma yönelik veya bir biyolojik numune veya hastada influenza virüslerinin miktarının azaltılmasında kullanıma yönelik veya bir hastada influenzanın tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bir bileşiği 1070 sağlar.

Mevcut buluş ayrıca bileşik 1070'in bir hastada influenzanın tedavisine yönelik bir ilacın üretilmesine yönelik veya bir biyolojik numune veya hastada influenza virüslerinin miktarının azaltılmasına yönelik veya bir biyolojik numune veya hastada influenza virüslerinin replikasyonunun inhibe edilmesine yönelik kullanımını sağlar.

Başka bir açıda, mevcut buluş, ek bir terapötik ajan ile kombinasyon içerisinde buluşun bir bileşiği veya bileşimini sağlar. Başka bir açıda buluş, buluşun bir bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, ek bir terapötik ajan ile kombinasyon içerisinde bir hastada influenza virüsü enfeksiyonunun tedavi edilmesine yönelik bir ilacın üretimindeki kullanımı ile ilgilidir.

Başka bir düzenlemede mevcut buluş, formülün **1070** bir bileşiğinin

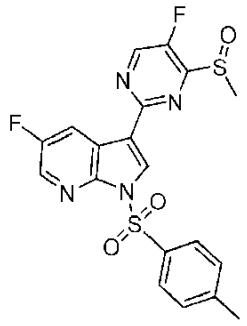


1070

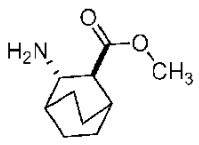
,

veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun hazırlanmasına yönelik bir yöntem ile ilgilidir, şu adımları içerir:

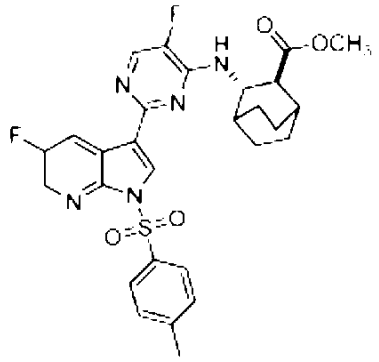
i) aşağıdaki formüle sahip bir bileşiğin:



aşağıdaki bileşik ile

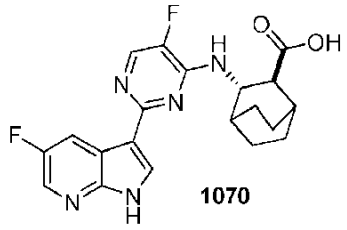


aşağıdaki formüle sahip bir bileşiği oluşturmak üzere reakte edilmesi:



ve

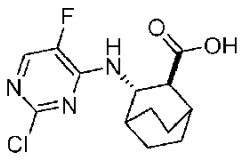
ii) formül 1070'in bileşiğinini oluşturmak üzere tosil grubunun korumasız bırakılması. Başka bir düzenlemede mevcut buluş, formülün **1070** bir bileşiğinin:



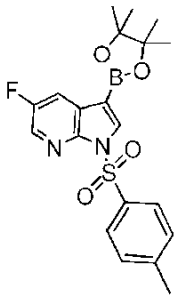
1070

veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun hazırlanmasına yönelik bir yöntem ile ilgilidir, şu adımları içerir:

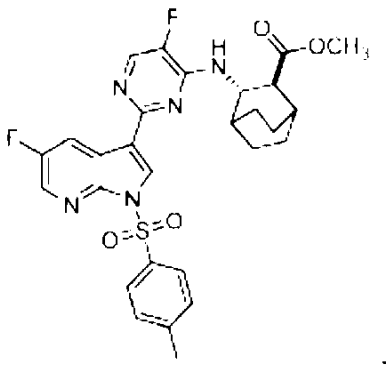
i) aşağıdaki formüle sahip bir bileşiğin



aşağıdaki formüle sahip bir bileşik ile



aşağıdaki formüle sahip bir bileşiği oluşturmak üzere reakte edilmesi:



ve

ii) formül 1070'in bileşiğinini oluşturmak üzere tosil grubunun korumasız bırakılması.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

ŞEKİL 1, başlangıç Bileşik **514** (100 mg/kg) veya yalnızca araç (%0.5 Metilselüloz/%0.5 Tween 80) dozunun oral gavaj (10 mL/kg) ile enfeksiyondan 2 saat önce uygulandığı ve 5 gün boyunca günde iki kez devam ettiği bir profilaksi

çalışmasına yönelik zaman içinde Balb/c farelerinin (4-5 haftalık) hayatta kalma yüzdelerini gösteren bir grafiktir.

ŞEKİL 2, Bileşik **588** (200 mg/kg) veya yalnızca aracın enfeksiyondan 24 saat sonra oral gavaj ile uygulandığı ve 10 gün boyunca günde iki kez devam ettiği bir terapötik tedavi çalışmasına yönelik zaman içinde Balb/c farelerinin (4-5 haftalık) hayatta kalma yüzdelerini gösteren bir grafiktir.

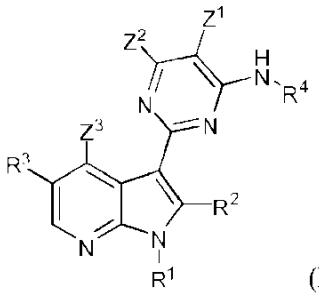
ŞEKİLLER 3-8, burada açıklanan bazı spesifik bileşikleri gösteren tablolardır.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

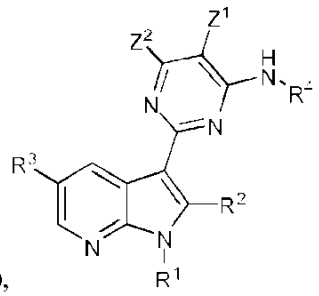
Açıklanan Bileşiklerin Kullanımları

Mevcut buluşun bir açısı, genel olarak bir biyolojik numune veya bir hastada influenza virüslerinin replikasyonunun inhibe edilmesine yönelik, bir biyolojik numune veya bir hastada influenza virüslerinin miktarının azaltılmasına (viral titrenin azaltılması) yönelik ve bir hastada influenzanın tedavi edilmesine yönelik bileşik 1070'in veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının veya bu tür bir bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik olarak kabul edilebilir bileşimlerin kullanımı ile ilgilidir.

Mevcut tarifname, genel olarak yukarıda belirtilen kullanımlardan herhangi birine yönelik Yapısal Formül (I) veya Yapısal Formül (**IA**) ile temsil edilen bileşiklerin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının kullanımı ile ilgilidir:



(IA),



(I).

Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin bir birinci kümesi, bağımsız olarak aşağıdaki gibidir:

Z^1 , -R*, -F, -Cl, -CN, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ veya $-CON(R^*)_2$'dir. Spesifik olarak Z^1, -H, C_1-C_6 alkil, $-O(C_1$-C_6 alkil), -F, -Cl, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_6 alkil), $-CONH_2$, $-CONH(C_1$-C_6 alkil) veya $-CON(C_1$-C_6 alkil$)_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri (örneğin C_1-C_6 alkil, $-O(C_1$-C_6 alkil), $-C_2(C_1$-C_6 alkil), $-CONH(C_1$-C_6 alkil) ve $-CON(C_1$-C_6 alkil$)_2$ ile temsil edilir), isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksi. Spesifik olarak Z^1, -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalkil (örneğin $-CF_3$), C_1-C_4 alkil, $-CH_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-O(C_1$-C_4 alkil) veya –CN'dir. Spesifik olarak Z^1, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, C_1-C_4 alkil veya –CN'dir. Spesifik olarak Z^1, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ veya –CN'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak Z^1, -H, -F veya –CN'dir. Spesifik olarak Z^1, -H veya –F'dir.

Z^2, -R*, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NR^*_2$ veya $-CON(R^*)_2$'dir. Spesifik olarak Z^2, -H, C_1-C_6 alkil, $-O(C_1$-C_6 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkil) veya $-N(C_1$-C_6 alkil$)_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri (örneğin C_1-C_6 alkil, $-O(C_1$-C_6 alkil), $-NH(C_1$-C_6 alkil) ve $-N(C_1$-C_6alkil$)_2$ ile temsil edilir), isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak Z^2, -H, C_1-C_6 alkil veya $-O(C_1$-C_6 alkil)'dir, burada alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak Z^2, -H veya bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Yapısal Formüldeki (**IA**)Z^3 , -H, -OH, halojen, $-NH_2$; $-NH(C_1$-C_4 alkil); $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-O(C_1$-C_4 alkil) veya halojen, siyano, hidroksi ve $-O(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir. Spesifik olarak Z^3, -H, $-O(C_1$-C_4 alkil) veya halojen, siyano, hidroksi ve $-O(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir. Spesifik olarak Z^3, -H veya halojen, siyano, hidroksi ve $-O(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir. Spesifik olarak Z^3, -H'dir.

R^1, -H veya $C_{1\text{-}6}$ alkildir. Spesifik olarak R^1, -H'dir.

R^2, -H; -F; $-NH_2$; $-NH(C_1$-C_4 alkil); $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$; -C=N-OH; halojen, siyano, hidroksi, $-OCH_3$ ve $-CH_3$'ten oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş siklopropil veya halojen, siyano, hidroksi ve $-O(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile

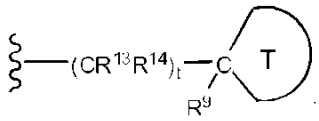
isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_4 alkildir. Spesifik olarak R^2, -H, $-CH_3$, $-NH_2$, -$NH(C_1$-C_4alkil) veya -$N(C_1$-C_4 alkil$)_2$'dir. Spesifik olarak R^2, -H, -F, $-CH_3$, $-CH_2OH$ veya -NH_2'dir. Spesifik olarak R^2, -H veya $-CH_3$'tür.

R^3, -H, -Cl, -F, -OH, -O(C_1-C_4 alkil), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil$)_2$, -Br, -CN veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil$)_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4alkil), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_4 alifatiktir. Spesifik olarak R^3, -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, -NH(C_1-C $_4$alkil), -N(C_1-C_4alkil$)_2$, -Br, -O(C_1-C_4 alkil), -CN, -C_1-C_4 haloalkil, -OH veya -C_1-C_4alifatiktir. Spesifik olarak R^3, -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4alkil), -N(C_1-C_4 alkil$)_2$, -Br, -O(C_1-C_4 alkil), -CHCH(CH_3), $-CHCH_2$, -CN, $-CH_2CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, -OH veya -C_1-C_4 alkildir. Spesifik olarak R^3, -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, -O(C_1-C_4alkil), -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil$)_2$'dir. Spesifik olarak R^3, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, -NH_2, -NH(CH_3) veya -N($CH_3)_2$'dir. Spesifik olarak R^3, -H, -Cl veya –F'dir. Spesifik olarak R^3, -Cl'dir. Spesifik olarak R^3, -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, -O(C_1-C_4 alkil), -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil$)_2$'dir. Spesifik olarak R^3, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-NH_2$, -NH(CH_3) veya -N($CH_3)_2$'dir. Spesifik olarak R^3, -F veya –Cl'dir.

R^4, aşağıdaki gibidir: i) bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_3-C_{10} aromatik olmayan karbosikl; ii) J^C'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup (örneğin C_1-C_6 alkil veya C_2-C_6 alkenil grubu); her biri, bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen bir C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl veya bir 6-10 üyeli karbosiklik aril grubu; ve her biri, bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen bir 5-10 üyeli heteroaril grubu veya bir 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya iii) bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl. Spesifik olarak R^4, aşağıdaki gibidir: i) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_{10} karbosiklik halka; ii) J^C, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl ve bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup (örneğin C_1-C_6 alkil veya C_2-C_6 alkenil grubu); veya iii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosikldir. Spesifik olarak R^4 ile temsil edilen C_1-C_6alifatik grup, -OR^5, -SR^5, -$NR'R^5$, -$C(O)R^5$, -CO_2R^5, -$OC(O)R^5$, -$C(O)NR'R^5$, -$C(O)NRC(O)OR^5$, -$NRC(O)NRC(O)OR^5$, -$NRC(O)R^5$, -$NRC(O)NR'R^5$, -$NRCO_2R^5$, -$OC(O)NR'R^5$, -SOR^5, -SO_2R^5, -$SO_2NR'R^5$-, $N(R)SO_2R^5$, -$NRSO_2NR'R^5$, bir

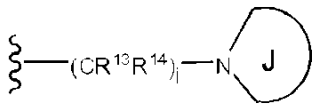
isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan heterosikl ve bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl ile sübstitüe edilir. Daha spesifik olarak R^4, aşağıdaki gibidir:

i)



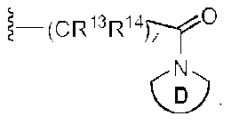
burada halka T (aşağıda açıklanan halkalar **A,** B ve C dahil), bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_3-C_{10} aromatik olmayan karbosikl veya bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 3-10 üyeli aromatik olmayan heterosikldir; veya halka **T** ve R^9, isteğe bağlı olarak bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir aromatik olmayan C_5-C_{10} üyeli karbosikl veya bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl oluşturur;

ii)

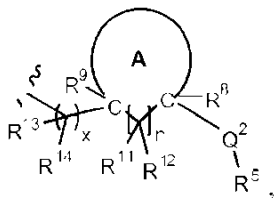


burada halka **J**, bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 3-10 üyeli aromatik olmayan heterosikldir; veya

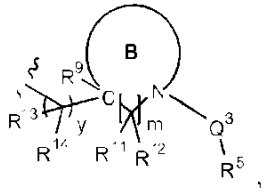
iii)



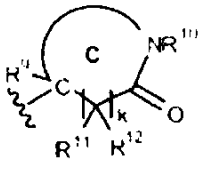
burada halka **D**, bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosikldir. Daha spesifik olarak R^4, aşağıdaki yapıdadır:



(A)

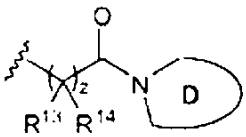


(B)



(C)

veya



(D).

R^5, aşağıdaki gibidir: i) -H; ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup; iii) her biri, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilmiş bir C_3-C_{10} aromatik olmayan karbosikl veya bir 6-10 üyeli karbosiklik aril grubu; veya iv) her biri, bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilmiş bir 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya bir 5-10 üyeli heteroaril grubu. Spesifik olarak R^5, aşağıdaki gibidir: i) -H; ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup (örneğin C_1-C_6 alkil veya C_2-C_6 alkenil grubu); iii) her biri, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilmiş bir C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl veya bir 6-10 üyeli karbosiklik aril grubu; veya iv) her biri, bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilmiş bir 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya bir 5-10 üyeli heteroaril grubu. İsteğe bağlı olarak R^5, Q^1, Q^2 ve Q^3'ten her biri ile birlikte, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-8 üyeli, aromatik olmayan halka oluşturur. R^5 ve Q^1 ile oluşturulan aromatik olmayan halkanın, Q^1'in bir kısmını kullanabildiği anlaşılır. Bazı düzenlemelerde R^5, Q^2 ve R^8 ile birlikte, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan halka oluşturur.

Spesifik olarak R^5, bağımsız olarak i) -H; ii) veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6-alkil veya C_2-C_6-alkenil grubu; iii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; iv) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir fenil grubu; v) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya vi) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-6 üyeli heteroaril halkadır. Spesifik olarak R^5, bağımsız olarak i) -H; ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen bir C_1-C_6-alkil veya C_2-C_6-alkenil grubu; veya iii) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikldir. Spesifik olarak R^5, bağımsız olarak i) -H;

veya ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6-alkil veya C_2-C_6-alkenil grubudur.

her R^6 ve R^7, bağımsız olarak -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir veya isteğe bağlı olarak R^6 ve R^7, bağlandıkları karbon atomu ile birlikte, bir veya birkaç metil örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir siklopropan halka oluşturur. Alternatif olarak her R^6 ve R^7, bağımsız olarak -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -C(O)OH, -(CO)O(C_1-C_6 alkil), -OC(O)(C_1-C_6alkil), C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_4 alkildir veya isteğe bağlı olarak R^6 ve R^7, bağlandıkları karbon atomu ile birlikte, bir veya birkaç metil örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir siklopropan halka oluşturur. Spesifik olarak her R^6 ve R^7, bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Her R^8, bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, C_2-C_6alkoksialkil, C_1-C_6 aminoalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksidir; veya R^8, Q^2 ve R^5 ile birlikte, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan halka oluşturur.

Her R^9, bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, C_2-C_6alkoksialkil, C_1-C_6 aminoalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_1-C_6 karboksialkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksidir; veya R^8, Q^2 ve R^5 ile birlikte, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan halka oluşturur. Spesifik olarak her R^9, bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, C_2-C_6alkoksialkil, C_1-C_6 aminoalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-

C_6hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksidir; veya R^8, Q^2 ve R^5 ile birlikte, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan halka oluşturur.

İsteğe bağlı olarak R^9 ve halka T, bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir aromatik olmayan C_5-C_{10} üyeli karbosikl veya bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl oluşturur.

Spesifik olarak her R^8, bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir; ve her R^9, bağımsız olarak -H veya C_1-C_4 alkil, daha spesifik olarak -H, -CH_3 veya -CH_2CH_3'tür.

R^{10}, bağımsız olarak -H; veya halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi, C_2-C_6 alkoksialkoksi, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, fenil, bir 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl ve bir 5-6 üyeli heteroaril grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alkil grubudur; burada R^{10} ile temsil edilen C_1-C_6 alkil grubunun sübstitüentlerine yönelik söz konusu her karbosikl, fenil, heterosikl ve heteroaril grubu, halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, C_2-C_6 alkoksialkil, C_1-C_6 aminoalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak R^{10}, bağımsız olarak -H, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_2-C_6-alkoksialkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_1-C_6 aminoalkil veya C_1-C_6siyanoalkildir. Spesifik olarak R^{10}, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6-alkildir. Spesifik olarak R^{10}, -H veya C_1-C_6-alkildir.

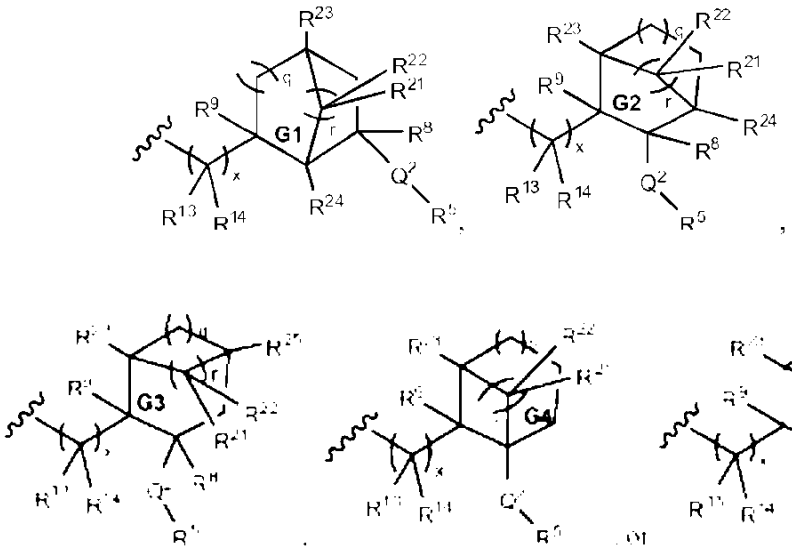
Her R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14}, bağımsız olarak -H, halojen veya halojen, siyano, okso, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6aminoalkoksi, C_1-

C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir; veya isteğe bağlı olarak R^{13} ve R^{14} bağlandıkları karbon atomu ile birlikte, bir veya birkaç metil örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir siklopropan halka oluşturur. Spesifik olarak her R^{11} ve R^{12}, bağımsız olarak -H veya C_1-C_4 alkildir; ve her R^{13} ve R^{14}, bağımsız olarak -H veya C_1-C_4 alkildir veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur. Spesifik olarak her R^{11} ve R^{12}, bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür; ve her R^{13} ve R^{14}, bağımsız olarak -H, -CH_3 veya -CH_2CH_3'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

İsteğe bağlı olarak R^{11} ve halka **A**, bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir köprülenmiş halka oluşturur.

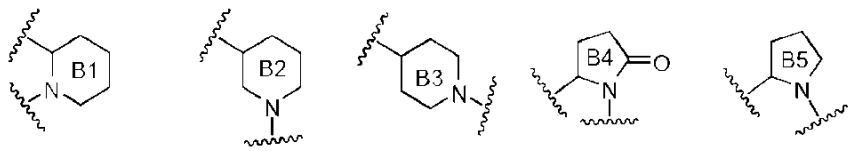
Halka **A**, bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir C_3-C_{10} aromatik olmayan karbosikl veya bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş 3-10 üyeli aromatik olmayan heterosikldir. Spesifik olarak halka **A**, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8aromatik olmayan karbosiklik veya heterosiklik halkadır. Spesifik olarak Halka **A**, bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikldir. Spesifik olarak Halka **A**, bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir aromatik olmayan, 4-7 veya 5-7 üyeli, karbosiklik halkadır. Halkanın **A** spesifik bir örneği, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, siklohekzil veya siklopentil halkadır.

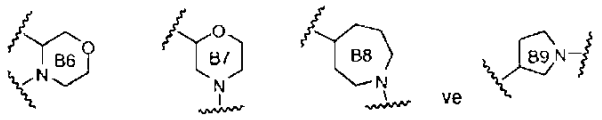
İsteğe bağlı olarak halka **A** ve R^8, bir aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülenmiş karbosikl veya heterosikl oluşturur veya halka **A** ve R^9, isteğe bağlı olarak bir aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülenmiş karbosikl veya heterosikl oluşturur, halka **A** ve R^{11}, isteğe bağlı olarak bir aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülenmiş karbosikl veya heterosikl oluşturur, burada her karbosikl, bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir ve burada her heterosikl, bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir. Bazı düzenlemelerde her köprülenmiş halka, bağımsız olarak 6-10 üyelidir. Örnek köprülenmiş halkalar, aşağıdakileri içerir:



Burada halkalardan **G1-G4** her biri, bağımsız olarak bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülenmiş karbosikldir ve halka **G5**, bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülenmiş heterosikldir; her R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} ve R^{25}, bağımsız olarak -H, halojen, -OH, C_1-C_6 alkoksi veya halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir; X, -O-, -S- veya -NR^g-'dur; R^g, -H veya halojen, siyano, okso, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir; q, 0, 1 veya 2'dir; x, 0, 1 veya 2'dir; r, 1 veya 2'dir. Köprülenmiş halkaların ek bir örneği, bir adamantil halkasını içerir.

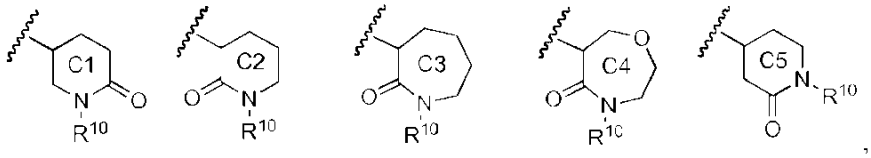
Halka **B**, bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir 4-10 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik halkadır. Spesifik olarak halka **B**, 4-8 üyelidir. Spesifik olarak halka B, 4-7 veya 5-7 üyelidir. Halkanın B spesifik örnekleri, aşağıdakileri içerir:





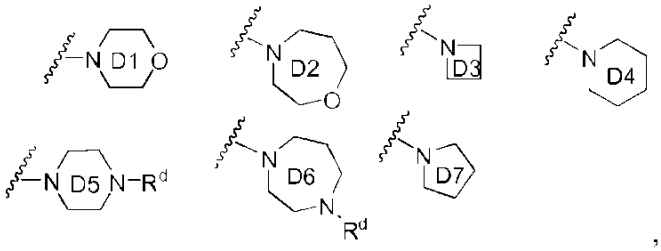
burada halkalardan **B1-B9** her biri, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir.

Halka **C**, bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir 4-10 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik halkadır. Spesifik olarak halka **C**, 4-8 üyelidir. Spesifik olarak halka **C**, 4-7 veya 5-7 üyelidir. Halka C'nın spesifik örnekleri, aşağıdakileri içerir:



burada halkalardan **C1-C5** her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Halka **D**, bir veya birkaç sübstitüent J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-10 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik halkadır. Spesifik olarak halka **D**, 4-8 üyelidir. Spesifik olarak halka **D**, 4-7 veya 5-7 üyelidir. Halkanın **D** spesifik örnekleri, aşağıdakileri içerir:



burada halkalardan **D1-D7** her biri, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir.

Spesifik olarak Halkalardan **A -D** her biri, bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-8 veya 4-7 üyeli halkadır.

Her Q^1, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ veya $-NRSO_2NR'-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$'dir. Spesifik olarak her Q^1, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -

NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -$NRSO_2$-, -SO_2NR'-, $NRSO_2NR'$- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^1, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH_3)C(O)O, -NHC(O)NHC(O)O-, -N(CH_3)C(O)NHC(O)O-, -NHC(O)-, -N(CH_3)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH_3)C(O)NR'-, -$NHCO_2$-, -N(CH_3)CO_2-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -$NHSO_2$-, -N(CH_3)SO_2-, -SO_2NR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Her Q^2, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -$NRSO_2NR$-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2O$-, -CO_2SO_2- veya -$(CR^6R^7)_p$-$Y^{1'}$dir. Spesifik olarak her Q^2, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -$NRSO_2$-, -SO_2NR'-, $NRSO_2NR'$- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^2, bağımsız olarak -O-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -$NRSO_2$- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^2, bağımsız olarak -CO_2-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-,-$NRSO_2$- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^2, bağımsız olarak -NR'-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -SO_2NR'-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OCONR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^2, bağımsız olarak -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OCONR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^2, bağımsız olarak -O-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH_3)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH_3)C(O)NR'-, -$NHCO_2$-, -N(CH_3)CO_2-, -OC(O)NR'-, -$NHSO_2$-, -N(CH_3)SO_2-, -SO_2NR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^2, bağımsız olarak -CO_2-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH_3)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH_3)C(O)NR'-, -$NHCO_2$-, -N(CH_3)CO_2-, -OC(O)NR'-, -$NHSO_2$-, -N(CH_3)SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(CH_3)- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^2, bağımsız olarak -NR'-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH_3)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH_3)C(O)NR'-, -$NHCO_2$-, -N(CH_3)CO_2-, -OCONR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^2, bağımsız olarak -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH_3)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH_3)C(O)NR'-, -$NHCO_2$-, -N(CH_3)CO_2-, -OCONR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Her Q^3, bağımsız olarak bir bağ, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO_2-, -C(O)NR-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -C(O)NRC(O)O- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^3, bağımsız olarak bir bağ, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -SO_2-, -

SO_2NR'-, -C(O)NRC(O)O- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^3, bağımsız olarak -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -C(O)NRC(O)O- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^3, bağımsız olarak -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH_3)-, -SO_2-, -SO_2NH-, -$SO_2N(CH_3)$-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH_3)C(O)O- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^3, bağımsız olarak -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Spesifik olarak her Q^3, bağımsız olarak -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

İsteğe bağlı olarak her bir veya bağımsız olarak Q^2 ve Q^3, R^5 ile birlikte, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan halka oluşturabilir. R^5 ve Q^2 ile oluşturulan aromatik olmayan halkanın, Q^2'nin bir kısmını kullanabileceği anlaşılır. Ayrıca, R^5 ve Q^3 ile oluşturulan aromatik olmayan halkanın Q^3'ün bir kısmını kullanabildiği anlaşılır.

Her Y^1, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -$SO_2N(R)$-, -$NRSO_2NR$-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2O$- veya -CO_2SO_2-'dir. Spesifik olarak her Y^1, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -$NRSO_2$-, -$NRSO_2NR'$-, -NRC(O)NRC(O)O- veya -C(O)NRC(O)O-'dur. Spesifik olarak her Y^1, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -NRC(O)NHC(O)O- veya -C(O)NHC(O)O-'dur. Spesifik olarak her Y^1, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH_3)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH_3)C(O)NR'-, -$NHCO_2$-, -N(CH_3)CO_2-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -$NHSO_2$-, -N(CH_3)SO_2-, -SO_2NH-, $SO_2N(CH_3)$-, -$NHSO_2NH$-, -N(CH_3)SO_2NH-, -N(CH_3)$SO_2N(CH_3)$-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH_3)C(O)O-,. -NHC(O)NHC(O)O- veya -N(CH_3)C(O)NHC(O)O-'dur. Spesifik olarak her Y^1, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH_3)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH_3)C(O)NR'-, -$NHCO_2$-, -N(CH_3)CO_2-, -OC(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- veya -NHC(O)NHC(O)O-'dur.

Her J^A ve J^B, halojen, siyano, okso, -NCO ve Q^1-R^5'ten oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir; veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^A ve iki J^B, bağlandıkları atom(lar) ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe

edilmiş bir 4-8 üyeli halka (örneğin spiro halka veya kaynaşık halka) oluşturur. Spesifik olarak her J^A ve J^B, bağımsız olarak halojen, siyano, okso, -NCO ve Q^1-R^5'ten oluşan gruptan seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^A ve iki J^B, bağlandıkları atom(lar) ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli halka oluşturur. J^A veya J^B ile oluşturulan 5-7-üyeli halka, aromatik olabilir veya aromatik olmayabilir. J^A veya J^B ile oluşturulan 5-7-üyeli halka, isteğe bağlı olarak bağlandıkları halkaya kaynaşık olabilir. Bazı düzenlemelerde 5-7-üyeli halka, isteğe bağlı olarak sırasıyla iki germinal J^A ve iki germinal J^B ile oluşturulan bir spiro halka olabilir.

J^C, bağımsız olarak halojen, siyano, okso, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR'R^5$, $-NRCO_2R^5$, $-OC(O)NR'R^5$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR'R^5$, $-NRSO_2R^5$, $-NRSO_2NR'R^5$ ve $-P(O)(OR^a)_2$-'den oluşan gruptan seçilir. Spesifik olarak J^C, bağımsız olarak $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR'R^5$, $-NRCO_2R^5$, $-OC(O)NR'R^5$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR'R^5$, $-NRSO_2R^5$ ve $-NRSO_2NR'R^5$'ten oluşan gruptan seçilir. Spesifik olarak J^C, halojen, siyano, okso, $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR'R^5$, $-NRCO_2R^5$ ve $-OC(O)NR'R^5$'ten oluşan gruptan seçilir. Spesifik olarak J^C, halojen, siyano, okso, $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$ ve $-NRC(O)R^5$'ten oluşan gruptan seçilir. Spesifik olarak J^C, halojen, siyano, okso, $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)NR'R^5$ ve $-NRC(O)R^5$'ten oluşan gruptan seçilir. Spesifik olarak J^C, $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)NR'R^5$ ve $-NRC(O)R^5$'ten oluşan gruptan seçilir.

Her J^{C1} ve J^{D1}, bağımsız olarak halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$, $-P(O)(OR^a)_2$, $-OP(O)(OR^a)_2$-, $-P(O)_2(OR^a)$ ve $-CO_2SO_2R^b$'den oluşan gruptan seçilir veya isteğe bağlı olarak, sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atom(lar) ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-8-üyeli halka oluşturur. Spesifik olarak her J^{C1} ve J^{D1}, bağımsız olarak halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, -

$NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ ve $-NRSO_2NR^cR^b$'den oluşan gruptan seçilir.

İsteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaşık olan bir 5-7-üyeli halka oluşturur. Her J^{C1} ve J^{D1}'in değerlerinin seçiminin, stabil veya kimyasal olarak uygulanabilir bileşiklerin oluşumu ile sonuçlananlar olduğu anlaşılır. Örneğin bir karbon atomu üzerindeki her J^{C1} ve J^{D1}'in uygun değerleri, bağımsız olarak halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ ve $-NRSO_2NR^cR^b$'yi içerir; ve bir nitrojen atomu üzerindeki J^{D1}'in uygun değerleri, R^a, $-SO_2R^a$, $-SO_2N(R)R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$ ve $-C(O)NR(OR^b)$'yi içerir. Bir karbon atomu üzerindeki her J^{C1} ve J^{D1}'in spesifik örnekleri, bağımsız olarak halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$ ve $-OCONHR^c$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-C(O)NH(OR^b)$-, $C(O)N(CH_3)(OR^b)$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ ve $-N(CH_3)SO_2R^b$'yi içerir. Bir nitrojen atomu üzerindeki spesifik örnekler, bağımsız olarak R^a, $-SO_2R^a$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NHR^c$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-C(O)NH(OR^b)$- ve $-C(O)N(CH_3)(OR^b)$'yi içerir. Bir karbon atomu üzerindeki her J^{C1} ve J^{D1}'in daha spesifik örnekleri, bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-OC(O)(C_1$-C_4 alkil), $-C(O)O(C_1$-C_4 alkil), C_3-C_6sikloalkil ve $-CO_2H$'yi içerir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri (örneğin C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-OC(O)(C_1$-C_4 alkil), $-C(O)O(C_1$-C_4alkil) ve C_3-C_6 sikloalkil ile temsil edilir) isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Bir nitrojen atomu üzerindeki her J^{D1}'in daha spesifik örnekleri, bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-C(O)O(C_1$-C_4 alkil) ve C_3-C_6siklo(alkil)'i içerir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano,

hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alkil), $-OCO(C_1-C_4$alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Her J^{E1}, bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, amido, C_1-C_6 alkil, $-O(C_1-C_6$ alkil) ve $-C(O)(C_1-C_6$-alkil)'den oluşan bir gruptan seçilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak her J^{E1}, bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, $-O(C_1-C_6$alkil), $-C(O)(C_1-C_6$-alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil$)_2$, $-C(O)NH_2$,$-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)N(C_1-C_6$ alkil$)_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-alkil), $-C(O)O(C_1-C_6$ alkil),$-OC(O)(C_1-C_6$ alkil), $-NHC(O)(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil$)C(O)(C_1-C_6$ alkil) ve $-CO_2H$'den oluşan gruptan seçilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Uygun J^{E1} seçimlerinin, stabil veya kimyasal olarak uygulanabilir bileşiklerin oluşumu ile sonuçlananlar olduğu anlaşılır. Örneğin bir karbon atomu üzerindeki uygun sübstitüentler, bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, $-O(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)(C_1-C_6$-alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil$)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)N(C_1-C_6$ alkil$)_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-alkil), $-C(O)O(C_1-C_6$ alkil), $-OC(O)(C_1-C_6$ alkil), $-NHC(O)(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil$)C(O)(C_1-C_6$alkil) ve $-CO_2H$'yi içerir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$alkil), $-CO_2H$, $-CO_2$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Örneğin bir nitrojen atomu üzerindeki uygun sübstitüentler, bağımsız olarak C_1-C_6 alkil, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)N(C_1-C_6$ alkil$)_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-alkil) ve $-C(O)O(C_1-C_6$ alkil)'i içerir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Her R ve R', bağımsız olarak -H veya isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir. Spesifik olarak her R ve R', bağımsız olarak -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkil), -$N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, -$C(O)O(C_1$-C_6 alkil), -$OC(O)(C_1$-C_6 alkil), -CO_2H, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi ve C_1-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir. Spesifik olarak her R ve R', bağımsız olarak -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6 alkil), -$N(C_1$-C_6 alkil)$_2$ ve -$O(C_1$-C_6 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir. Spesifik olarak her R ve R', bağımsız olarak -H veya C_1-C_6 alkil (örneğin -CH_3 veya -CH_2CH_3)'tür.

İsteğe bağlı olarak R', R^5 ve bağlandıkları nitrojen atomu ile birlikte, bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik halka oluşturur. Spesifik olarak aromatik olmayan heterosikl, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6 alkil), -$N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, -$O(C_1$-C_6 alkil), -$C(O)NH_2$, -$C(O)NH(C_1$-C_6alkil), -$C(O)N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, -$C(O)(C_1$-C_6-alkil), -$OC(O)(C_1$-C_6 alkil), -$NHC(O)(C_1$-C_6 alkil), -$N(C_1$-C_6 alkil)$C(O)(C_1$-C_6 alkil) ve -CO_2R^b'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; burada söz konusu alkil ve alkenil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -$NH(C_1$-C_4 alkil), -$N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, -$OCO(C_1$-C_4 alkil), -$C(O)(C_1$-C_4alkil), -CO_2H, -$CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak aromatik olmayan heterosikl, halojen, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -$O(C_1$-C_4 alkil), -NH_2, -$NH(C_1$-C_4alkil), -$N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, -$OCO(C_1$-C_4 alkil), -$C(O)(C_1$-C_4 alkil), -CO_2H ve -$CO_2(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -$NH(C_1$-C_4 alkil), -$N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, -$OCO(C_1$-C_4alkil), -CO_2H, -$CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Her R*, bağımsız olarak aşağıdaki gibidir: i) -H; ii) halojen, siyano, hidroksi, okso,

amino, karboksi, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, 5-6 üyeli aromatik olmayan heterosikl, fenil, 5-6 üyeli heteroaril, -O(C_1-C_6 alkil) ve -C(O)(C_1-C_6-alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alkil grubu; burada söz konusu alkil gruplarından her biri (örneğin -O(C_1-C_6 alkil) ve -C(O)(C_1-C_6-alkil) ile temsil edilir), isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; ve burada söz konusu her C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, 5-6 üyeli aromatik olmayan heterosikl, fenil ve 5-6 üyeli heteroaril, bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile sübstitüe edilir; veya iii) her biri, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_3-C_8aromatik olmayan karbosikl veya bir 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl. Spesifik olarak her R* bağımsız olarak, aşağıdaki gibidir: i) -H; ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_4 alkoksi, C_1-C_4 haloalkoksi, C_1-C_4aminoalkoksi, C_1-C_4 siyanoalkoksi, C_1-C_4 hidroksialkoksi ve C_2-C_4alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil; veya iii) halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 siyanoalkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_4aminoalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_1-C_4 alkoksi, C_1-C_4 haloalkoksi, C_1-C_4aminoalkoksi, C_1-C_4 siyanoalkoksi, C_1-C_4 hidroksialkoksi ve C_2-C_4alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 3-7 üyeli karbosiklik halka. Spesifik olarak her R*, aşağıdaki gibidir: i) -H, ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil; veya iii) halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), C_1-C_4 alkoksi ve C_1-C_6 alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 3-7 üyeli karbosiklik halka, burada her alkil, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Her R^a, bağımsız olarak aşağıdaki gibidir: i) halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, amido, -O(C_1-C_6 alkil), -C(O)(C_1-C_6-alkil), C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl, 5-10 üyeli heteroaril grubu ve 6-10 üyeli karbosiklik aril grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup; burada R^a ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grubun sübstitüentlerine yönelik söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; ve burada R^a ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grubun sübstitüentlerine yönelik söz konusu her karbosikl, heterosikl, heteroaril ve karbosiklik aril grupları, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile sübstitüe edilir; ii) her biri, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen bir C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl veya bir 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; iii) her biri, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen bir 5-10 üyeli heteroaril veya 6-10 üyeli karbosiklik aril grubu.

Alternatif olarak her R^a, bağımsız olarak aşağıdaki gibidir: i) halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -C(O)O(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6-alkil), -CO_2H, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6alkil)$_2$, -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil), -O(C_1-C_6 alkil),-C(O)(C_1-C_6-alkil), C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, 6-10 üyeli karbosiklik aril, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl ve 5-10 üyeli heteroarilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup; burada R^a ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grubun sübstitüentlerine yönelik söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; ve burada R^a ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grubun sübstitüentlerine yönelik söz konusu her karbosikl, fenil, aromatik olmayan heterosikl ve heteroaril grupları, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil),-N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -C(O)O(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6-alkil), -CO_2H, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil), -O(C_1-C_6 alkil) ve -C(O)(C_1-C_6-alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir,

söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; ii) bir C_3-C_8 aromatik olmayan karbosiklik grup veya bir 4-8 üyeli, aromatik olmayan heterosiklik grup, bunların her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil)$_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-alkil), $-OC(O)(C_1-C_6$-alkil), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)N(C_1-C_6$ alkil)$_2$,$-NHC(O)(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil)$C(O)(C_1-C_6$ alkil), $-O(C_1-C_6$ alkil) ve $-C(O)(C_1-C_6$-alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; veya iii) bir 5-10 üyeli heteroaril grubu veya bir 6-10 üyeli karbosiklik aril grubu, bunların her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil)$_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-alkil), $-OC(O)(C_1-C_6$-alkil), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)N(C_1-C_6$ alkil)$_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6$alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil)$C(O)(C_1-C_6$ alkil), $-O(C_1-C_6$ alkil) ve $-C(O)(C_1-C_6$-alkil) örneği ile sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Spesifik olarak R^a, bağımsız olarak aşağıdaki gibidir: i) halojen; siyano; hidroksi; okso; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_6$ alkil); $-N(C_1-C_6$ alkil)$_2$; $-C(O)O(C_1-C_6$-alkil); $-OC(O)(C_1-C_6$-alkil); $-CO_2H$; $-O(C_1-C_6$ alkil); $-C(O)(C_1-C_6$-alkil); ve bir C_3-C_7aromatik olmayan karbosiklik grup, fenil grubu, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosiklik grup veya 5-6 üyeli heteroaril grubundan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup, bunların her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil)$_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-alkil), $-OC(O)(C_1-C_6$-alkil), $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6$ alkil) ve $-C(O)(C_1-C_6$-alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil)$_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-alkil), $-OC(O)(C_1-C_6$-alkil), $-CO_2H$, -

$O(C_1\text{-}C_6$ alkil) ve -$C(O)(C_1\text{-}C_6$-alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir $C_3\text{-}C_7$ aromatik olmayan karbosiklik grup; iii) halojen, siyano, hidroksi, okso, $C_1\text{-}C_6$ alkil, -NH_2,-$NH(C_1\text{-}C_6$ alkil), -$N(C_1\text{-}C_6$ alkil)$_2$, -$C(O)O(C_1\text{-}C_6$-alkil), -$OC(O)(C_1\text{-}C_6$-alkil), -CO_2H, -$O(C_1\text{-}C_6$ alkil) ve -$C(O)(C_1\text{-}C_6$-alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-7 üyeli, aromatik olmayan heterosiklik grup; iv) bir 5-6 üyeli heteroaril grubu veya bir fenil grubu, bunların her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $C_1\text{-}C_6$ alkil, -NH_2, -$NH(C_1\text{-}C_6$ alkil), -$N(C_1\text{-}C_6$ alkil)$_2$, -$C(O)O(C_1\text{-}C_6$-alkil), - $OC(O)(C_1\text{-}C_6$-alkil), -CO_2H, -$O(C_1\text{-}C_6$ alkil) ve -$C(O)(C_1\text{-}C_6$-alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Sübstitüentleri dahil olmak üzere R^a değerlerine refere edilen alkil gruplarından her biri, bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -$NH(C_1\text{-}C_4$alkil), -$N(C_1\text{-}C_4$ alkil)$_2$, -$OCO(C_1\text{-}C_4$ alkil), -$CO(C_1\text{-}C_4$ alkil), -CO_2H, -$CO_2(C_1\text{-}C_4$ alkil) ve $C_1\text{-}C_4$ alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Spesifik olarak, R^a ile temsil edilen isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş $C_1\text{-}C_6$ alifatik grup, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş $C_1\text{-}C_6$ alkil grubudur.

Her R^b ve R^c, bağımsız olarak R^a veya –H'dir; veya isteğe bağlı olarak her R^b ve R^c, bağlandıkları nitrojen atomu (atomları) ile birlikte (örneğin -NR^bR^c, -$C(O)NR^bR^c$, - $NRC(O)NR^bR^c$ veya -$OCONR^bR^c$ ile temsil edilir), bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir aromatik olmayan, 5-7 üyeli, heterosiklik halka oluşturur. R^b ve R^c ile oluşturulan heterosiklik halkaya yönelik uygun spesifik sübstitüentler, bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, amido, $C_1\text{-}C_6$ alkil, $C_1\text{-}C_6$ haloalkil, $C_1\text{-}C_6$ siyanoalkil, $C_2\text{-}C_6$-alkoksialkil, $C_1\text{-}C_6$ aminoalkil, $C_1\text{-}C_6$ hidroksialkil, $C_1\text{-}C_6$ alkoksi, $C_1\text{-}C_6$haloalkoksi, $C_1\text{-}C_6$ aminoalkoksi, $C_1\text{-}C_6$ siyanoalkoksi, $C_1\text{-}C_6$hidroksialkoksi, $C_2\text{-}C_6$ alkoksialkoksi ve -$C(O)(C_1\text{-}C_6$-alkil)'i içerir. R^b ve R^c ile oluşturulan heterosiklik halkaya yönelik uygun spesifik sübstitüentler, bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -$NH(C_1\text{-}C_4$alkil), -$N(C_1\text{-}C_4$ alkil)$_2$, $C_1\text{-}C_4$ alkil, $C_1\text{-}C_4$ haloalkil, $C_1\text{-}C_4$ hidroksialkil, $C_2\text{-}C_4$ alkoksialkil, $C_1\text{-}C_4$ alkoksi, $C_1\text{-}C_4$ haloalkoksi, $C_1\text{-}C_4$ hidroksialkoksi, $C_2\text{-}C_4$ alkoksialkoksi, -$CO_2(C_1\text{-}C_4$ alkil), - $OC(O)(C_1\text{-}C_4$ alkil) ve -CO_2H'yi içerir.

R^b ve R^c ile oluşturulan heterosiklik halkaya yönelik uygun spesifik sübstitüentlerin, stabil veya kimyasal olarak uygulanabilir bileşiklerin oluşumu ile sonuçlananlar olduğu anlaşılır. Örneğin bir karbon atomu üzerindeki uygun sübstitüentler, bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil$)_2$, C_1-C_6alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_2-C_6 alkoksialkil, C_1-C_6aminoalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6-aminoalkoksi, C_1-C_6-siyanoalkoksi, C_1-C_6-hidroksialkoksi, C_2-C_6-alkoksialkoksi, $-C(O)(C_1-C_6$-alkil), $-C(O)O(C_1-C_6$-alkil), $-OC(O)(C_1-C_6$-alkil), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)N(C_1-C_6$ alkil$)_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6$ alkil) ve $-N(C_1-C_6$ alkil$)C(O)(C_1-C_6$ alkil)'i içerir. Bir diğer örnekte bir karbon atomu üzerindeki uygun sübstitüentler, bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_4 alkoksi, C_1-C_4 haloalkoksi, C_2-C_4 hidroksialkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi,$-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve $-CO_2H$'yi içerir. Örneğin bir nitrojen atomu üzerindeki uygun sübstitüentler, bağımsız olarak C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_2-C_6 alkoksialkil, C_1-C_6 aminoalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, $-C(O)(C_1-C_6$-alkil), $-C(O)O(C_1-C_6$-alkil), $-OC(O)(C_1-C_6$-alkil), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil) ve $-C(O)N(C_1-C_6$alkil$)_2$'yi içerir. Bir diğer örnekte bir nitrojen atomu üzerindeki uygun sübstitüentler, bağımsız olarak C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_4 alkoksi, C_1-C_4 haloalkoksi, C_2-C_4 hidroksialkoksi, $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve $-CO_2H$'yi içerir.

Her R^d, bağımsız olarak-H, C_1-C_6 alkil veya $-C(O)(C_1-C_6$ alkil)'dir, burada söz konusu her alkil kısmı, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak her R^d, bağımsız olarak -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden seçilen bir veya birkaç grup ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

p, bağımsız olarak 1, 2, 3 veya 4'tür. Spesifik olarak p, bağımsız olarak 1 veya 2'dir.

her k, n ve m, bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir. Alternatif olarak, halkalar **A** ve **B**, 3-6 üyeli olduğunda, n ve m bağımsız olarak 0 veya 1'dir; ve k, bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir; ve halkalar **A** ve **B**, 7-8-üyeli olduğunda, her n ve m, bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir; ve k, bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir.

her x ve y, bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir.

z, 1 veya 2'dir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir ikinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^2, -H veya $-CH_3$'tür.
R^3, -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ alkil), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil) veya $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**).değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir üçüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^2, -H veya $-CH_3$'tür.
R^4, i) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_{10} karbosiklik halka; ii) J^C, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl ve bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup (örneğin C_1-C_6 alkil veya C_2-C_6 alkenil grubu); veya iii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir dördüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^2, -H veya $-CH_3$'tür.
R^3, -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ alkil), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil) veya $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$'dir.
R^4, yukarıda gösterilen formüllerden **A-D** seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerlerinden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir beşinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^2, -H veya $-CH_3$'tür.
R^3, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe veya $-NMe_2$'dir.
R^4, i) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_{10} karbosiklik halka; ii) J^C, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl ve bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup (örneğin C_1-C_6 alkil veya C_2-C_6 alkenil grubu); veya iii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşulları, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin bir altıncı kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^2, -H veya $-CH_3$'tür.
R^3, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ veya $-N(CH_3)_2$'dir.
R^4, yukarıda gösterilen formüllerden **A-D** seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerlerinden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir yedinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^2, -H veya $-CH_3$'tür.
R^3, -H, -F veya –Cl'dir.
R^4, i) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_{10} karbosiklik halka; ii) J^C, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl ve bir isteğe bağlı

olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup (örneğin C_1-C_6 alkil veya C_2-C_6 alkenil grubu); veya iii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formülün **I** değişkenlerinin bir sekizinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^2, -H veya -CH_3'tür.
R^3, -H, -F veya –Cl'dir.
R^4, yukarıda gösterilen formüllerden **A-D** seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir dokuzuncu kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^2, -H'dir.
R^3, -H, -F veya –Cl'dir.
R^4, i) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_{10} karbosiklik halka; ii) J^C, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl ve bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup (örneğin C_1-C_6 alkil veya C_2-C_6 alkenil grubu); veya iii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir onuncu kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^2, -H'dir.

R^3, -H, -F veya –Cl'dir.

R^4, yukarıda gösterilen formüllerden **A-D** seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir on birinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Her R^2, R^3 ve R^4, bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci, dokuzuncu veya onuncu kümesinde açıklandığı gibidir.

Z^1, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alkil), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alkil) veya -CON(C_1-C_6alkil)$_2$'dir; ve Z^2, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil) veya -N(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir; burada söz konusu alkil gruplarından her biri (örneğin C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -CO_2(C_1-C_6alkil), -NH(C_1-C_6 alkil) ve -N(C_1-C_6 alkil)$_2$ ile temsil edilir), isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir on ikinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Her R^2, R^3 ve R^4, bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci, dokuzuncu veya onuncu kümesinde açıklandığı gibidir.

Z^1, -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalkil (örneğin -CF_3), C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4alkil) veya –CN'dir.

Z^2, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil) veya -N(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir; burada söz konusu alkil gruplarından her biri (örneğin C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -

$NH(C_1\text{-}C_6$ alkil) ve $-N(C_1\text{-}C_6$ alkil)$_2$ ile temsil edilir), isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alkil), $-N(C_1\text{-}C_4$ alkil)$_2$, $-OCO(C_1\text{-}C_4$ alkil), $-CO(C_1\text{-}C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1\text{-}C_4$ alkil) ve $C_1\text{-}C_4$ alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir on üçüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Her R^2, R^3 ve R^4, bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesi, ikinci kümesi, üçüncü kümesi, dördüncü kümesi, beşinci kümesi, altıncı kümesi, yedinci kümesi, sekizinci kümesi, dokuzuncu kümesi veya onuncu kümesinde açıklandığı gibidir.

Z^1, -H, -F, -Cl, $C_1\text{-}C_4$ haloalkil (örneğin $-CF_3$), $C_1\text{-}C_4$ alkil, $-O(C_1\text{-}C_4$alkil) veya –CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alkil), $-N(C_1\text{-}C_4$alkil)$_2$, $-OCO(C_1\text{-}C_4$ alkil), $-CO(C_1\text{-}C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1\text{-}C_4$alkil) ve $C_1\text{-}C_4$ alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir $C_1\text{-}C_6$ alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir on dördüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Her R^2, R^3 ve R^4, bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci, dokuzuncu veya onuncu kümesinde açıklandığı gibidir.

Z^1, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ veya –CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alkil), $-N(C_1\text{-}C_4$alkil)$_2$, $-OCO(C_1\text{-}C_4$ alkil), $-CO(C_1\text{-}C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1\text{-}C_4$alkil) ve $C_1\text{-}C_4$ alkoksiden oluşan

gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin bir on beşinci kümesinde, spesifik değerler de dahil olmak üzere R*, R ve R' dışında Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci, dokuzuncu, onuncu, on birinci, on ikinci, on üçüncü veya on dördüncü kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir uygulanabilir olması durumunda:

her R* bağımsız olarak, aşağıdaki gibidir: i) -H; ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil; veya iii) halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$alkil), C_1-C_4 alkoksi ve C_1-C_6 alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 3-7 üyeli karbosiklik halka, burada her alkil, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; ve
her R ve R', bağımsız olarak -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil)$_2$ ve $-O(C_1-C_6$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir; veya isteğe bağlı olarak R', R^5 ve bağlandıkları nitrojen atomu ile birlikte, bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan heterosiklik halka oluşturur.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir on altıncı kümesi, aşağıdaki gibidir:

Her J^A ve J^B, bağımsız olarak halojen, siyano, okso ve Q^1-R^5'ten oluşan gruptan seçilir; veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^A ve iki J^B, bağlandıkları atom(lar) ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bağlandıkları halkaya kaynaşık olan bir 5-7 üyeli halka oluşturur.

Q^1, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -$NRSO_2$- veya -$NRSO_2$NR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Her J^{C1} ve J^{D1}, bağımsız olarak halojen, siyano, okso, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)$NRCO_2R^b$, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -$SO_2NR^cR^b$, -$NRSO_2R^b$ ve -$NRSO_2NR^cR^b$'den oluşan gruptan seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaşık olan bir 5-7-üyeli halka oluşturur.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci, dokuzuncu, onuncu, on birinci, on ikinci, on üçüncü veya on dördüncü kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir on yedinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^1, -H'dir.

R^2, -H, -CH_3, -CH_2OH veya -NH_2'dir. Alternatif olarak R^2, -H veya -CH_2OH'dir.

R^3, -H, -F, -Cl, C_{1-4} alkil veya C_{1-4} haloalkildir. Alternatif olarak R^3, -H, -F veya –Cl'dir.

Z^1, -H, -F veya –Cl'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi ve -O(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Z^3, -H veya halojen, siyano, hidroksi ve -O(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Geriye kalan değişkenler, uygulanabilir olarak Yapısal Formüllere (**IA**) ve **(I)** yönelik değişkenlerin herhangi bir kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir on sekizinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^1, -H'dir.
R^2, -H veya $-CH_2OH$'dir.
R^3, -H, -F veya –Cl'dir. Alternatif olarak R^3, -F veya –Cl'dir.
Z^1, -H, -F veya –Cl'dir.
Z^2 ve Z^3, -H'dir.

Geriye kalan değişkenlerin her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllere (**IA**) ve **(I)** yönelik değişkenlerin herhangi bir kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin bir on dokuzuncu kümesi, aşağıdaki gibidir:

R^5, aşağıdaki gibidir: i) -H; ii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil grubu; iii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl; iv) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl; v) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil grubu; vi) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-6 üyeli heteroaril halka; veya isteğe bağlı olarak, R ve bağlandıkları nitrojen atomu ile birlikte, bir 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş aromatik olmayan heterosikl oluşturur; ve

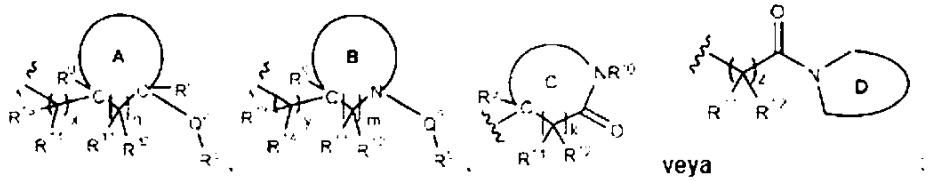
R^5 ile temsil edilen söz konusu alkil grubu, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil), C_1-C_4 alkoksi, $-NRCO(C_1$-C_4 alkil), $-CONR(C_1$-C_4 alkil), $-NRCO_2(C_1$-C_4 alkil), bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl; ve bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; ve

burada R^5 ile temsil edilen söz konusu her karbosikl, heterosikl, fenil ve heteroaril, bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-OC(O)(C_1$-C_4 alkil),

-C(O)O(C_1-C_4 alkil) ve -CO_2H'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Her R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2 ve Z^3, bağımsız olarak yukarıdaki değişkenlerin on yedinci veya on sekizinci kümesinde açıklandığı gibidir.

Geriye kalan değişkenlerin her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllere (**IA**) ve **(I)** yönelik değişkenlerin herhangi bir kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bazı düzenlemelerde Yapısal Formüllerin (**IA**) ve **(I)** değişkenlerinden her biri ve bağımsız olarak değişkenlerin herhangi bir kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir, bunun koşulu, R^4'ün aşağıdaki yapıda olmasıdır:

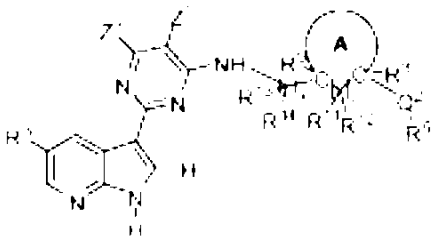


veya

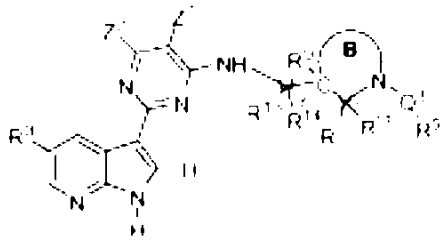
halkalar **A** ve **B**, 3-6-üyeli olduğunda her n ve m, bağımsız olarak 0 veya 1'dir; veya halkalar **A** ve **B**, 7-10 üyeli olduğunda her n ve m, bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir; ve bunun koşulu Y^1, bir bağ olduğunda, R^5'in -H veya bir C_1-C_6 alifatik grup olmamasıdır; ve

bunun koşulu her Q^2 ve Q^3 bağımsız olarak bir bağ olduğunda, R^5'in -H veya bir C_1-C_6 alifatik grup olmamasıdır.

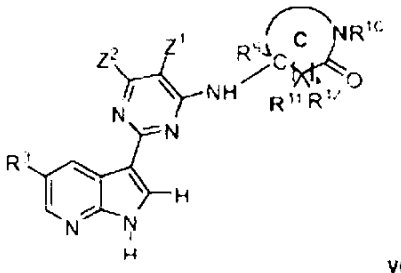
Bir diğer düzenlemede mevcut tarifname, yukarıda açıklanan kullanımlardan herhangi birine yönelik aşağıda gösterilen Yapısal Formüllerden **II, III, IV ve V** herhangi biri ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının kullanımına yöneliktir:



(II)

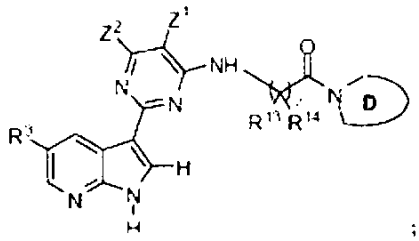


(III)



(IV)

ve



(V)

Yapısal Formüllerin **II - V** değişkenlerinin birinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalkil (örneğin $-CF_3$), C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4alkil) veya –CN'dir.
Z^2, -H, C_1-C_6 alkil, $-O(C_1$-C_6 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkil) veya $-N(C_1$-C_6 alkil$)_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.
R^3, -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1$-C_4 alkil), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil) veya $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$'dir. Spesifik olarak R^3, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ veya $-N(CH_3)_2$'dir. Spesifik olarak R^3, -H, -Cl veya –F'dir. Spesifik olarak R^3, -Cl'dir.
Her R ve R', bağımsız olarak -H veya C_1-C_6alkildir.

Spesifik değişkenler de dahil formüllerin **II-V** halkalarının **A-D** tanımlarının her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir, burada halkalar **A-D**'nin her biri bağımsız olarak bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli halkadır.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **II, III, IV** ve **V** değişkenlerinin bir ikinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ veya –CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4alkil)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4alkil)$ ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **II, III, IV** ve **V** değişkenlerinin bir üçüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F veya –CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4alkil)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4alkil)$ ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **II, III, IV** ve **V** değişkenlerinin bir dördüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F veya –CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4alkil)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4alkil)$ ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

R^3, -H, -Cl veya –F'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **II, III, IV** ve **V** değişkenlerinin bir beşinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F veya –CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

R^3, -H, -Cl, -F, $-CF_3$,$-NH_2$, $-NH(CH_3)$ veya $-N(CH_3)_2$'dir.

Her R^6 ve R^7, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Her R^8, bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, $-O(C_1-C_4$ alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil) veya $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$'dir.

Her R^9, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür.

Her R^{11} ve R^{12}, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür.

Her R^{13} ve R^{14}, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **II, III, IV** ve **V** değişkenlerinin bir altıncı kümesi, aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F veya –CN'dir.

Z^2, -H veya bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

R^3, -H, -Cl veya –F'dir.

Her R^6 ve R^7, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Her R^8, bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Her R^9, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür.

Her R^{11} ve R^{12}, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür.

Her R^{13} ve R^{14}, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**I**) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin bir yedinci kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11},R^{12}, R^{13} ve R^{14} dışındaki değişkenlerine yönelik değerlerin her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü veya dördüncü kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir; ve

her R^6 ve R^7, bağımsız olarak -H veya -C_1-C_4 alkildir veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Her R^8, bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4alkil), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Her R^9, bağımsız olarak -H veya -C_1-C_4 alkildir.

Her R^{11} ve R^{12}, bağımsız olarak -H veya -C_1-C_4 alkildir.

Her R^{13} ve R^{14}, bağımsız olarak -H veya -C_1-C_4 alkildir veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin bir sekizinci kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerine yönelik değerlerin her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Q^2-R^5, -OR^5 veya -NR'R^5 olduğunda, halkanın **A**, -H dışında bir veya birkaç J^A örneği ile daha fazla sübstitüe edilmesi sağlanır.

Q^3'ün -C(O)- olması durumunda, R^5'in bir sübstitüe edilmiş C_1-C_6alifatik grup (örneğin C_1-C_6 alkil grubu veya C_2-C_6 alkenil grubu); bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubu olması sağlanır. Bir düzenlemede C_1-C_6 alifatik grup, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1}, bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubu; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO_2R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -$OC(O)R^b$; -$NRC(O)R^b$; -$C(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)OR^b$; -$OCONR^bR^c$; -$C(O)NRCO_2R^b$; -$NRC(O)NRCO_2R^b$; -C(O)NR(OR^b); -$SO_2NR^cR^b$; -$NRSO_2R^b$; ve -$NRSO_2NR^cR^b$; veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaşık olan bir 5-7-üyeli halka oluşturur.

Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin bir dokuzuncu kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerine yönelik değerler ve koşulların her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**).değişkenlerinin birinci kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin bir onuncu kümesi, aşağıdaki gibidir:

Her J^A ve J^B, bağımsız olarak halojen, siyano, okso ve Q^1-R^5'ten oluşan gruptan seçilir; veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^A ve iki J^B, bağlandıkları atom(lar) ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bağlandıkları halkaya kaynaşık olan bir 5-7 üyeli halka oluşturur.

Q^1, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -$NRSO_2$NR- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Q^2, bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -NRSO_2NR- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Q^3, bağımsız olarak bir bağ, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -C(O)NRC(O)O- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

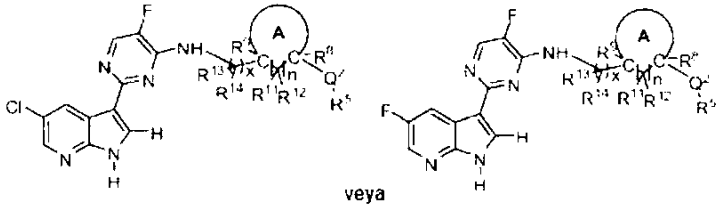
R^5, aşağıdaki gibidir: i) -H; ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6 alifatik grup; iii) bir C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl veya 6-10 üyeli karbosiklik aril grubu, her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir; veya iv) bir 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya bir 5-10 üyeli heteroaril grubu, her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^{D1} örneği ile sübstitüe edilir.

Her J^{C1} ve J^{D1}, bağımsız olarak halojen, siyano, okso, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO_2R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -$SO_2NR^cR^b$, -NRSO_2R^b ve -N$RSO_2NR^cR^b$'den oluşan gruptan seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bağlandı9kları ilgili halkaya kaynaşık olan bir 5-7-üyeli halka oluşturur.

Halka **A**, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^A örneği ile daha fazla sübstitüe edilmiş bir C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikldir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci veya dokuzuncu kümesine yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir diğer düzenlemede mevcut tarifname, yukarıda açıklanan kullanımlardan herhangi birine yönelik aşağıdaki Yapısal Formül **XI(A)** veya **XI(B)** ile temsil edilen bileşikler **veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir** tuzunun kullanımına yöneliktir:



veya

XI(A) **XI(B)**

Yapısal formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin bir birinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Halka **A**, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, C_2-C_6alkenil, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$,-C(O)(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6alkil), -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil) ve -$CO_2R^{b'}$den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan karbosiklik halkadır; burada her söz konusu alkil ve alkenil grubu, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak halka **A**, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4alkil), -OC(O)(C_1-C_4 alkil), -CO_2H ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan karbosiklik halkadır, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak halka **A**, halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alkil), -NH(C_1-C_2 alkil)$_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2 haloalkil, C_1-C_2 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, -CO_2H ve - CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli karbosiklik halkadır.

Her R^6 ve R^7, bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Her R^8, bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$.

Her R^9, bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür.

Her R^{11} ve R^{12}, bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür.

Her R^{13} ve R^{14}, bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Her R ve R', bağımsız olarak -H veya C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin bir ikinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Halka A, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14} değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Değişken x, 0 veya 1'dir ve değişken n, 0 veya 1'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin bir üçüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Halka A, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11} R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin ikinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.
Q^2, -O-, -NR'-, -CO-, $-CO_2$-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OCONR'-, $-NRSO_2$-, $-SO_2NR'$- veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-'dir. Spesifik olarak Q^2, -O-, -NH-, $-N(CH_3)$-, -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NH-, $-C(O)N(CH_3)$-, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)$-, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'$-, $-NHO_2$-, $-N(CH_3)CO_2$-, -OC(O)NR'-, $-NHSO_2$-, $-N(CH_3)SO_2$-, $-SO_2NH$-, $-SO_2N(CH_3)$- veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin bir dördüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Halka A, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin üçüncü kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

R^5, bağımsız olarak i) -H; ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6-alifatik grup (örneğin C_1-C_6-alkil veya C_2-C_6-alkenil grubu); iii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; iv) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir fenil grubu; v) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya vi) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-6 üyeli heteroaril halkadır.

Her J^{C1} ve J^{D1}, bağımsız olarak halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$-, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ ve $-N(CH_3)SO_2R^b$'den oluşan gruptan seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin bir beşinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin dördüncü kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

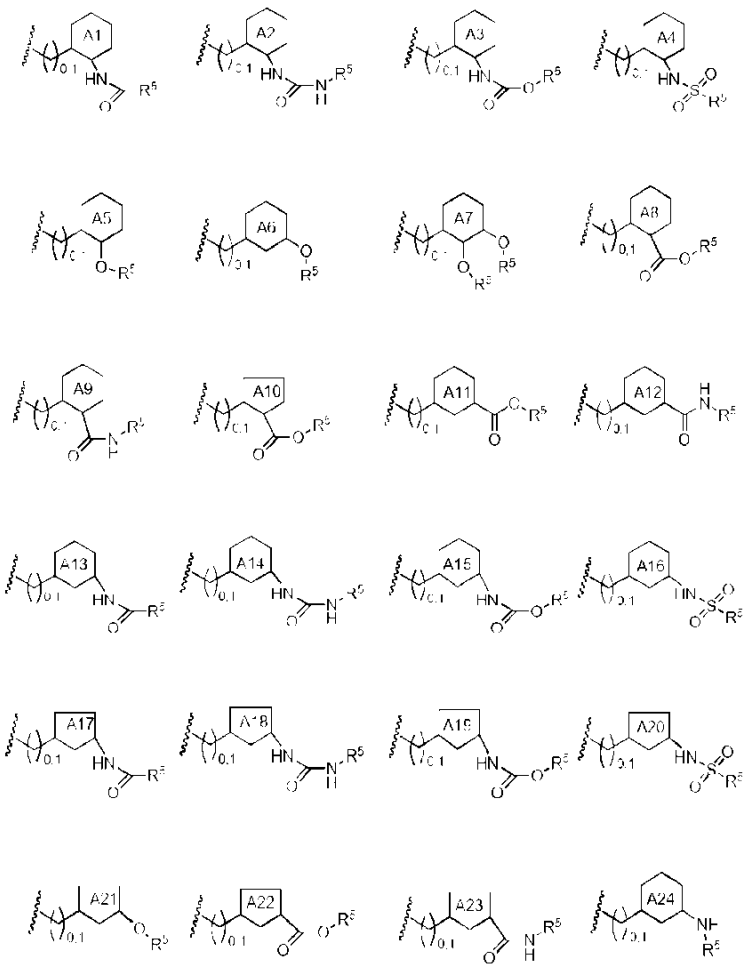
Halka **A**, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, and-$CO_2(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

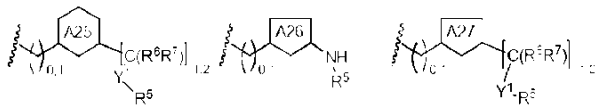
Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin bir altıncı kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin beşinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Grup -[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-halkaA-Q^2-R^5, bağımsız olarak aşağıda gösterilenlerden birinden seçilir:





burada halkalardan **A1-A27** her biri, bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir. Uygun sübstitüentler, Yapısal formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci kümesinde halkaya **A** yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin bir yedinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil grup -$[CR^{13}R^{14}]_x$-halka**A**-Q^2-R^5, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin altıncı kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Her R^5, bağımsız olarak: i) -H; ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4 alkil), -C(O)O(C_1-C_4alkil), -CO_2H, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, fenil, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl ve 5-6 üyeli heteroarilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6-alifatik grup; veya iii) bir C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, bir 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl, bir fenil grubu veya bir 5-6 üyeli heteroaril halka, bunların her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4alkil), -C(O)O(C_1-C_4 alkil) ve -CO_2H'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; burada R^5 ile temsil edilen alifatik grup, karbosikl, heterosikl, fenil ve heteroaril grubunun sübstitüentlerine yönelik söz konusu alkil gruplarından her biri, halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; ve burada R^5 ile temsil edilen C_1-C_6-alifatik grubun sübstitüentlerine yönelik söz konusu her karbosikl, fenil, heterosikl ve heteroaril, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-

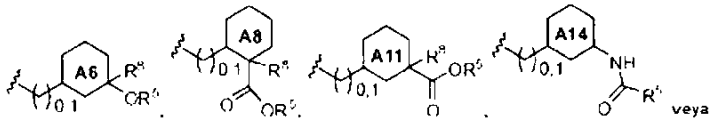
C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir.

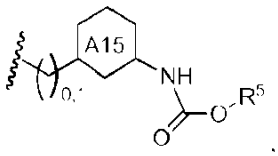
Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin bir sekizinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin yedinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Grup -[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-halkaA-Q^2-R^5, bağımsız olarak aşağıda gösterilenlerden seçilir:





burada halkalardan **A6, A8, A11, A14** ve **A15** her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak ayrıca sübstitüe edilir.

R^8, bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin bir dokuzuncu kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil grup -[$CR^{13}R^{14}]_x$-halkaA-Q^2-R^5, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin sekizinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

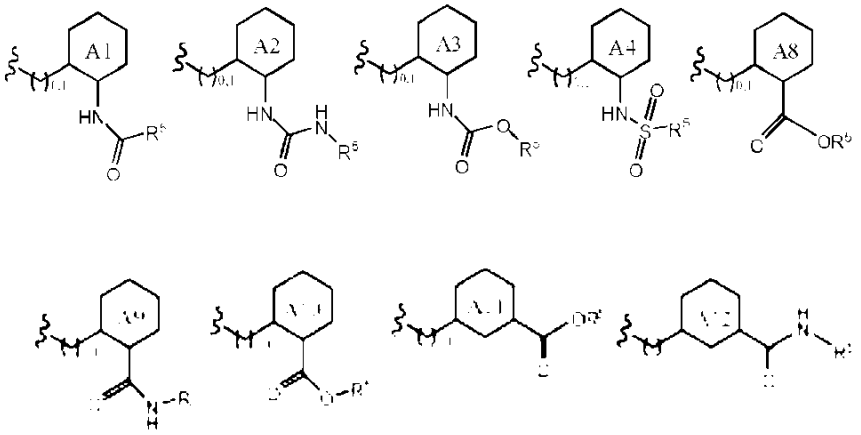
R^5, aşağıdaki gibidir: i) -H; ii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil grubu; iii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl; veya iv) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl. R^5 ile temsil edilen söz konusu her alkil grubu, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil), C_1-C_4 alkoksi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir. R^5 ile temsil edilen ve R^5 ile temsil edilen söz ile temsil edilen C_1-C_6 alkil grubunun sübstitüentlerine yönelik refere edilen söz konusu karbosikller ve heterosikllerden her biri, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4alkil), $-OC(O)(C_1$-C_4 alkil), $-C(O)O(C_1$-C_4 alkil) ve $-CO_2H$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri (örneğin C_1-C_4alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-OC(O)(C_1$-C_4 alkil) ve $-C(O)O(C_1$-C_4 alkil) ile temsil edilir), halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

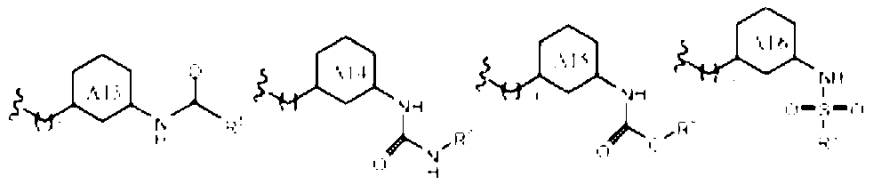
Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

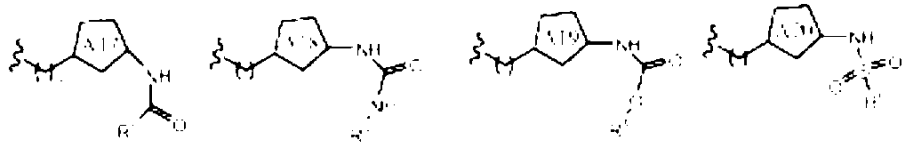
Yapısal formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin bir onuncu kümesi, aşağıdaki gibidir:

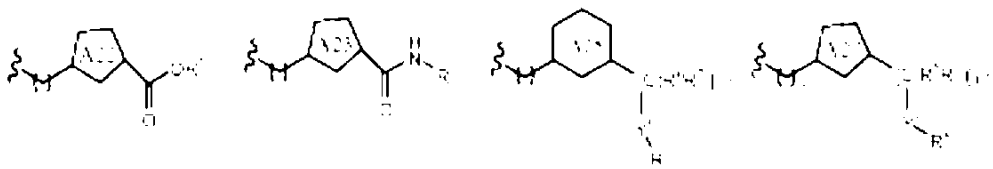
Spesifik değerler de dahil Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin yedinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Grup $-[(C)_{0-1}R^{13}R^{14}]$-halkaA-Q^2-R^5, bağımsız olarak aşağıda gösterilenlerden birinden seçilir:









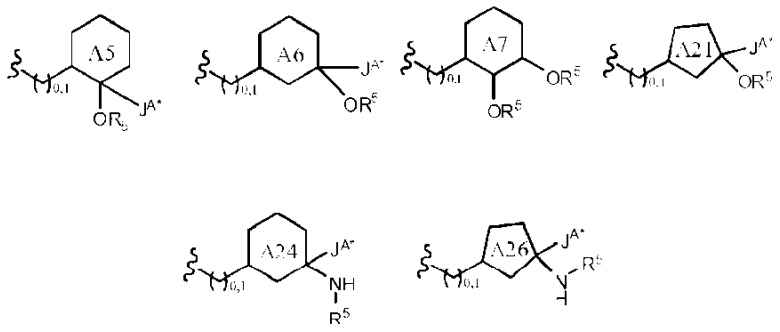
burada halkalardan **A1-A4, A7-A20, A22, A23, A25** ve **A27** her biri, bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir. Uygun sübstitüentler, Yapısal formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci kümesinde halkaya A yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin on birinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin yedinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Grup -[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-halkaA-Q^2-R^5, bağımsız olarak aşağıda gösterilenlerden birinden seçilir:



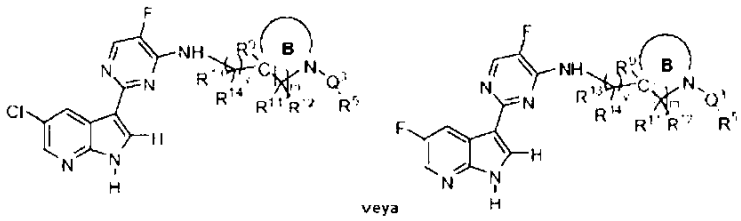
burada halkalardan **A5-A7, A21, A24** ve **A26** her biri, bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir. Uygun sübstitüentler, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci kümesinde halkaya **A** yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** on ikinci kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllere **XI(A)** ve **XI(B)** yönelik değerler ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** on üçüncü kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllere **XI(A)** ve **XI(B)** yönelik değerlerden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin on altıncı kümesinde veya Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin onuncu kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir diğer düzenlemede mevcut tarifname, yukarıda açıklanan kullanımlardan herhangi birine yönelik aşağıdaki Yapısal Formül **XII(A)** veya **XII(B)** ile temsil edilen bileşikler **veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir** tuzunun kullanımına yöneliktir:



(XIIA) veya (XIIB).

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir birinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Halka **B**, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)N(C_1$-C_6 alkil)$_2$,$-C(O)(C_1$-C_6-alkil), $-OC(O)(C_1$-C_6alkil), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil)$C(O)(C_1$-C_6 alkil) ve $-CO_2R^{b'}$den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir 4-7 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik halkadır; burada söz konusu her alkil ve alkenil grubu, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak Halka **B**, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$ ve $-CO_2(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak Halka **B**, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$,$-NH(C_1$-C_2 alkil), $-NH(C_1$-C_2 alkil)$_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2 haloalkil, C_1-

C_2 hidroksialkil, C_2-C_4alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, $-CO_2H$ ve $-CO_2(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir.

Her R^6 ve R^7, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

R^9, -H veya $-CH_3$'tür.

Her R^{11} ve R^{12}, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür.

Her R^{13} ve R^{14}, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Her R ve R', bağımsız olarak -H veya C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir ikinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Halka **B**, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14} değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Değişken y = 0 veya 1'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir üçüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Halka **B**, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14} ve y değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin ikinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Q^3, bağımsız olarak $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-C(O)NHC(O)O-$, $-C(O)N(CH_3)C(O)O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(CH_3)-$ veya $-(CR^6R^7)_p,-Y^1-$'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir dördüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Halka **B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14} ve y değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin üçüncü kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

R^5, bağımsız olarak i) -H; ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6-alifatik grup (örneğin C_1-C_6-alkil veya C_2-C_6-alkenil grubu); iii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; iv) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir fenil grubu; v) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya vi) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-6 üyeli heteroaril halka.

Her J^{C1} ve J^{D1}, bağımsız olarak halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^C$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ ve $-N(CH_3)SO_2R^b$'den oluşan gruptan seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir beşinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Halka **B**, Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} ve y değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin dördüncü kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

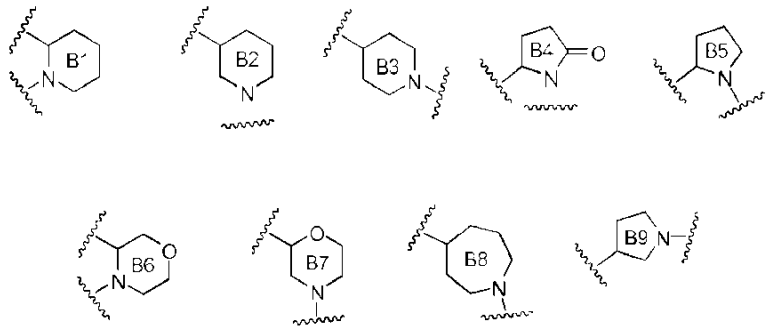
Halka **B**, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir altıncı kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} ve y değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin beşinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Halka **B**, bağımsız olarak aşağıda gösterilen yapılardan birinden seçilir:



burada halkalardan **B1-B9** her biri, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -CO_2H ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent

ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak halkalardan **B1** ila **B9** her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2alkil)$, $-NH(C_1-C_2\ alkil)_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2 haloalkil, C_1-C_2hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, $-CO_2H$ ve $-CO_2(C_1-C_4\ alkil)$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir yedinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Halka **B**, Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} ve y değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin altıncı kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Her R^5, bağımsız olarak: i) -H; ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1-C_4\ alkil)$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\ alkil)$, $-N(C_1-C_4\ alkil)_2$, $-C(O)(C_1-C_4\ alkil)$, $-OC(O)(C_1-C_4\ alkil)$, $-C(O)O(C_1-C_4alkil)$, $-CO_2H$, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, fenil, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl ve 5-6 üyeli heteroarilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_1-C_6-alifatik grup; veya iii) bir C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, bir 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl, bir fenil grubu veya bir 5-6 üyeli heteroaril halka, bunların her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1-C_4\ alkil)$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\ alkil)$, $-N(C_1-C_4\ alkil)_2$, $-C(O)(C_1-C_4\ alkil)$, $-OC(O)(C_1-C_4alkil)$, $-C(O)O(C_1-C_4\ alkil)$ ve $-CO_2H$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; burada R^5 ile temsil edilen alifatik grup, karbosikl, heterosikl, fenil ve heteroaril grubu sübstitüentlerine yönelik söz konusu alkil gruplarından her biri, bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\ alkil)$, $-N(C_1-C_4alkil)_2$, $-OCO(C_1-C_4\ alkil)$, $-CO(C_1-C_4\ alkil)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4alkil)$ ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; ve burada R^5 ile temsil edilen C_1-C_6-alifatik grubunun sübstitüentlerine yönelik söz konusu her karbosikl, fenil, heterosikl ve heteroaril, bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-

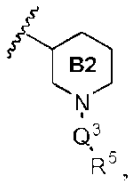
C_4 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir sekizinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14} ve y değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin yedinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Grup (halka **B**)-Q^3-R^5, aşağıdaki yapıdadır:



burada halka **B2**, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ alkil), $-NH(C_1-C_2$ alkil$)_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2 haloalkil, C_1-C_2 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, $-CO_2H$ ve $-CO_2(C_1-C_4$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak ayrıca sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir dokuzuncu kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil grup (halka **B**)-Q^3-R^5, Q^3 R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} ve y değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin sekizinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

R^5, aşağıdaki gibidir: i) -H; ii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil grubu; iii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl; veya iv) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl, burada R^5 ile temsil edilen söz konusu alkil grubu, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil), C_1-C_4 alkoksi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir. R^5 ile temsil edilen ve R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alkil grubunun sübstitüentlerine yönelik söz konusu karbosiklller ve heterosikllerden her biri, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4alkil), $-OC(O)(C_1$-C_4 alkil), $-C(O)O(C_1$-C_4 alkil) ve $-CO_2H$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

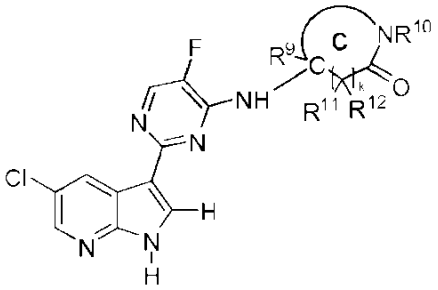
Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir onuncu kümesinde, spesifik değerler dahil olmak üzere Yapısal Formüllere **XII(A)** ve **XII(B)** yönelik değişkenlerin değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin (I) ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin bir on birinci kümesinde, spesifik değerler dahil olmak üzere Yapısal Formüllere **XII(A)** ve **XII(B)** yönelik değişkenlerin değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin

on altıncı kümesinde veya Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin onuncu kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir diğer düzenlemede mevcut tarifname genel olarak yukarıda açıklanan kullanımlardan herhangi birine yönelik aşağıdaki Yapısal Formül **XIII** ile temsil edilen bileşikler **veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir** tuzunun kullanımı ile ilgilidir.



(**XIII**).

Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin bir birinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Halka C, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil$)_2$, $-O(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)N(C_1$-C_6 alkil$)_2$,$-C(O)(C_1$-C_6-alkil), $-OC(O)(C_1$-C_6alkil), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil$)C(O)(C_1$-C_6 alkil) ve $-CO_2R^{b'}$den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik halkadır; burada söz konusu her alkil ve alkenil grubu, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak halka C, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$ ve $-CO_2(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak halka C, halojen, siyano, hidroksi, $-NH_2$,-$NH(C_1$-C_2 alkil), $-NH(C_1$-C_2 alkil$)_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2haloalkil, C_1-C_2 hidroksialkil, C_2-

C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, $-CO_2H$ ve $-CO_2(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir.

Her R^6 ve R^7, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

R^9, -H veya $-CH_3$'tür.

Her R^{11} ve R^{12}, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür.

Her R ve R', bağımsız olarak -H veya C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIII** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin bir ikinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Halka **C,** R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11} ve R^{12} değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

R^{10}, -H veya C_1-C_6-alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIII** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin bir üçüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} ve R^{12} değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Halka **C**, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$ ve $-CO_2(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir 5-7 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik gruptur, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-

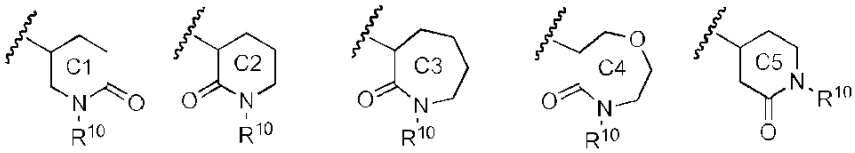
C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIII** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin bir dördüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10} R^{11} ve R^{12} değerlerinden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin ikinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Halka C, bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir:

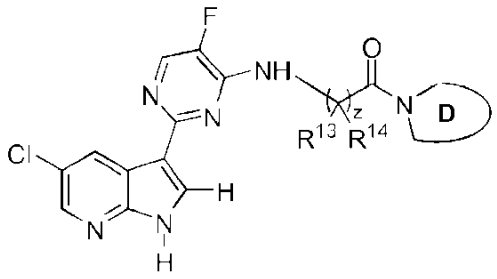


burada halkalardan **C1-C5** her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Uygun sübstitüentler, Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin birinci kümesinde halkaya **C** yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIII** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin bir beşinci düzenlemesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüle **XIII** yönelik değişkenlerin değerleri ve koşullarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(I)** ve **(IA)** değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir diğer düzenlemede mevcut tarifname, genel olarak yukarıda açıklanan kullanımlardan herhangi birine yönelik aşağıdaki Yapısal Formül **XIV** ile temsil edilen bileşikler **veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir** tuzunun kullanımına yöneliktir.



(XIV).

Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin bir birinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Halka **D**, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6alkil)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alkil), $-OC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil)$C(O)(C_1$-C_6 alkil) ve $-CO_2R^{b'}$den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik halkadır; burada söz konusu her alkil ve alkenil grubu, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak halka **D**, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$ ve $-CO_2(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak halka **D**, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$,$-NH(C_1$-C_2alkil), $-NH(C_1$-C_2 alkil)$_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2 haloalkil, C_1-C_2hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, $-CO_2H$ ve $-CO_2(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilir.

Her R^6 ve R^7, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.

Her R^{13} ve R^{14}, bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bunlar, bir siklopropan halka oluşturur.
Her R ve R', bağımsız olarak-H veya C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIV** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarının her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

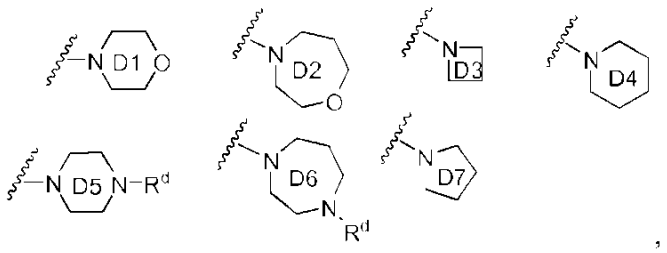
Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin bir ikinci kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil Halka **D**, R, R', R^6, R^7, R^{13} ve R^{14}'e yönelik değerlerin her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin birinci kümesinde açıklandığı gibidir.
Değer z, 1'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIV** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarının her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formülün **IV** değişkenlerinin bir üçüncü kümesi, aşağıdaki gibidir:

Spesifik değerler de dahil z, R, R', R^6, R^7, R^{13} ve R^{14}'e yönelik değerlerin her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin ikinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.
Halka **D**, bağımsız olarak aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



,

burada halkalardan **D1-D7** her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Uygun sübstitüentler, Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin birinci kümesinde halkaya **D** yönelik yukarıda açıklanan şekildedir.

Her R^d, bağımsız olarak -H, C_1-C_6 alkil veya - C(O)(C_1-C_6 alkil)'dir, burada söz konusu her alkil kısmı, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden seçilen bir veya birkaç grup ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak her R^d, bağımsız olarak -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4alkoksiden seçilen bir veya birkaç grup ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

Yapısal Formülün **XIV** geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullarının her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin bir dördüncü kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüle **XIV** yönelik değişkenlerin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(I)** ve (**IA**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

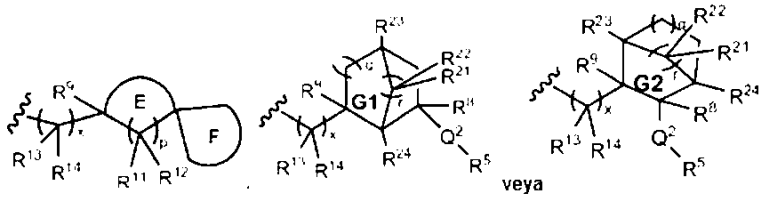
Bir diğer düzenlemede Yapısal Formüllerin **I-IV** ve **XI-**XIV bileşikleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bağımsız olarak yukarıda açıklanan şekildedir; ve bunun koşulu, uygulanabilir olduğunda, Y^1'nin bir bağ olması durumunda, R^5'in –H veya bir sübstitüe edilmemiş C_1-C_6alifatik grup olmamasıdır. Spesifik olarak Y^1'in bir bağ olması durumunda R^5, bir sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alifatik grup; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; ve bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubudur. Spesifik olarak R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grup, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1}, bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubu; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO_2R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO_2R^b; -NRC(O)NRCO_2R^b; -C(O)NR(OR^b); -$SO_2NR^cR^b$; -NRSO_2R^b; ve -

$NRSO_2NR^cR^b$; veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaşık olan bir 5-7-üyeli halka oluşturur.

Bir diğer düzenlemede Yapısal Formüllerin **IA-IV** ve **XI-XIV** bileşikleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bağımsız olarak yukarıda sağlandığı gibidir; ve bunun koşulu, uygulanabilir olduğunda, Q^2'nin bir bağ olması durumunda R^5'in -H veya bir C_1-C_6 alifatik grup olmamasıdır; ve bunun koşulu Q^3'ün bir bağ olması durumunda, R^5'in -H veya bir C_1-C_6 alifatik grup olmamasıdır. Spesifik olarak Q^2 ve Q^3'ün her birinin ve bağımsız olarak bir bağ olması durumunda, R^5, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubudur. Spesifik olarak Q^2 ve Q^3'ün her birinin ve bağımsız olarak bir bağ olması durumunda, R^5, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; veya bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikldir.

Bir diğer düzenlemede bileşikler **veya** farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, Yapısal Formül **(I)** ile temsil edilir, burada formüllerin değişkenlerinden her biri, bağımsız olarak yukarıda açıklanan şekildedir; ve burada:

R^4, aşağıdaki yapıdadır:



Halka **E**, bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak daha fazla sübstitüe edilmiş bir C_4-C_8 aromatik olmayan karbosikldir.

Halka **F**, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikldir.

Halkalardan **G1** ve **G2** her biri, bağımsız olarak bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülenmiş karbosikldir.

Q^2, bağımsız olarak bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -$NRSO_2$NR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

R^5, aşağıdaki gibidir: i) -H; ii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil grubu; iii) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl; veya iv) bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya isteğe bağlı olarak, R ve bağlandıkları nitrojen atomu ile birlikte, bir 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş aromatik olmayan heterosikl oluşturur. R^5 ile temsil edilen alkil grubu, halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), C_1-C_4 alkoksi, bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl ve bir isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; burada R^5 ile temsil edilen ve R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alkil grubunun sübstitüentlerine yönelik refere edilen söz konusu karbosiklller ve heterosikllerden her biri, bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4alkil),-OC(O)(C_1-C_4 alkil), -C(O)O(C_1-C_4 alkil) ve -CO_2H'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Her R^8 ve R^9, bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4alkil)$_2$'dir.

Her R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14}, bağımsız olarak -H, halojen veya halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir; veya isteğe bağlı olarak R^{13} ve R^{14}, bağlandıkları karbon atomu ile birlikte, bir veya birkaç metil örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir siklopropan halka oluşturur.

Her R^{21}, R^{22}, R^{23} ve R^{24}, bağımsız olarak -H, halojen, -OH veya halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi,

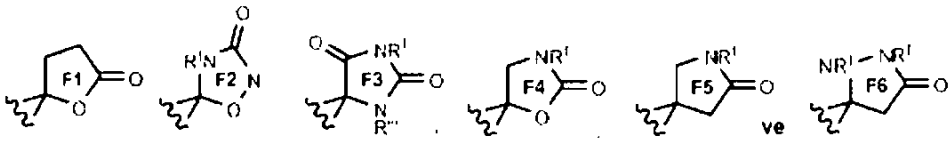
C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

x, 0, 1 veya 2'dir.

r, 1 veya 2'dir.

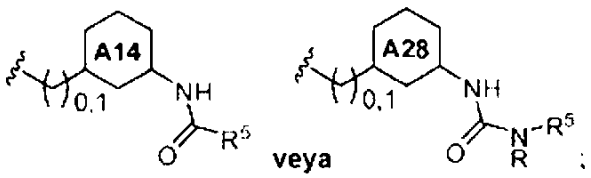
Spesifik değerler de dahil Yapısal formülün (**I**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formülün (**I**) değişkenlerinin birinci ila on beşinci kümelerinden herhangi birinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede Yapısal Formül (I) ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları bağımsız olarak önceki paragrafta açıklanan şekildedir ve halka **F**, halkaların **F1-F6** herhangi birinden seçilir:



halkalardan **F1-F6** her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir ve her R^f bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen -H veya C_1-C_6 alkildir.

Bir başka düzenlemede Yapısal Formül (**(XIA)** veya **(XIB)**) ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları yukarıda açıklanan şekildedir ve -$[C(R^{13}R^{14})]_x$-halka**A**-Q^2-R^5 grubu bağımsız olarak aşağıdakilerdir:



burada:

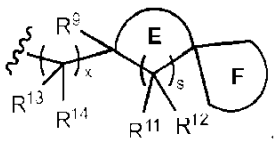
halkalardan (**A14** ve **A28**) biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir ve

spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin ((**XIA**) ve (**XIB**)) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**XIA**) ve (**XIB**)) değişkenlerinin birinci ila on birinci kümelerinden herhangi birinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede Yapısal Formül ((**XIA**) veya (**XIB**),) ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları bağımsız olarak önceki paragrafta açıklanan şekildedir ve R^5, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikldir veya isteğe bağlı olarak bağlandığı nitrojen atomu ve R ile birlikte 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş aromatik olmayan heterosikli oluşturur. Spesifik olarak R^5, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikldir veya isteğe bağlı olarak bağlandığı nitrojen atomu ve R ile birlikte 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş aromatik olmayan bir heterosikli oluşturur.

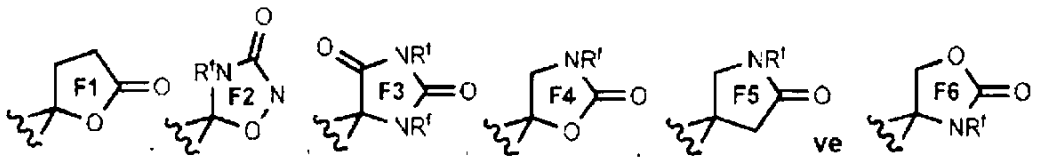
Bir başka düzenlemede bileşikler Yapısal Formül ((**IA**) veya (I)) ile veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar ile temsil edilir, burada:

R^4 aşağıdaki gibidir:

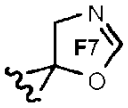


Halka **E**, isteğe bağlı olarak bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilmiş C_4-C_{10} aromatik olmayan karbosikldir.

Halka **F,** bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-9 üyeli, aromatik olmayan bir heterosikldir. Spesifik halka **F** örnekleri aşağıdakileri içerir:



Ek örnek aşağıdaki yapıyı içerir:



Halkalardan **F1-F7** her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Halkaya **F** (halkalar **F1-F7** da dahil) yönelik örnek niteliğindeki sübstitüentler, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi ve halojen, siyano, hidroksi ve -O(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_4 alkili içerir.

R^f bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi and C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen -H veya C_1-C_6 alkildir.

R^9 bağımsız olarak, -H, halojen, siyano, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, C_2-C_6 alkoksialkil, C_1-C_6 aminoalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_1-C_6 karboksialkil, C_1-C_6alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi veya C_2-C_6 alkoksialkoksidir.

Her R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14} bağımsız olarak -H, halojen veya halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

İsteğe bağlı olarak R^{13} ve R^{14}, bağlandıkları karbon atomu ile birlikte, isteğe bağlı olarak metilin bir veya birkaç örneği ile sübstitüe edilmiş bir siklopropan halkasını oluşturur.

s, 0, 1 veya 2'dir.

x, 0, 1 veya 2'dir.

Geri kalan değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllere (**(IA)** ve **(I)**) yönelik değişkenlerin kümelerinin herhangi birinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede bileşikler Yapısal Formül (**(I)** veya **(IA)**) ile veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile temsil edilir, burada:

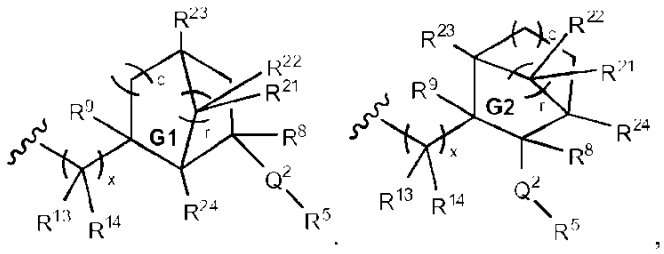
Halka **E**, ayrıca bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_4-C_8 aromatik olmayan karbosikldir.

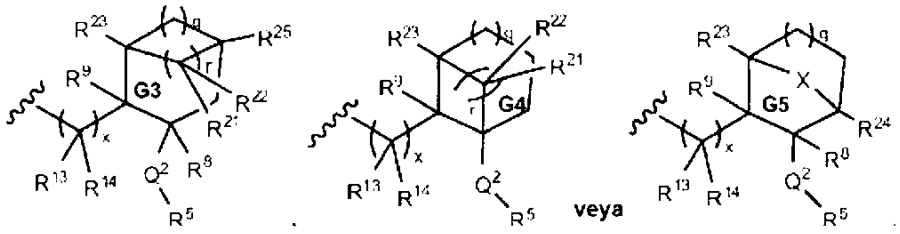
R^9 bağımsız olarak, -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4alkil), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Diğer değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak önceki paragrafta açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede bileşikler, Yapısal Formül (**(IA)** veya **(I)**) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar ile temsil edilir, burada:

R^4 aşağıdaki gibidir:





Halkalardan **G1-G4** her biri bağımsız olarak, isteğe bağlı olarak ayrıca bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü bir halkadır.
Halka **G5**, isteğe bağlı olarak ayrıca bir veya birkaç J^B örneği ile sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü bir halkadır.

X, -O-, -S- veya -NR^9-'dir.

Her R^8 ve R^9 bağımsız olarak, -H, halojen, siyano, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, C_2-C_6 alkoksialkil, C_1-C_6 aminoalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_1-C_6karboksialkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi veya C_2-C_6 alkoksialkoksidir.

Her R^{13} ve R^{14} bağımsız olarak, -H, halojen veya bağımsız olarak halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

İsteğe bağlı olarak R^{13} ve R^{14}, bağlandıkları karbon atomu ile birlikte, bir veya birkaç metil örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir siklopropan halkasını oluşturur.

Her R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} ve R^{25} bağımsız olarak, -H, halojen, -OH, C_1-C_6 alkoksi veya halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir. Spesifik olarak her R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} ve R^{25} bağımsız olarak, -H, halojen, -OH, C_1-C_6 alkoksi veya halojen, siyano,

hidroksi, C_1-C_6 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6 alkil), -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

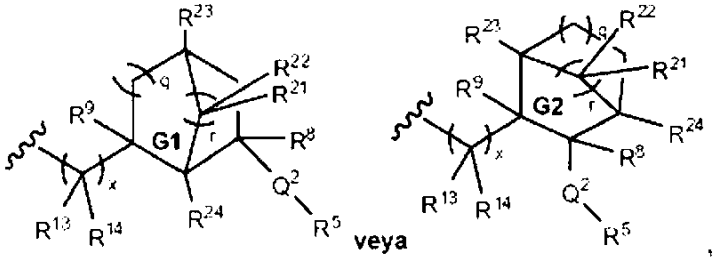
R^9, -H veya halojen, siyano, okso, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

q, 0, 1 veya 2'dir; x, 0, 1 veya 2'dir; ve r, 1 veya 2'dir.

Geri kalan değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllere (**(IA)** ve **(I)**) yönelik değişkenlerin herhangi bir kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede bileşikler, Yapısal Formül (**(IA)** veya **(I)**) ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile temsil edilir, burada:

R^4 aşağıdaki gibidir:



burada halkalardan **G1** ve **G2** her biri ve bağımsız olarak, ayrıca bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilen 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü bir halkadır.

Her R^8 ve R^9 bağımsız olarak, -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4alkil)$_2$'dir.

Her R^{21}, R^{22}, R^{23} ve R^{24}, -H, halojen, -OH veya halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Q^2 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Alternatif olarak Q^2 bağımsız olarak -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -CO_2SO_2-, -$P(O)_2O$- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir. Alternatif olarak Q^2, bağımsız olarak -O- veya -CO_2-'dir.

Bazı düzenlemelerde halkalar **E** ve **G** (**G1-G5** de dahil) isteğe bağlı ve bağımsız olarak ayrıca, bir veya birkaç J^A (karbosikl için) veya J^B (heterosikl için) örneği ile sübstitüe edilir, burada her J^A ve J^B bağımsız olarak, halojen, siyano, okso, -NCO ve Q^1-R^5'ten oluşan gruptan seçilir ve burada:

Q^1 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- veya -(CR^6R^7)p-Y^1-'dir ve Y^1 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2- veya -NRSO_2NR'-'dir,

Alternatif olarak: Q^1 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'-, or -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir ve Y^1 bağımsız olarak -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$- veya -OC(O)NR-'dir.

Bir başka düzenlemede her Q^1 ve Y^1 bağımsız olarak, önceki paragrafta yukarıda açıklanan şekildedir ve:

R^5 bağımsız olarak i) -H; ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6-alifatik grup; iii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; iv) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir fenil grubu; v) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya vi) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-6 üyeli heteroaril halkasıdır; ve

her J^{C1} ve J^{D1} bağımsız olarak, halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ ve $-N(CH_3)SO_{2R}{}^{b}$'den oluşan gruptan seçilir.

Spesifik bazı düzenlemelerde bileşikler Yapısal Formül (**(IA)** veya **(I)**) ile temsil edilir, burada:

R^1, -H'dir.

R^2, -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ veya $-NH_2$'dir. Spesifik olarak R^2, -H veya $-CH_2OH$'dir.

R^3, -H, -F, -Cl, C_{1-4} alkil veya C_{1-4} haloalkidir. Alternatif olarak R^3, -H, -F veya –Cl'dir.

Z^1, -H, -F veya –Cl'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, and $-O(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Z^3, -H veya halojen, siyano, hidroksi ve $-O(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

R^5: i) -H; ii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil grubu; iii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl; iv) isteğe bağlı olarak sübstitüe

edilmiş, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl; v) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil grubu; vi) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-6 üyeli heteroaril halkasıdır veya isteğe bağlı olarak bağlandığı nitrojen atomu ve R ile birlikte 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş aromatik olmayan heterosikli oluşturur; ve

R^5 ile temsil edilen söz konusu alkil grubu, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4alkil)$, $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil), C_1-C_4 alkoksi, $-NRCO(C_1-C_4$ alkil), $-CONR(C_1-C_4$ alkil), $-NRCO_2(C_1-C_4$ alkil), bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl ve bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; ve

Burada R^5 ile temsil edilen söz konusu karbosikl, heterosikl, fenil ve heteroarilden her biri bağımsız ve isteğe bağlı olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1-C_4$ alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alkil), $-OC(O)(C_1-C_4alkil)$, $-C(O)O(C_1-C_4$ alkil) ve $-CO_2H$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Halkalar **E** ve **F** ile temsil edilen bir spiro halkasını veya halkalar **G1-G5** ile temsil edilen köprülü bir halkayı içeren R^4 de dahil geri kalan değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak, öndeki dört düzenlemeden herhangi birinde açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede bileşikler, Yapısal Formüller (**(IA)** veya **(I)**) ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerlerinden her biri ve bağımsız olarak aşağıdaki durumlar haricinde önceki düzenlemede açıklanan şekildedir:

Z^2, -H'dir;

Z^3, -H'dir;

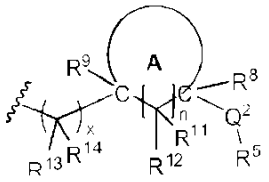
R^5 bağımsız olarak: i) -H veya ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4 alkil), -C(O)O(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl, fenil ve 5-6 üyeli heteroarilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6-alkildir;

burada R^5 ile temsil edilen C_1-C_6-alkil grubunun sübstitüentlerinde refere edilen söz konusu alkil gruplarından her biri bağımsız ve isteğe bağlı olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir ve burada R^5 ile temsil edilen C_1-C_6-alkil grubunun sübstitüentlerinde refere edilen söz konusu karbosikl, fenil, heterosikl ve heteroarilden her biri, bağımsız ve isteğe bağlı olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Bir başka düzenlemede halkalardan **E, G1-G5** her biri bağımsız ve isteğe bağlı olarak, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_6alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6 alkil), -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil) ve -$CO_2R^{b'}$den oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; burada söz konusu alkil gruplarından her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak halkalardan **E, G1-G5** her biri bağımsız ve isteğe bağlı olarak, halojen, siyano, hidroksi, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), C_1-C_4 alkoksi ve halojen, siyano, hidroksi ve -O(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_4 alkilden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Bir başka düzenlemede bileşikler, Yapısal Formül (**(IA)** veya **(I)**) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile temsil edilir, burada:

R^4 aşağıdaki gibidir:



Halka **A**, aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülü karbosikl veya heterosikldir ve halka **A** ve R^8 isteğe bağlı olarak, aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülü bir karbosikli veya heterosikli oluşturur veya halka **A** ve R^9 isteğe bağlı olarak, aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülü bir karbosikli veya heterosikli oluşturur veya halka **A** ve R^{11} isteğe bağlı olarak, aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülü bir karbosikli veya heterosikli oluşturur, burada söz konusu karbosiklden her biri bağımsız ve isteğe bağlı olarak, bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilir ve her karbosikl bağımsız ve isteğe bağlı olarak, bir veya birkaç J^B örneği ile sübstitüe edilir.

R^1, -H'dir.

R^2, -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ veya $-NH_2$'dir. Spesifik olarak R^2, -H veya $-CH_2OH$'dir.

R^3, -H, -F, -Cl, C_{1-4} alkil (örneğin $-CH_3$ veya $-C_2H_5$) veya C_{1-4} haloalkildir (örneğin $-CF_3$). Alternatif olarak R^3, -H, -F veya –Cl'dir.

Z^1, -H, -F veya –Cl'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi ve $-O(C_1-C_4$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Z^3, -H veya halojen, siyano, hidroksi ve $-O(C_1-C_4$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Q^2 bağımsız olarak -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, -$OP(O)(OR^a)O$-, -$P(O)_2O$-, -CO_2SO_2- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Y^1, -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-,-NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, -$OP(O)(OR^a)O$-, -$P(O)_2O$- veya -CO_2SO_2-'dir.

R^5: i) -H; ii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil grubu; iii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl; iv) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl; v) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil grubu; vi) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-6 üyeli heteroaril halkasıdır; veya isteğe bağlı olarak bağlandığı nitrojen atomu ve R ile birlikte, 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş aromatik olmayan bir heterosikli oluşturur; ve

R^5 ile temsil edilen söz konusu alkil grubu, halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -$NH(C_1$-C_4alkil), -$N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, -$OCO(C_1$-C_4 alkil), -$CO(C_1$-C_4 alkil), -CO_2H, -$CO_2(C_1$-C_4 alkil), C_1-C_4 alkoksi, -$NRCO(C_1$-C_4 alkil), -$CONR(C_1$-C_4 alkil), -$NRCO_2(C_1$-C_4 alkil), bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl ve bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

R^5 ile temsil edilen söz konusu karbosikl, heterosikl, fenil ve heteroarilden her biri, bağımsız ve isteğe bağlı olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, -$O(C_1$-C_4 alkil), -NH_2, -$NH(C_1$-C_4 alkil), -$N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, -$C(O)(C_1$-C_4 alkil), -$OC(O)(C_1$-C_4 alkil), -$C(O)O(C_1$-C_4 alkil) ve -CO_2H'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -$NH(C_1$-C_4 alkil), -$N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, -$OCO(C_1$-C_4 alkil), -$CO(C_1$-C_4 alkil), -CO_2H, -$CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Her R^9 ve R^9 bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4alkil)$_2$'dir.

Her R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14} bağımsız olarak -H, halojen veya halojen, hidroksi ve C_1-C_6 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Her J^A ve J^B bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_6 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6 alkil), -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil) ve -$CO_2R^{b'}$den oluşan gruptan seçilir; burada söz konusu alkil gruplarından her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

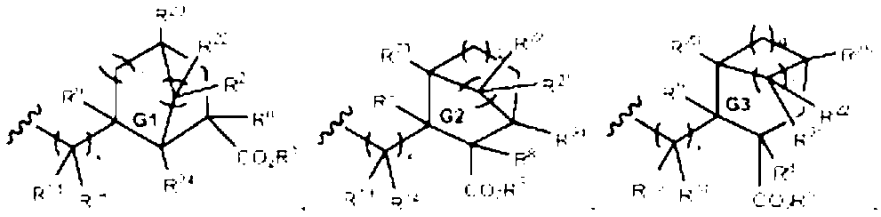
n, 0 veya 1'dir.

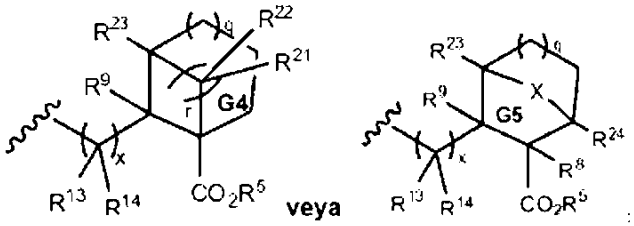
x, 0 veya 1'dir.

Geri kalan değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllere (**(IA)** ve **(I)**) yönelik değişkenlerin herhangi bir kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede bileşikler, Yapısal Formül (**(IA)** veya **(I)**) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile temsil edilir, burada:

R^4 aşağıdaki gibidir:





Halkalardan **G1-G4** her biri, ayrıca isteğe bağlı olarak bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilen 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü bir karbosikldir ve halka **G5**, ayrıca isteğe bağlı olarak bir veya birkaç J^B örneği ile sübstitüe edilen 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü bir heterosikldir.

X, -O-, -S-, or -NR^g-'dir.

Her R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} ve R^{25} bağımsız olarak, -H, halojen, -OH, C_1-C_6 alkoksi veya halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_6 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6 alkil), -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

R^g, -H veya halojen, siyano, okso, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi, and C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

q, 0, 1 veya 2'dir.

r, 1 veya 2'dir.

Geri kalan değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak, önceki paragrafta yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede bileşikler, Yapısal Formül (**(IA)** veya **(I)**) veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile temsil edilir, burada değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak, aşağıda açıklananlar hariç önceki paragrafta yukarıda açıklanan şekildedir:

R^1, -H'dir.

R^2, -H'dir.

R^3, -H, -F, -Cl, C_{1-4} alkil veya C_{1-4} haloalkildir. Alternatif olarak R^3, -H, -F veya –Cl'dir.

Z^1, -H, -F veya –Cl'dir.

Z^2, -H'dir.

Z^3, -H'dir.

X, -O-'dur.

R^5, -H, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir.

Her R^8 bağımsız olarak, -H, halojen, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil veya -O(C_1-C_4alkil)'dir.

Her R^9, R^{13} ve R^{14} bağımsız olarak -H veya C_1-C_4 alkildir.

Her R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} ve R^{25} bağımsız olarak, -H, halojen, -OH, C_1-C_6 alkoksi veya halojen, hidroksi, C_1-C_6 alkil ve -O(C_1-C_6 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir. Spesifik olarak her R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} ve R^{25} bağımsız olarak, -H, C_{1-6} alkil veya C_{1-6} haloalkildir.

Her halka **G1-G5** bağımsız ve isteğe bağlı olarak halojen, siyano, hidroksi, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), halojen, hidroksi ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe

edilmiş C_1-C_4 alkilden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Bir diğer düzenlemede bileşikler, Yapısal Formüllerden **I-V** (buradan sonra Yapısal Formüllere **I-IV** referans, Yapısal Formülleri **I, IA, II, III, IV, V** ve **VI** içerir) ve **XI(A)-XIV** (buradan sonra Yapısal Formüllere **XI(A)-XIV** referans, Yapısal Formülleri **XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII** ve **XIV** içerir) herhangi biri ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, R^3'ün, metil veya etil gibi C_{1-6} alkil olması haricinde herhangi bir düzenlemede yukarıda açıklanan gibidir.

Bir başka düzenlemede bileşikler, Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi biri ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, x'in 0 olması haricinde yukarıda açıklanan herhangi bir düaenlemde yukarıda açıklanan şekildedir.

Başka bir düzenlemede bileşikler, Yapısal Formüllerden **I, IA, II, VI, XI(A)** ve **XI(B)** herhangi biri ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, halkanın **A** köprülü olması haricinde yukarıda açıklanan herhangi bir düzenlemede yukarıda açıklanan şekildedir.

Başka bir düzenlemede bileşikler, Yapısal Formüllerden **I, IA, II, VI, XI(A)** ve **XI(B)** herhangi biri ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, Q^2'nin bağımsız olarak -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -NRSO_2NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2O$-, -CO_2SO_2- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1- olması; veya alternatif olarak, Q^2'nin bağımsız olarak -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -NRSO_2NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2O$-, -CO_2SO_2- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1- olması haricinde yukarıda açıklanan herhangi bir düzenlemede yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede bileşikler, Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi biri ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, yukarıda açıklanan herhangi bir düzenlemede yukarıda açıklanan şekildedir, bunun koşulu Q^2, -O- veya -NR- olduğunda halkanın **A** ayrıca H haricindeki J^A ile sübstitüe edilmesidir ve Q^3'ün -C(O)- olması halinde R^5'in, sübstitüe C_1-C_6 alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe

edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubu olmasıdır. Spesifik bir düzenlemede Q^2, -O- veya -NR- olduğunda halka **A** ayrıca, $-Q^2R^{5'}$e göre geminal pozisyonda -H haricindeki J^A ile sübstitüe edilir.

Bir başka düzenlemede mevcut tarifname, yukarıda açıklanan kullanımlardan herhangi birine yönelik olarak Şekil 3, 4, 5, 6, 7 ve 8'de gösterilen bileşiklerden seçilen herhangi bir bileşiğin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kullanımına yönlendirilir.

Bazı düzenlemelerde bileşikler, Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi biri ile temsil edilir ve her değişken bağımsız olarak, Şekiller 1-8'deki bileşiklerde gösterilen gibidir.

Bir başka düzenlemede mevcut tarifname, R^3, -Cl olduğunda, Z^1, -F olduğunda ve Z^2, -H olduğunda $R^{4'}$ün 2-NH_2-siklohekzil olmaması koşuluyla yukarıda açıklanan kullanımlardan herhangi biri için yukarıda açıklanan Yapısal Formüllere **I-V** ve **XI(A)-XIV** yönelik değişkenlerin çeşitli kümeleri de dahil düzenlemelerden herhangi birinde açıklanan bir bileşiğin veya farmasötik olarak kabul bir tuzunun kullanımına yönlendirilir.

Bir başka düzenlemede burada açıklanan bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, biyolojik bir numunede (örneğin enfekte bir hücre kültürü) veya insanlarda (örneğin bir hastada akciğer viral titre) viral titreyi azaltmak amacıyla kullanılabilir.

Burada kullanıldığı üzere "influenza virüsü aracılı durum", "influenza enfeksiyonu" veya "İnfluenza" terimleri, bir influenza virüsü ile enfeksiyonun neden olduğu hastalığı ifade etmek üzere birbirinin yerine kullanılır.

İnfluenza, influenza virüslerinin neden olduğu kuşları ve memelileri etkileyen enfeksiyöz bir hastalıktır. İnfluenza virüsleri, İnfluenzavirüs A, İnfluenzavirüs B, İnfluenzavirüs C, Isavirüs ve Togotovirüs olmak üzere beş cinsi içeren Ortomiksovirüsler ailesinin RNA virüsleridir. İnfluenzavirüs A cinsi, bu virüslere karşı antikor yanıtına dayalı olarak farklı

serotiplere ayrılabilen influenza A virüsü olmak üzere bir türe sahiptir: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 ve H10N7. İnfluenzavirüs B cinsi, influenza B virüsü olmak üzere bir türe sahiptir. İnfluenza B, neredeyse sadece insanları enfekte eder ve influenza A'dan daha az yaygındır. İnfluenzavirüs C cinsi, insanları ve domuzları enfekte eden ve ciddi hastalık ve yerel epidemiklere neden olabilen İnfluenzavirüs C virüsü olmak üzere bir türe sahiptir. Ancak İnfluenzavirüs C, diğer türlerden daha az yaygındır ve genellikle çocuklarda orta dereceli hastalığa neden olur.

Bazı düzenlemelerde influenza veya influenza virüsleri, İnfluenzavirüs A veya B ile ilişkilidir. Bazı düzenlemelerde influenza veya influenza virüsleri, İnfluenzavirüs A ile ilişkilidir. Buluşun spesifik bazı düzenlemelerinde İnfluenzavirüs A, H1N1, H2N2, H3N2 veya H5N1'dir.

İnsanlarda yaygın influenza semptomları, üşüme, ateş, farenjit, kas ağrıları, şiddetli baş ağrısı, öksürük, halsizlik ve genel huzursuzluktur. Daha ciddi durumlarda influenza, özellikle genç çocuklarda ve yaşlılarda ölümcül olabilen zatürreye neden olur. Genellikle soğuk algınlığı ile karıştırılmasına rağmen influenza, çok daha ağır bir hastalıktır ve virüsün farklı bir türünden kaynaklanır. İnfluenza, özellikle çocuklarda kusma ve bulantı oluşturabilir ancak bu semptomlar daha çok, bazen "mide gribi" veya "24 saatlik grip" olarak adlandırılan ilgisiz gastroenteritin karakteristiğidir.

İnfluenza semptomları, enfeksiyondan bir ila iki gün sonra aniden başlayabilir. İlk semptomlar üşüme veya üşüme hissidir, ancak ateş de enfeksiyonun erken döneminde yaygındır, vücut sıcaklıkları 38-39°C (yaklaşık 100-103°F) arasındadır. Çoğu hasta, vücutlarında, sırtlarında ve bacaklarında daha kötü olan sızı ve ağrılar ile birlikte yatağa bağlı kalacak kadar hastadır. http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza - cite_note-Merck-0#cite note-Merck-0. İnfluenza semptomları, özellikle eklemler ve boğazda olmak üzere vücut ağrıları, aşırı soğukluk ve ateş, yorgunluk, baş ağrısı, irite olmuş sulanan gözler, kızarmış gözler, cilt (özellikle yüz), ağız, boğaz ve burun, karın ağrısını (çocuklarda influenza B ile) içerir. İnfluenza semptomları, spesifik değildir, birçok patojen ile örtüşür ("influenza benzeri hastalık"). Teşhisi doğrulamak amacıyla genellikle laboratuvar verisine gerek duyulur.

"Hastalık", "bozukluk" ve "durum" terimleri, burada influenza virüsü aracılı tıbbi veya patolojik bir duruma refere etmek amacıyla birbirinin yerine kullanılabilir.

Burada kullanıldığı üzere "özne" ve "hasta" terimleri birbirinin yerine kullanılır. "Özne" ve "hasta" terimleri, bir hayvana (örneğin tavuk, bıldırcın veya hindi gibi bir kuş veya bir memeli), spesifik olarak primat olmayan (örneğin inek, domuz, at, koyun, tavşan, kobay, sıçan, kedi, köpek ve fare) ve primat (örneğin maymun, şempanze ve insan) da dahil bir "memeliye" ve daha spesifik olarak bir insana refere eder. Bir düzenlemede özne, çiftlik hayvanı (örneğin at, inek, domuz veya koyun) veya evcil hayvan (örneğin köpek, kobay veya tavşan) gibi insan dışı bir hayvandır. Tercih edilen bir düzenlemede özne, bir "insandır".

Burada kullanıldığı üzere "biyolojik numune" terimi, sınırlama olmaksızın, hücre kültürleri ve ekstraktları; bir memeliden elde edilmiş biyopsi ile alınmış materyal veya ekstraktları, lan, tükürük, idrar, dışkı, semen, göz yaşı veya diğer vücut sıvıları veya ekstraktlarını içerir.

Burada kullanıldığı üzere "enfeksiyon çokluğu" veya "MOI", enfeksiyöz ajanların (örneğin faj veya virüs) enfeksiyon hedeflerine (örneğin hücre) olan oranıdır. Örneğin enfeksiyöz virüs partikülleri ile inoküle edilen hücrelerin bir grubuna refere edilirken enfeksiyon çokluğu veya MOI, bir gözde biriktirilen enfeksiyöz virüs partikülleri sayısının bu gözde bulunan hedef hücrelerin sayısına bölünmesi ile tanımlanan orandır.

Burada kullanıldığı üzere "influenza virüslerinin replikasyonunun inhibisyonu" terimi, virüs replikasyonu miktarının azaltılmasını (örneğin en az %10 kadar azalma) ve virüs replikasyonunun tam olarak durdurulmasını (örneğin virüs replikasyonu miktarında %100 azalma) içerir. Bazı düzenlemelerde influenza virüslerinin replikasyonu, en az %50, en az %65, en az %75, en az %85, en az %90 veya en az %95 inhibe edilir.

İnfluenza virüs replikasyonu, teknikte bilinen uygun herhangi bir yöntem ile ölçülebilir. Örneğin biyolojik bir numunedeki (örneğin enfekte hücre kültürü) veya insanlardaki (örneğin bir hastadaki akciğer viral titre) influenza viral titresi ölçülebilir. Daha spesifik olarak hücre temelli analizler için hücrelerin in vitro kültürlendiği her durumda virüs, bir test ajanı varlığında veya yokluğunda kültüre eklenir ve uygun bir zaman süresi

sonrasında virüse bağımlı son nokta değerlendirilir. Tipik analizler için Madin-Darby köpek böbrek hücreleri (MDCK) ve standart doku kültürü adapteli influenza suşu A/Puerto Rico/8/34 kullanılabilir. buluşta kullanılabilen hücre analizinin birinci türü, virüs enfeksiyonunun hücre kaynaklarının tüketilmesine ve son olarak hücrenin lizisine neden olduğu sitopatik etki (CPE) olarak adlandırılan bir proses olan enfekte hedef hücrelerin ölümüne dayanır. Hücre analizinin birinci türünde mikro titre plakanın gözlerindeki hücrelerin düşük bir fraksiyonu enfekte edilir (tipik olarak 1/10 ila 1/1000), virüsün, 48-72 saat boyunca birkaç replikasyon döngüsü geçirmesine olanak sağlanır, akabinde hücre ölümü miktarı, enfekte olmayan kontrollere göre hücresel ATP içeriğindeki düşüş kullanılarak ölçülür. Buluşta kullanılabilen hücre analizinin ikinci türü, enfekte hücrelerdeki virüs spesifik RNA moleküllerinin çoğalmasına dayanır, RNA seviyeleri, dallanmış zincirli DNA melezleme yöntemi (bDNA) kullanılarak direkt olarak ölçülür. Hücre analizinin ikinci türünde az sayıda hücre başlangıçta mikro titre plakanın gözlerinde enfekte edilir, virüsün, enfekte hücrelerde replike olması ve hücrelerin ek döngülerine yayılması sağlanır, akabinde hücreler parçalanır ve viral RNA içeriği ölçülür. Bu analiz, tüm hedef hücreler halen canlı iken erken dönemde, genellikle 18-36 saat sonra durdurulur. Viral RNA, bir analiz plakasının gözlerine sabitlenmiş spesifik oligonükleotid problarına melezlenme, akabinde raportör bir enzime bağlı ek problar ile melezleme yoluyla sinyal amplifikasyonu aracılığıyla ölçülür.

Burada kullanıldığı üzere "viral titre (veya titre)", virüs konsantrasyonunun bir ölçüsüdür. Titre testi, doğal olarak sadece pozitif veya negatif olarak değerlendirme yapan analitik bir prosedürden yaklaşık nicel bilgileri elde etmek üzere seri dilüzyonu kullanabilir. Titre, pozitif okuma veren en yüksek dilüzyon faktörüne karşılık gelir; örneğin ilk 8 seri iki kat dilüzyonlardaki pozitif okumalar, 1:256 olan bir titreye dönüştürülür. Spesifik bir örnek, viral titredir. Titreyi belirlemek amacıyla 10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3},...,10^{-8} gibi birkaç dilüzyon hazırlanacaktır. Hücreleri halen enfekte eden virüsün en düşük konsantrasyonu, viral titredir.

Burada kullanıldığı üzere "tedavi etmek", "tedavi" ve "tedavi etme" terimleri, terapötik ve profilaktik tedavilere refere eder. Örneğin terapötik tedaviler, bir veya birkaç terapinin (örneğin buluşun bir bileşiği veya bileşimi gibi bir veya birkaç terapötik ajan) uygulanmasından kaynaklanan, influenza virüsleri aracılı durumların ilerlemesinin, şiddetinin ve/veya süresinin azaltılması veya düzeltilmesini veya influenza virüsleri aracılı durumların bir veya birkaç semptomunun (spesifik olarak bir veya birkaç fark

edilebilir semptom) düzeltilmesini içerir. Spesifik düzenlemelerde terapötik tedavi, influenza virüsü aracılı bir durumun ölçülebilir en az bir fiziksel parametresinin düzeltilmesini içerir. Diğer düzenlemelerde terapötik tedavi, influenza virüsü aracılı bir durumun ilerlemesinin fiziksel olarak örneğin fark edilebilir semptomun stabilizasyonu ile, fizyolojik olarak örneğin fiziksel bir parametrenin stabilizasyonu ile veya her iki yolla inhibisyonunu içerir. Diğer düzenlemelerde terapötik tedavi, influenza virüsleri aracılı enfeksiyonların azaltılmasını veya stabilizasyonunu içerir. Antiviral ilaçlar, semptomların şiddetini azaltmak ve hasta oldukları gün sayısını azaltmak üzere halihazırda influenza olan kişileri tedavi etmek amacıyla topluluk ortamında kullanılabilir.

"Kemoterapi" terimi, bir bozukluk veya hastalığın tedavi edilmesine yönelik olarak ilaçların örneğin küçük moleküllü ilaçların ("aşılar" yerine) kullanımına refere eder. Burada kullanıldığı üzere "profilaksi" veya "profilaktik kullanım" ve "profilaktik tedavi" terimleri, amacının bir hastalığı tedavi etmek veya iyileştirmek yerine önlemek olduğu herhangi bir tıbbi veya halk sağılığı prosedürüne refere eder. Burada kullanıldığı üzere "önlemek", "önleme" ve "önleyen" terimleri, belirli bir durumu edinme veya geliştirme riskinin azaltılmasına veya hasta olmayan ancak hastalıklı insanın yanında bulunmuş olan veya bulunabilen bir öznede söz konusu durumun nüksünün azaltılmasına veya inhibisyonuna refere eder. "Kemoprofilaksi" terimi, bir bozukluk veya hastalığın önlenmesine yönelik olarak ilaçların örneğin küçük moleküllü ilaçların ("aşılar" yerine) kullanımına refere eder.

Burada kullanıldığı üzere profilaktik kullanım, bir salgının saptandığı durumlarda ciddi influenza komplikasyonları riski yüksek olan birçok kişinin birbiri ile yakın temas halinde yaşadığı yerlerde (örneğin hastane koğuşu, çocuk bakım merkezi, hapishane, bakım evi, vb. gibi) enfeksiyonun bulaşmasını veya yayılmasını önlemeye yönelik kullanımı içerir. Aynı zamanda influenzadan korunması gerekli olan ancak aşılama (örneğin, zayıf immün sistem nedeniyle) sonrasında koruma sağlamayan veya aşının bunlar için kullanılamaz olduğu durumda veya bunların yan etkiler nedeniyle aşıyı alamaması durumunda popülasyonlar arasındaki kullanımı içerir. Aynı zamanda bu süre zarfında aşının halen etkisiz olması nedeniyle aşılama sonrasındaki iki hafta boyunca gerçekleştirilen kullanımı içerir. Profilaktik kullanım aynı zamanda, influenza ile enfekte olma ve bunu, kendisi ile yakın temasta olan yüksek riskli bir kişiye (örneğin, sağlık çalışanları, bakım evi çalışanları, vb. gibi) geçirme ihtimalini azaltmak amacıyla

influenza ile hasta olmayan veya komplikasyonlar için yüksek risk taşımadığı kabul edilen bir kişinin tedavi edilmesini içerebilir.

US CDC'ye göre bir influenza "salgını", analiz edilen popülasyondaki herhangi bir öznenin influenza yönünden pozitif olması durumunda veya normal arka plan oranına göre birbirine yakın temas halinde olan (örneğin destekli yaşam tesisinin aynı bölgesinde, aynı evde, vb. gibi) kişilerin bir grubunda 48 ila 72 saatlik bir periyot içinde görülen akut ateşli solunum yolu hastalığının (AFRI) ani artışı olarak tanımlanır. Herhangi bir test yöntemi ile doğrulanan bir influenza salgın olarak kabul edilir.

Bir "küme", biribiri ile yakın temas halinde olan (örneğin destekli yaşam tesisinin aynı bölgesinde, aynı evde, vb. gibi) kişilerin bir grubunda 48 ila 72 saatlik bir periyot içinde görülen AFRI'nın üç veya daha fazla vakasının bir grubu olarak tanımlanır.
Burada kullanıldığı üzere "indeks olgu", "primer olgu" veya "sıfırıncı hasta", epidemiyolojik bir araştırmanın popülasyon örneklemindeki ilk hastadır. Genelde epidemiyolojik araştırmalarda bu tür hastalara refere etmek üzere kullanıldığında bu terim büyük harfle yazılmaz. Bu terimin, spesifik araştırma ile ilgili bir raporda kişinin adı yerine spesifik bir kişiye refere etmek amacıyla kullanılması durumunda terim, Sıfırıncı Hasta olarak büyük harfle yazılır. Bilim insanları genelde hastalığın ne şekilde yayıldığını ve salgınlar arasında hastalığı tutan rezervuarı belirlemek üzere indeks olgu için araştırma yapar. İndeks olgunun, bir salgının varlığını gösteren ilk hasta olduğu bilinmelidir. Daha önceki olgular bulunabilir ve primer, sekonder, tersiyer vb. şekilde etiketlenir.

Bir düzenlemede burada açıklanan bileşikler, bir influenza virüsü ile enfeksiyondan kaynaklanan komplikasyonlara karşı yatkınlığı olan bir hasta, spesifik olarak bir insan için önleyici veya "engelleyici" bir önlem olarak kullanıma yöneliktir. Örneğin engelleyici kullanım, "engelleyici olarak" ve benzerinde olduğu gibi burada kullanılan "engelleyici" terimi, enfeksiyonun topluluk veya popülasyon grubunun geri kalanında yayılmasını önlemek üzere "indeks olgunun" veya bir "salgının" doğrulandığı durumlardaki profilaktik kullanımdır.

Bir başka düzenlemede burada açıklanan bileşikler, enfeksiyonun yayılmasını önlemek üzere spesifik olarak insanlar olmak üzere bir topluluk veya popülasyon grubunun üyeleri için "engelleyici" bir önlem olarak kullanılma yöneliktir.

Burada kullanıldığı üzere "etkili bir miktar", istenen biyolojik yanıtı ortaya çıkarmaya yeterli bir miktara refere eder. Mevcut buluşta istenen biyolojik yanıt, influenza virüsünün replikasyonunun inhibe edilmesi, influenza virüslerinin miktarının azaltılması veya influenza virüsü enfeksiyonunun şiddetini, süresini, ilerlemesini veya başlangıcının azaltılması veya düzeltilmesi, influenza virüsü enfeksiyonunun ilerlemesinin önlenmesi, influenza virüsü enfeksiyonu ile ilişkili bir semptomun nüksünün, gelişmesinin, başlangıcının veya ilerlemesinin önlenmesi veya influenza enfeksiyonlarına karşı kullanılan bir başka terapinin profilaktik veya terapötik etkilerinin pekiştirilmesi veya geliştirilmesidir. Bir özneye uygulanacak bileşiğin kesin miktarı, uygulama yolu, enfeksiyon türü ve şiddeti ve genel sağlık, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve ilaçlara tolerans gibi öznenin karakteristiklerine bağlı olacaktır. Uzman kişi, bu ve diğer faktörlere bağlı olarak uygun dozajları belirleyebilecektir. Diğer anti viral ajanlar ile birlikte uygulandığında, örneğin bir anti-influenza ilacı ile birlikte uygulandığında ikinci ajanın "etkili miktarı", kullanılan ilacın türüne bağlı olacaktır. Onaylanmış ajanlara uygun dozajlar bilinir ve öznenin durumu, tedavi edilen durumun türü ve burada açıklanan kullanılan bileşiğin miktarına göre uzman kişi tarafından ayarlanabilir. Miktarın açık olarak belirtilmediği durumlarda etkili bir miktar varsayılmalıdır. Örneğin, Örneğin burada açıklanan bileşikler, bir özneye terapötik veya profilaktik tedaviye yönelik olarak yaklaşık 0.01 ila 100 mg/kg vücut ağırlığı/gün arasında olan bir dozaj aralığında uygulanabilir.

Genel olarak dozaj rejimleri, tedavi edilen bozukluk ve bozukluğun şiddeti; kullanılan spesifik bileşiğin aktivitesi; kullanılan spesifik bileşim; hastanın yaşı, vücut ağırlığı, genel sağlığı, cinsiyeti ve diyeti; kullanılan spesifik bileşiğin uygulama zamanı, uygulama yolu ve atılım oranı; öznenin renal ve hepatik fonksiyonu; kullanılan belirli bileşik veya tuzu, tedavi süresi; kullanılan spesifik bileşik ile kombinasyon halinde veya aynı anda kullanılan ilaçlar ve tıbbi teknikte iyi bilinen benzer faktörler de dahil çeşitli faktörlere göre seçilebilir. Uzman kişi, hastalığı tedavi etmek, önlemek, inhibe etmek (tamamen veya kısmen) veya ilerlemesini durdurmak için gerekli olan burada açıklanan bileşiklerin etkili miktarını kolaylıkla belirleyebilir ve reçete edebilir.

Burada açıklanan bileşiklerin dozajları, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 100 mg/kg vücut ağırlığı/gün, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 50 mg/kg vücut ağırlığı/gün, yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 50 mg/kg vücut ağırlığı/gün veya yaklaşık 1 ila yaklaşık 25 mg/kg vücut

ağırlığı/gün arasında değişebilir. Günlük toplam miktarın, tek bir dozda uygulanabildiği veya günde iki kez (örneğin 12 saatte bir), günde üç kez (örneğin 8 saatte bir) veya günde dört kez (örneğin 6 saatte bir) gibi çoklu doz halinde uygulanabildiği anlaşılır.

Terapötik tedaviye yönelik olarak burada açıklanan bileşikler, bir hastaya, semptomların (örneğin, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, öksürük, ağrı, yorgunluk, baş ağrıları ve üşüme/terleme) başlamasından sonra örneğin 48 saat (veya 40 saat içinde veya 2 günden az veya 1.5 günden az sürede veya 24 saat içinde) içinde uygulanabilir. Terapötik tedavi örneğin 5 gün, 7 gün, 10 gün, 14 gün ve benzeri olmak üzere uygun olan bir süre boyunca devam edebilir. Bir toplum salgını esnasında profilaktik tedavi için burada açıklanan bileşikler bir hastaya, indeks olguda semptomların başlamasından sonra 2 gün içinde uygulanabilir ve örneğin 7 gün, 10 gün, 14 gün, 20 gün, 28 gün, 35 gün, 42 gün ve benzeri olmak üzere uygun olan herhangi bir süre boyunca devam ettirilebilir.

Çeşitli uygulama yöntemi türleri kullanılabilir ve aşağıda "Uygulama Yöntemleri" başlıklı bölümde detaylı olarak açıklanır.

Kombinasyon Terapisi

Etkili bir miktar, Yapısal Formüllerden I-V (örneğin Yapısal Formüller **I, IA, II, III, IV** ve **V)** ve **XI(A)-XIV** (örneğin Yapısal Formüller **XIA, XIB**, **XIIA, XIIB**, **XIII** ve **XIV**) herhangi birinin bir bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatının (örneğin hidratı) tek başına veya uygun ek terapötik bir ajan, örneğin antiviral bir ajan veya bir aşı ile kombinasyon halinde kullanılması yoluyla elde edilebilir. "Kombinasyon terapisi" kullanıldığında etkili bir miktar, birinci miktarda Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatı (örneğin hidratı) ve ikinci miktarda uygun ek terapötik ajanın (örneğin antiviral ajan veya aşı) kullanılması ile elde edilebilir.

Bir başka düzenlemede Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bileşiği ve ek terapötik ajan, etkili miktarda (yani, her biri, tek başına uygulanması halinde terapötik olarak etkili olacak bir miktarda) uygulanır. Bir başka düzenlemede Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bileşiği ve ek terapötik ajan, tek başına terapötik bir etki sağlamayan (subterapötik doz) bir miktarda uygulanır. Başka bir

düzenlemede Yapısal Formüllerden **V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bileşiği, etkili bir miktarda uygulanırken ek terapötik ajan, subterapötik dozda uygulanır. Bir başka düzenlemede Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bileşiği, subterapötik dozda uygulanabilirken ek terapötik ajan örneğin, uygun bir kanser terapötik ajanı etkili bir miktarda uygulanır.

Burada kullanıldığı üzere "kombinasyon halinde" veya "birlikte uygulama" terimleri, birden fazla terapinin (örneğin bir veya birkaç profilaktik ve/veya terapötik ajan) kullanımına refere etmek üzere birbirinin yerine kullanılabilir. Terimlerin kullanımı, terapilerin (örneğin profilaktik ve/veya terapötik ajanlar) bir özneye uygulandığı sırayı sınırlandırmaz.

Birlikte uygulama, birlikte uygulama bileşiklerinin birinci ve ikinci miktarlarının esas olarak eş zamanlı olarak, örneğin tek bir farmasötik bileşimde örneğin birinci ve ikinci miktarların sabit oranına sahip kapsül veya tablette veya her birine yönelik birçok ayrı kapsül veya tablette uygulanmasını kapsar. Ayrıca bu tür bir birlikte uygulama, her bileşiğin herhangi bir sırada sıralı bir şekilde kullanımını kapsar.

Bir düzenlemede mevcut buluş, biyolojik numunelerde veya hastalarda Grip virüslerinin replikasyonunun inhibe edilmesine veya Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bileşiklerini veya farmasötik bileşimlerini kullanan hastalarda İnfluenza virüsü enfeksiyonlarının tedavi edilmesine veya önlenmesine yönelik kombinasyon terapisinde kullanıma yönelik olan burada açıklanan bileşikler ve bileşimler ile ilgilidir. Buna bağlı olarak burada açıklanan farmasötik bileşimler aynı zamanda, anti-influenza virüsü aktivitesi sergileyen antiviral bir bileşik ile kombinasyon halinde burada açıklanan Grip virüsü replikasyonu inhibitörünü içerenleri içerir.

Burada açıklanan bileşikler ve bileşimler aynı zamanda kombinasyon kemoterapisinde kullanıma yönelik olabilir. Bu, Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bir bileşiğini veya bileşimini veya bir Grip aşısı ile aşılama ve bir başka antiviral ajan ile burada açıklanan bir bileşik veya bileşimin bir kombinasyonunu içerebilir.

Birlikte uygulama, Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bir bileşiğinin birinci miktarının ve ek terapötik ajanın ikinci miktarının ayrı uygulanmasını içerdiğinde bileşikler, istenen terapötik etkiye sahip olmak üzere zaman olarak yeteri kadar yakın

bir şekilde uygulanır. Örneğin istenen terapötik etki ile sonuçlanabilen her uygulama arasındaki zaman periyodu, dakika ila saatler arasında olabilir ve güç, çözünürlük, biyoyararlanım, plazma yarılanma ömrü ve kinetik profil gibi her bileşiğin özellikleri göz önünde bulundurularak belirlenebilir. Örneğin Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bir bileşiği ve ikinci terapötik ajan, birbirinden sonra yaklaşık 24 saat içinde, birbirinden sonra yaklaşık 16 saat içinde, birbirinden sonra yaklaşık 8 saat içinde, birbirinden sonra yaklaşık 4 saat içinde, birbirinden sonra yaklaşık 1 saat içinde veya birbirinden sonra yaklaşık 30 dakika içinde herhangi bir sırada uygulanabilir.

Daha spesifik olarak birinci terapi (örneğin buluşun bileşiği gibi profilaktik veya terapötik bir ajan), bir özneye ikinci terapinin (örneğin anti-kanser ajanı gibi profilaktik veya terapötik bir ajan) uygulanması öncesinde (örneğin, 5 dakika, 15 dakika, 30 dakika, 45 dakika, 1 saat, 2 saat, 4 saat, 6 saat, 12 saat, 24 saat, 48 saat, 72 saat, 96 saat, 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 8 hafta veya 12 hafta önce), bununla birlikte veya sonrasında (örneğin, 5 dakika, 15 dakika, 30 dakika, 45 dakika, 1 saat, 2 saat, 4 saat, 6 saat, 12 saat, 24 saat, 48 saat, 72 saat, 96 saat, 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 8 hafta veya 12 hafta sonra) uygulanabilir.

Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bir bileşiğinin birinci miktarının ve ek terapötik ajanın ikinci miktarının birlikte uygulanmasına ilişkin yöntemin, pekiştirilmiş veya sinerjik terapötik bir etki ile sonuçlanabildiği anlaşılır, burada kombine etki, Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bir bileşiğinin birinci miktarının ve ek terapötik ajanın ikinci miktarının ayrı uygulanmasından kaynaklanacak aditif etkiden daha fazladır.

Burada kullanıldığı üzere "sinerjik" terimi, burada açıklanan bir bileşiğin ve terapilerin aditif etkilerinden daha etkili olan bir başka terapinin (örneğin profilaktik veya terapötik bir ajan) kombinasyonuna refere eder. Terapilerin bir kombinasyonunun (örneğin profilaktik veya terapötik ajanların bir kombinasyonu) sinerjik etkisi, terapilerden bir veya birkaçının daha düşük dozlarının kullanılmasına ve/veya söz konusu terapilerin bir özneye daha az sıklıkta uygulanmasına izin verebilir. Bir terapinin (örneğin profilaktik veya terapötik bir ajan) daha düşük dozlarını kullanma ve/veya söz konusu terapiyi daha az sıklıkta uygulama kapasitesi, bir bozukluğun önlenmesi, yönetimi veya tedavisinde söz konusu terapinin etkinliği azaltılmadan söz konusu terapinin bir özneye uygulaması ile ilişkili toksisiteyi azaltabilir. Ayrıca sinerjik bir etki, bir bozukluğun

önlenmesi, yönetimi veya tedavisinde ajanların gelişmiş etkinliği ile sonuçlanabilir. Son olarak terapilerin bir kombinasyonunun (örneğin profilaktik veya terapötik ajanların bir kombinasyonu) sinerjik etkisi, terapinin tek başına kullanılması ile ilişkili advers veya istenmeyen yan etkileri engelleyebilir veya azaltabilir.

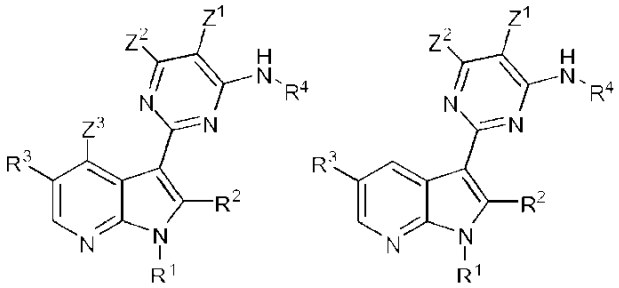
Yapısal Formüllerden **I-V** ve **XI(A)-XIV** herhangi birinin bileşiklerinin kullanıldığı kombinasyon terapisinin, bir Grip aşısı ile kombinasyon halinde olması durumunda her iki terapötik ajan, her uygulama arasındaki zaman periyodu daha uzun (örneğin günler, haftalar veya aylar) olacak şekilde uygulanabilir.

Sinerjik etki varlığı, ilaç etkileşiminin değerlendirilmesine uygun yöntemler kullanılarak belirlenebilir. Uygun yöntemler örneğin, Sigmoid-Emaks denklemi (Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), Loewe aditiflik denklemi (Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) ve medyan etki denklemini (Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)) içerir. Yukarıda refere edilen her denklem, ilaç kombinasyonunun etkilerinin değerlendirilmesine yardım etmek üzere ilgili bir grafiği oluşturmak amacıyla deney verileri ile uygulanabilir. Yukarıda refere edilen denklemler ile ilişkili ilgili grafikler sırasıyla, konsantrasyon-etki eğrisi, izobologram eğrisi ve kombinasyon indeks eğrisidir.

Burada açıklanan bir bileşik ile birlikte uygulanabilen spesifik örnekler, oseltamivir (Tamiflu®) ve Zanamivir (Rlenza®) gibi nöraminidaz inhibitörleri, amantadin (Symmetrel®) ve rimantadin (Flumadine®) gibi viral iyon kanalı (M2 proteini) blokörleri ve Japonya Toyama Chemical tarafından geliştirilmekte olan T-705 de dahil WO 2003/015798'de açıklanan antiviral ilaçları içerir. (Aynı zamanda bakınız Ruruta et al., Antiviral Reasearch, 82: 95-102 (2009), "T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections."). Bazı düzenlemelerde burada açıklanan bileşikler, klasik bir influenza aşısı ile birlikte uygulanabilir.

Buluş Bileşikleri

Tarifnamenin bir başka açısı genel olarak bileşikler ile ilgilidir. Bir düzenlemede tarifname genel olarak, Yapısal Formül (**(IA)** veya **(I)**) ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile ilgilidir:

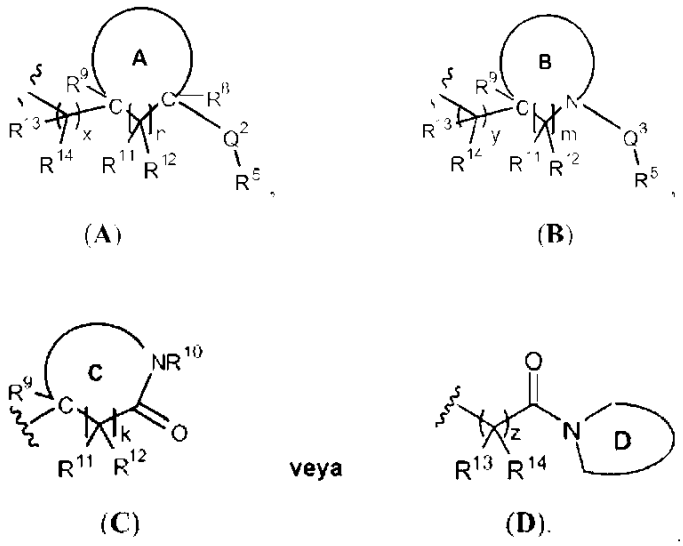


(IA) (I).

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin (**(I)** ve **(IA)**) değişkenlerinin birinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

R^1, -H, C_1-C_6 alkil, -$S(O)_2$-R" veya -C(O)OR"'dur. Spesifik olarak R^1, -H veya $S(O)_2$-R"'dür. Spesifik olarak R^1, -H veya -$S(O)_2$-(fenil)'dir, burada fenil, C_1-C_6 alkil ve C_1-C_6 haloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir. Daha spesifik olarak fenil, -CH_3 ve -CF_3'ten (örneğin para pozisyonunda) oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak R^1, -H veya C_{1-6} alkildir. Spesifik olarak R^1, -H'dir.

R^4 aşağıdaki gibidir:



(A) (B)

(C) veya (D).

R" bağımsız olarak: i) halojen, siyano, hidroksil, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6 alkil), -$N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-

C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6-alkil veya ii) C_3-C_6 karbosiklik grup, 5-6 üyeli heteroaril grubu veya bir fenil grubudur, her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, nitro, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6 alkil), -$N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_2-C_6 alkoksialkil, C_1-C_6 aminoalkil, C_1-C_6alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak R" bağımsız olarak, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-6 üyeli heteroarl grubu veya an isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil grubudur. Spesifik olarak R" bağımsız olarak, C_1-C_6 alkil ve C_1-C_6 haloalkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil grubudur.

Bunlara yönelik spesifik değerler ve sübstitüentler de dahil Z^1, Z^2, Z^3, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, halkalar **A-D,** R*, R, R', R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1} ve J^{E1} değerlerinden her biri ve bağımsız olarak, buluşun yöntemlerine yönelik olarak Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

p değeri bağımsız olarak, 1, 2, 3 veya 4'tür. Spesifik olarak p bağımsız olarak 1 veya 2'dir.

Halkalar **A** ve **B**, 3-6 üyeli olduğunda, her n ve m bağımsız olarak 0 veya 1'dir ve k bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir. Alternatif olarak halkalar **A** ve **B**, 7-10 üyeli olduğunda her n ve m bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir ve k bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir.

Her x ve y değeri bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir.

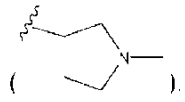
z değeri, 1 veya 2'dir.

Y^1'in bir bağ olması halinde R^5'in, -H veya sübstitüe edilmemiş C_1-C_6 alifatik grup olmaması sağlanır. Spesifik olarak Y^1'in bir bağ olması halinde R^5, sübstitüe C_1-C_6 alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubudur. Spesifik olarak R^5 ile temsil edilen C_1-

C_6 alifatik grup, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1}, bağımsız olarak isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2N(R)R^b$; $-NRSO_2R^b$ ve $-NRSO_2NRR^b$'den seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Q^2 ve Q^3'ün her birinin ve bağımsız olarak bir bağ olması halinde R^5'in isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması sağlanır. Spesifik olarak Q^2 ve Q^3'ün her birinin ve bağımsız olarak bir bağ olması halinde R^5, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikldir.

Alternatif olarak halkalardan **A** ve **B** her birinin ve bağımsız olarak 5 veya 6 üyeli olması, R^1 ve R^2'nin -H olması, R^3'ün -Cl olması, Z^2'nin -H olması ve Z^1'in -F olması halinde sırasıyla Q^2-R^5 and Q^3-R^5'in -H olmaması sağlanır ve halka **B-Q^3-R** kısmının, *N*-metil-3-pirolidinil olmaması sağlanır



Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve (I)) değişkenlerinin ikinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

R^2, -H veya $-CH_3$'tür.

R^3, -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF_3, -O(C_1-C_4 alkil), -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

R^4, yukarıda verilen formüllerden **A-D** seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **I** değişkenlerinin üçüncü alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

R^2, -H veya -CH_3'tür.

R^3, -H, -F, -Cl, -CF_3, -NH_2, -NH(CH_3) veya -N(CH_3)$_2$'dir.

R^4, yukarıda verilen formüllerden **A-D** seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün (**(IA)** ve (**I**)) değişkenlerinin dördüncü alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

R^2, -H veya -CH_3'tür.

R^3, -H, -F veya –Cl'dir.

R^4, yukarıda verilen formüllerden **A-D** seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) geri kalan değişkenlerinin değerlerinden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün (**(IA)** ve (**I**)) değişkenlerinin beşinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

R^2, -H'dir.

R^3, -H veya -Cl'dir.

R^4 yukarıda verilen formüllerden **A-D** seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün (**(IA)** ve (**I**)) değişkenlerinin altıncı alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Her R^2, R^3 ve R^4 bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve (**I**)) değişkenlerinin birinci alt kümesi, ikinci alt kümesi, üçüncü alt kümesi, dördüncü alt kümesi veya beşinci alt kümesinde açıklanan gibidir.

Z^1, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alkil), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alkil) veya -CON(C_1-C_6alkil)$_2$'dir ve Z^2, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil) veya -N(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından (örneğin C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -CO_2(C_1-C_6alkil), -NH(C_1-C_6 alkil) ve -N(C_1-C_6 alkil)$_2$ ile temsil edilen) her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve (I)) değişkenlerinin yedinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Her R^2, R^3 ve R^4 bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve (**I**)) değişkenlerinin birinci alt kümesi, ikinci alt kümesi, üçüncü alt kümesi, dördüncü alt kümesi veya beşinci alt kümesinde açıklanan gibidir.

Z^1, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil) veya -CN'dir; ve Z^2, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkil) veya -N(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından (örneğin, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -NH(C_1-C_6 alkil) ve -N(C_1-C_6 alkil)$_2$ ile temsil edilen) her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), $-CO_2$H, $-CO_2$(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, değişkenlerin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve (I)) değişkenlerinin sekizinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Her R^2, R^3 ve R^4 bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve (**I**)) değişkenlerinin birinci alt kümesi, ikinci alt kümesi, üçüncü alt kümesi, dördüncü alt kümesi veya beşinci alt kümesinde açıklanan gibidir.

Z^1, -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalkil (e.g, $-CF_3$), C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4alkil) veya -CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), $-CO_2$H, $-CO_2$(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, değişkenlerin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve (I)) değişkenlerinin dokuzuncu alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Her R^2, R^3 ve R^4 bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve (**I**)) değişkenlerinin birinci alt kümesi, ikinci alt kümesi, üçüncü alt kümesi, dördüncü alt kümesi veya beşinci alt kümesinde açıklanan gibidir.

Z^1, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ veya -CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.
Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin onuncu alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci, dokuzuncu veya onuncu alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

her R* bağımsız olarak: i) -H; ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil veya iii) halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4alkil), C_1-C_4 alkoksi ve C_1-C_6 alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 3-7 üyeli karbosiklik bir halkadır, burada her alkil bağımsız ve isteğe bağlı olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir ve

her R ve R' bağımsız olarak -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil$)_2$ ve $-O(C_1-C_6$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir veya isteğe bağlı olarak R', bağlandıkları nitrojen atomu ve R^5 ile birlikte, isteğe bağlı olarak bir veya birkaç J^{D1} örneği ile sübstitüe edilmiş 5-7 üyeli, aromatik olmayan heterosiklik bir halkayı oluşturur; ve

R'' bağımsız olarak, C_1-C_6 alkil ve C_1-C_6 haloalkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil grubudur.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin on birinci alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci, dokuzuncu veya onuncu alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

Y^1'in bir bağ olması halinde R^5'in, sübstitüe C_1-C_6 alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir ve

Q^2 ve Q^3'ten her birinin ve bağımsız olarak bir bağ olması halinde R^5'in, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin on ikinci alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin on birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir ve

Y^1 bir bağ olduğunda R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grup, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1}, bağımsız olarak isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ ve $-NRSO_2NR^cR^{b'}$den seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Yapısal Formüllerin (**(IA)** and **(I)**) değişkenlerinin on üçüncü alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Her J^A ve J^B bağımsız olarak, halojen, siyano, okso ve Q^1-$R^{5'}$ten oluşan gruptan seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^A ve iki J^B, bağlantıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Q^1 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2$- veya $-NRSO_2NR'$- veya $-(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Her J^{C1} ve J^{D1} bağımsız olarak halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, and $-NRSO_2NR^cR^{b'}$den oluşan gruptan seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci,

dokuzuncu, onuncu, on birinci veya on ikinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

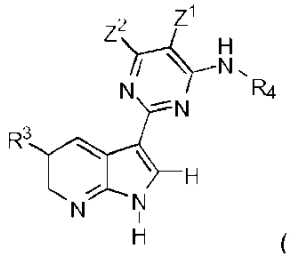
Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin on dördüncü alt kümesinde değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin on yedinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin on beşinci alt kümesinde değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin on sekizinci kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin on altıncı alt kümesinde değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin on dokuzuncu kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bazı düzenlemelerde bileşikler, Yapısal Formül ((**IA**) veya (**I**)) veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile temsil edilir, burada R^1, -H veya C_{1-6} alkildir ve geri kalan değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) veya (**I**)) değişkenlerinin alt kümelerinden herhangi birinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede tarifname genel olarak, Yapısal Formül **VI** ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile ilgilidir.



(VI).

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün VI değişkenlerinin birinci alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alkil), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alkil) veya -CON(C_1-C_6alkil)$_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından (örneğin, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -CO_2(C_1-C_6 alkil), -CONH(C_1-C_6 alkil) ve -CON(C_1-

C_6 alkil)$_2$ ile temsil edilen) her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Z^2, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil) veya -N(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından (örneğin, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -NH(C_1-C_6 alkil) ve -N(C_1-C_6 alkil)$_2$ ile temsil edilen) her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.
Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **VI** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**(IA)** ve **(I)**) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin ikinci alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alkil), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alkil) veya -CON(C_1-C_6alkil)$_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Z^2, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil) veya -N(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir; burada söz konusu alkil gruplarından her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

R^3, -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF_3, -O(C_1-C_4 alkil), -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **VI** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin üçüncü alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alkil), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alkil) veya -CON(C_1-C_6alkil)$_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Z^2, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil) veya -N(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir; burada söz konusu alkil gruplarından her biri, isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

R^3, -H, -F, -Cl, -CF_3, -NH_2, -NH(CH_3) veya -N(CH_3)$_2$'dir. Spesifik olarak R^3, -H, -Cl veya -F'dir. Spesifik olarak R^3, Cl'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **VI** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin dördüncü alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin beşinci alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin

birinci, ikinci, üçüncü veya dördüncü alt kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

Q^2-R^5'in -OR^5 veya -NR'R^5 olması halinde halkanın **A,** ayrıca –H dışındaki bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilmesi gerekir ve

Q^3'ün -C(O)- olması halinde R^5'in, sübstitüe C_1-C_6 alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin altıncı alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, beşinci alt kümede yukarıda açıklanan şekildedir ve Q^3, -C(O)- olduğunda R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grup, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1}, bağımsız olarak isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO_2R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -$OCONR^bR^c$; -C(O)$NRCO_2R^b$; -NRC(O)$NRCO_2R^b$; -C(O)NR(OR^b); -$SO_2NR^cR^b$; -$NRSO_2R^b$ ve -$NRSO_2NR^cR^b$'den seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün VI değişkenlerinin yedinci alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün VI değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (I)) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü veya dördüncü alt kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

Y^1'in bir bağ olması halinde R^5'in sübstitüe C_1-C_6alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli

aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir ve

Q^2 ve Q^3'ten her birinin ve bağımsız olarak bir bağ olması halinde R^5'inisteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin sekizinci alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve **(I)**) değişkenlerinin yedinci alt kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir; ve Y^1 bir bağ olduğunda R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grup, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1}, bağımsız olarak isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ ve $-NRSO_2NR^cR^b$'den seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1} bağımsız olarak, bağlandıkları atomlar ile birlikte bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin dokuzuncu alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve **(I)**) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü veya dördüncü alt kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

Q^2-R^5'in $-OR^5$ veya $-NR'R^5$ olması halinde halkanın **A** ayrıca, -H dışındaki bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilmesi gerekir;

$Q^{3'}$ün -C(O)- olması halinde $R^{5'}$in sübstitüe C_1-C_6alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir;

$Y^{1'}$in bir bağ olması halinde $R^{5'}$in sübstitüe C_1-C_6alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir ve

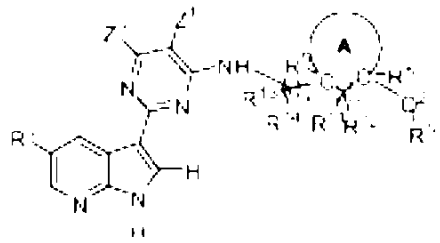
Q^2 ve $Q^{3'}$ten her birinin ve bağımsız olarak bir bağ olması halinde $R^{5'}$in, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya an isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin onuncu alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve **(I)**) değişkenlerinin dokuzuncu alt kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir: ve

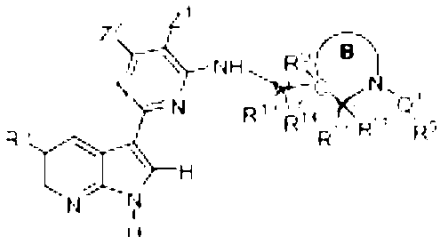
Q^3,-C(O)- olduğunda veya Y^1 bir bağ olduğunda R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grup, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1} bağımsız olarak, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ ve $-NRSO_2NR^cR^{b'}$den seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin on birinci alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **VI** değişkenlerinin değerlerinden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin on üçüncü alt kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

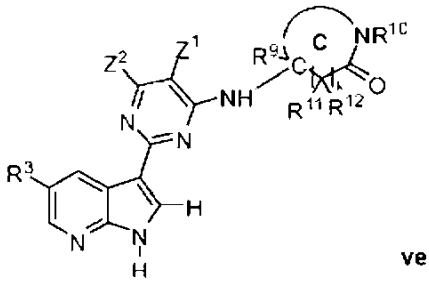
Bir başka düzenlemede tarifname genel olarak, Yapısal Formüllerden **II, III, IV** ve **V** herhangi biri ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile ilgilidir:



(II)

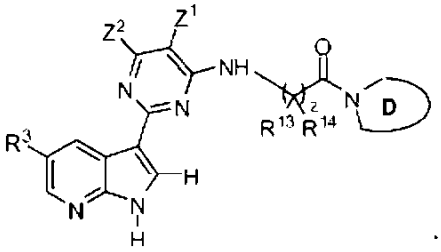


(III)



(IV)

ve



(V).

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin II, III, IV ve V değişkenlerinin birinci alt kümesi, aşağıdaki gibidir:

Her Q^2 bağımsız olarak -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Her Q^3 bağımsız olarak -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -C(O)NRC(O)O- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Z^1, -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalkil (örneğin, $-CF_3$), C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil) veya –CN'dir. Z^2, -H, C_1-C_6 alkil, -O(C_1-C_6 alkil), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkil) veya -N(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4alkil), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

R^3, -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, -O(C_1-C_4 alkil), -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir Spesifik olarak R^3, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(CH_3) veya -N(CH_3)$_2$'dir. Spesifik olarak R^3, -H, -Cl veya -F'dir. Spesifik olarak R^3, -Cl'dir.

Her R ve R' bağımsız olarak -H veya C_1-C_6alkildir.

Spesifik değişkenler de dahil formüllerin **II-V** halkalarının **A-D** tanımlarından her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve **(I)**) değişkenlerinin birinci kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir, burada halkalardan **A-D** her biri bağımsız olarak isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-7 üyeli bir halkadır.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve **(I)**) değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II, III, IV** ve **V** değişkenlerinin ikinci alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ veya -CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II, III, IV** ve **V** değişkenlerinin üçüncü alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F veya -CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II, III, IV** ve **V** değişkenlerinin dördüncü alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F veya -CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

R^3, -H, -Cl veya -F'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II, III, IV** ve **V** değişkenlerinin beşinci alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F veya -CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

R^3, -H, -Cl, -F, -CF_3,-NH_2, -NH(CH_3), -N(CH_3)$_2$'dir.

Her R^6 ve R^7 bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir siklopropan halkasını oluştururlar.

Her R^8 bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Her R^9 bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür.

Her R^{11} ve R^{12} bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür.

Her R^{13} ve R^{14} bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir siklopropan halkasını oluştururlar.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II, III, IV** ve **V** değişkenlerinin altıncı alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Z^1, -H, -F veya -CN'dir.

Z^2, -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir.

R^3, -H, -Cl or -F'dir.

Her R^6 ve R^7 bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir siklopropan halkasını oluştururlar.

Her R^8 bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Her R^9 bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür.

Her R^{11} ve R^{12} bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür.

Her R^{13} ve R^{14} bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir siklopropan halkasını oluştururlar.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin yedinci alt kümesinde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14} hariç spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerine yönelik değerler ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve (**I**)) değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü veya dördüncü alt kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Her R^6 ve R^7 bağımsız olarak -H veya -C_1-C_4 alkildir veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir siklopropan halkasını oluştururlar.

Her R^8 bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Her R^9 bağımsız olarak -H veya -C_1-C_4 alkildir.

Her R^{11} ve R^{12} bağımsız olarak -H veya -C_1-C_4 alkildir.

Her R^{13} ve R^{14} bağımsız olarak -H veya -C_1-C_4 alkildir veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir siklopropan halkasını oluştururlar.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin sekizinci alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerine yönelik değerler ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin ((**IA**) ve **(I)**) değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin dokuzuncu alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerine yönelik değerlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci veya sekizinci alt kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

Q^2-R^5'in, -OR^5 veya -NR'R^5 olması halinde halkanın **A** ayrıca, -H dışında bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilmesi gerekir ve

Q^3'ün -C(O)- olması halinde R^5'in sübstitüe C_1-C_6alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin onuncu alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerine yönelik değerlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin dokuzuncu alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

Q^3, -C(O)- olduğunda R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grup, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1} bağımsız olarak, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan

heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ ve $-NRSO_2NR^cR^{b'}$den seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkalara kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin on birinci alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerine yönelik değerlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci veya sekizinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

$Y^{1'}$in bir bağ olması halinde $R^{5'}$in sübstitüe C_1-C_6alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir ve

Q^2 ve $Q^{3'}$ten her birinin ve bağımsız olarak bir bağ olması halinde $R^{5'}$in isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin on ikinci alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerine yönelik değerlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin on birinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

Y^1, bir bağ olduğunda R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grup, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1} bağımsız olarak, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli

karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; and $-NRSO_2NR^cR^b$'den seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin on üçüncü alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerine yönelik değerlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci veya sekizinci alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

Q^2-R^5'in $-OR^5$ veya $-NR'R^5$ olması halinde halkanın **A** ayrıca, -H dışında bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilmesi gerekir;

Q^3'ün -C(O)- olması halinde R^5'in sübstitüe C_1-C_6alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir.

Y^1'in bir bağ olması halinde R^5'in sübstitüe C_1-C_6alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir; ve

Q^2 ve Q^3'ten her birinin ve bağımsız olarak bir bağ olması halinde R^5'in, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olması gerekir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin on dördüncü alt kümesinde spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerine yönelik değerlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin on üçüncü alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir ve uygun olduğu durumda:

Q^3, -C(O)- olduğunda veya Y^1, bir bağ olduğunda R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grup, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1} bağımsız olarak, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ ve $-NRSO_2NR^cR^b$'den seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin on beşinci alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Her J^A ve J^B bağımsız olarak, halojen, siyano, okso ve Q^1-R^5'ten oluşan gruptan seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^A ve iki J^B, bağlandıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Q^1 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2N(R)$-, $-NRSO_2NR$- veya $-(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Q^2 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2N(R)$-, $-NRSO_2NR$- veya $-(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Q^3 bağımsız olarak bir bağ, -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NR-, $-SO_2$-, $-SO_2N(R)$-, -C(O)NRC(O)O- veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-'dir.

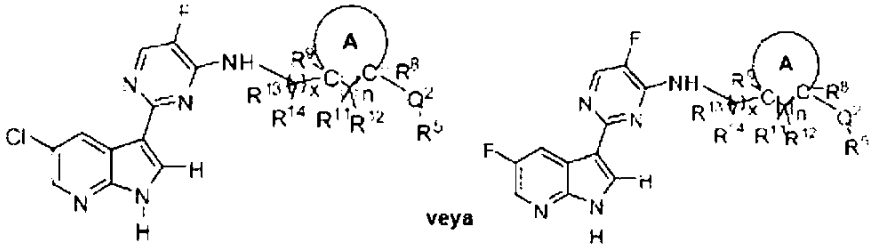
R^5: i) -H; ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alifatik grup; iii) C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl veya 6-10 üyeli karbosiklik aril grubu, her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir veya iv) 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl veya 5-10 üyeli heteroaril grubudur, her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^{D1} örneği ile sübstitüe edilir.

Her J^{C1} ve J^{D1} bağımsız olarak, halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, and $-NRSO_2NR^cR^{b'}$den oluşan gruptan seçilir veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte bağımsız olarak, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7 üyeli bir halkayı oluşturur.

Halka **A**, isteğe bağlı ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilen C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikldir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **II-V** geri kalan değişkenler ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **II-V** değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci, dokuzuncu, onuncu, on birinci, on ikinci, on üçüncü veya on dördüncü alt kümesine yönelik olarak yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir başka düzenlemede tarifname genel olarak Yapısal Formüllerin **XI(A)** veya **XI(B)** bileşikleri veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile ilgilidir.



(XIA) (XIB)

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI**(A) and **XI**(**B**) değişkenlerinin birinci alt kümesi aşağıdaki gibidir:

Her Q^2 bağımsız olarak -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'- veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Halka **A**, isteğe bağlı olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$,-C(O)(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6alkil), -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil) ve -CO_2R^b'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilen 5-7 üyeli, aromatik olmayan karbosiklik halkadır, burada söz konusu alkil ve alkenil gruplarından her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil),-N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak halka **A**, isteğe bağlı olarak ayrıca, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -CO_2H ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilen 5-7 üyeli, aromatik olmayan karbosiklik halkadır, burada söz konusu alkil gruplarından her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil) ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir. Spesifik olarak halka **A**, isteğe bağlı olarak ayrıca halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alkil), -NH(C_1-C_2 alkil)$_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2 haloalkil, C_1-C_2 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, - CO_2H ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilen -7 üyeli karbosiklik halkadır.

He R^6 ve R^7 bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir siklopropan halkasını oluştururlar.

Her R^8 bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Her R^9 bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür.

Her R^{11} ve R^{12} bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür.

Her R^{13} ve R^{14} bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir siklopropan halkasını oluştururlar.

Her R ve R' bağımsız olarak -H veya C_1-C_6 alkildir.

Q^2-R^5'in $-OR^5$ veya $-NR'R^5$ olması halinde halkanın **A** ayrıca, -H dışında bir veya birkaç J^A örneği ile sübstitüe edilmesi gerekir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin ikinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Halka **A**, Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14} değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.
Değişken x 0 veya 1'dir ve değişken n 0 veya 1'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin üçüncü alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Halka **A**, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin ikinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Q^2 -O-, -NR'-, -CO-, $-CO_2$-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OCONR'-, $-NRSO_2$-, $-SO_2NR'$-, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$'dir. Spesifik olarak, Q^2 -O-, -NH-, $-N(CH_3)$-, -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NH-, $-C(O)N(CH_3)$-, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)$-, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'$-, $-NHCO_2$-, $-N(CH_3)CO_2$-, -OC(O)NR'-, $-NHSO_2$-, $-N(CH_3)SO_2$-, $-SO_2NH$-, $-SO_2N(CH_3)$-, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin dördüncü alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Halka A, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin üçüncü alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

R^5 bağımsız olarak i) –H'dir; ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alifatik gruptur (örneğin, C_1-C_6-alkil veya C_2-C_6 alkenil grubu); iii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikldir; iv) bir veya J^{C1}birkaç örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir fenil grubudur; v) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikldir veya vi) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş5-6 üyeli heteroaril halkasıdır.

Her J^{C1} ve J^{D1} halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$-, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$, ve $-N(CH_3)SO_2R^b$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin beşinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin dördüncü alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Halka **A** halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

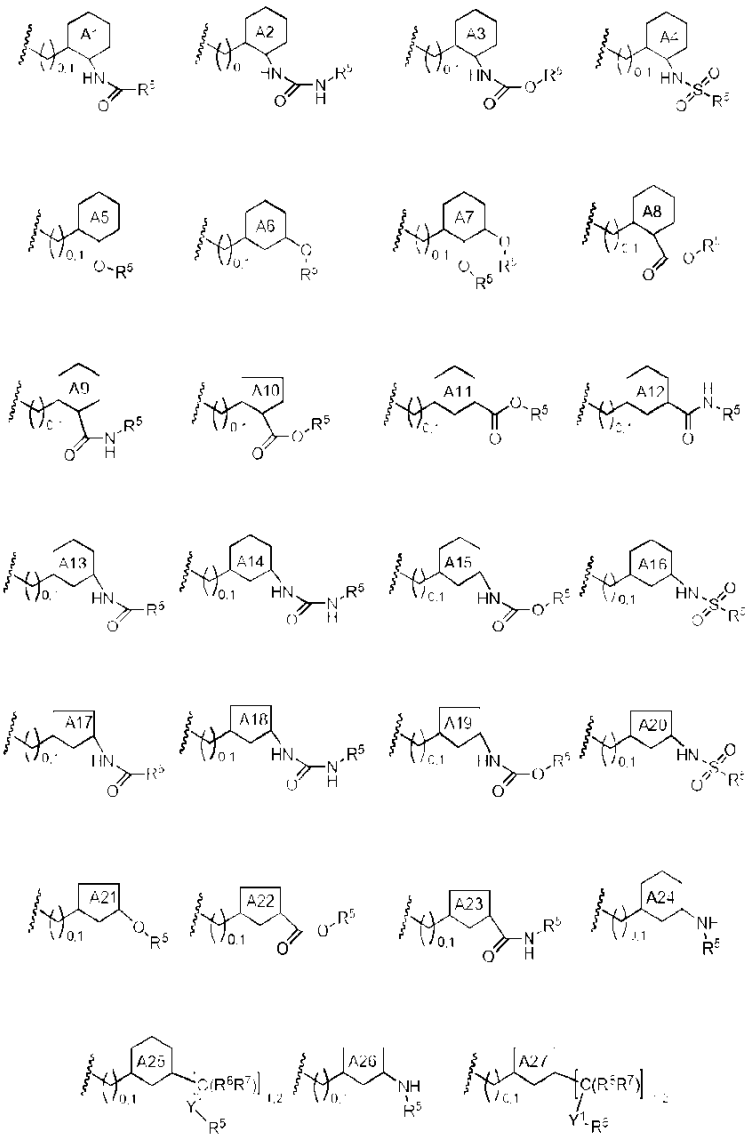
Q^2-R^5'in -OR^5 veya -NR'R^5 olması halinde, halkanın **A** –H'den başka bir veya birkaç J^A örneği ile ayrıca sübstitüe edilmesi sağlanır.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin altıncı alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin beşinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

-[$(C)_{0\text{-}1}R^{13}R^{14}$]-halka A-$Q^2$-$R^5$ grubu aşağıda gösterilenlerin birinden bağımsız olarak seçilir:



burada her bir halka **A1-A27** bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir. Spesifik olarak, halkalardan **A5, A6, A21, A24,** ve **A26** her biri –H'den başka bir veya birkaç sübstitüent örneği ile bağımsız olarak ayrıca sübstitüe edilir. Uygun sübstitüentler Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde halkaya **A** yönelik yukarıda açıklandığı şekildedir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin yedinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil -[$CR^{13}R^{14}$]$_x$-halka **A**-Q^2-R^5 grubu, halka **A**, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin altıncı alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

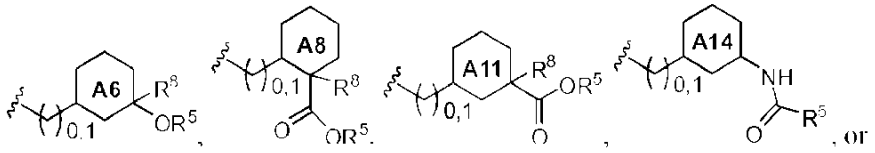
Her R^5 bağımsız olarak: i) –H'dir; ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4 alkil), -C(O)O(C_1-C_4alkil), -CO_2H, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, fenil, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl, ve 5-6 üyeli heteroarilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6-alifatik gruptur; veya iii) C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl, fenil gruptur, veya 5-6 üyeli heteroaril halkasıdır, bunlardan her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4alkil), -C(O)O(C_1-C_4 alkil), ve -CO_2H'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir; burada R^5 ile temsil edilen alifatik grup, karbosikl, heterosikl, fenil ve heteroaril grubunun sübstitüentlerine yönelik söz konusu alkil gruplarından her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; ve burada R^5 ile temsil edilen C_1-C_6-alifatik grubun sübstitüentlerine yönelik söz konusu karbosikl, fenil, heterosikl, ve heteroarilden her biri, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir.

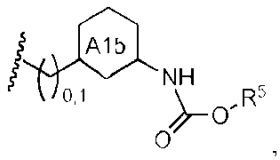
Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin sekizinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin yedinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

-[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-halka **A**-Q^2-R^5 grubu aşağıda gösterilenlerin birinden bağımsız olarak seçilir





burada her bir halka **A6, A8, A11, A14** ve **A15** isteğe bağlı ve bağımsız olarak ayrıca sübstitüe edilir. Uygun sübstitüentler Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde halkaya **A** yönelik yukarıda açıklandığı şekildedir.

Her R^8 bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkil) veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin dokuzuncu alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil -[$CR^{13}R^{14}$]$_x$-halka A-Q^2-R^5 grubu, halka **A**, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin sekizinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

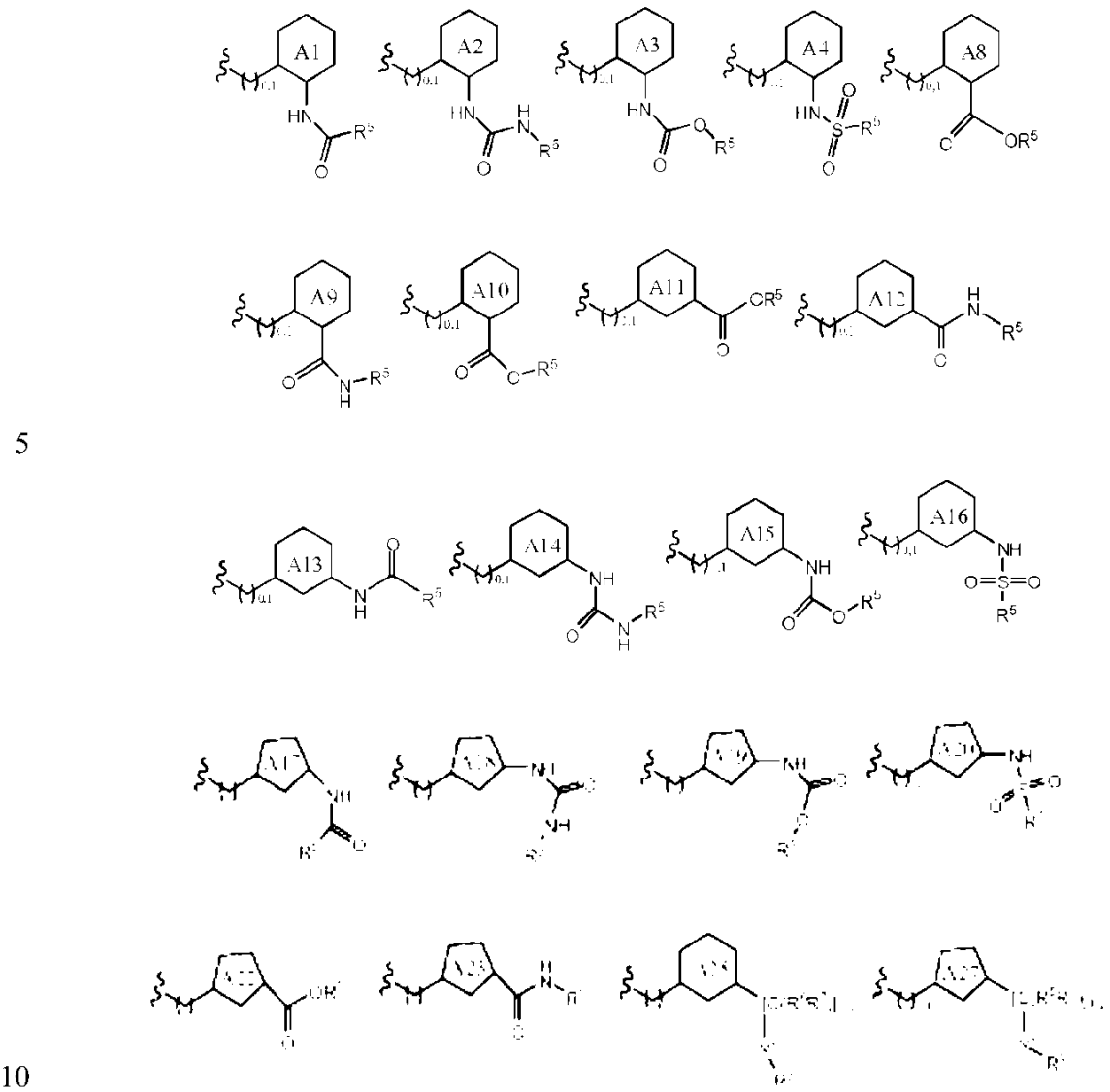
Her R^5 bağımsız olarak: i) –H'dir; ii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6alkil gruptur; iii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikldir; veya iv) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikldir, burada R^5 ile temsil edilen söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), C-C_4 alkoksi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir. R^5 ile temsil edilen ve R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alkil grubunun sübstitüentlerine yönelik refere edilen söz konusu karbosiklller ve heterosikllerin her biri, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4 alkil), -C(O)O(C_1-C_4 alkil) ve -CO_2H'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin onuncu alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x ve n değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin yedinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

-[$(C)_{0\text{-}1}R^{13}R^{14}$]-halka A-$Q^2$-$R^5$ grubu aşağıda gösterilenlerin birinden bağımsız olarak seçilir:



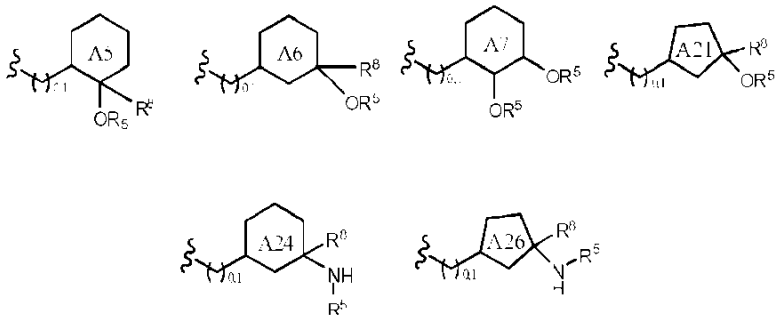
burada her bir halka **A1-A4, A7-A20, A22, A23, A25** ve **A27** bağımsız ve isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir. Uygun sübstitüentler, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde halkaya **A** yönelik yukarıda açıklandığı şekildedir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin on birinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x, ve n değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin yedinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

-[$(C)_{0\text{-}1}R^{13}R^{14}$]-halka **A**-$Q^2$-$R^5$ grubu aşağıda gösterilenlerin birinden bağımsız olarak seçilir:



burada her bir halka **A5-A7, A21, A24** ve **A26** bağımsız ve isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir. Uygun sübstitüentler Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde halkaya **A** yönelik yukarıda açıklandığı şekildedir.

Her R^8 bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin on ikinci alt kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllere **XI(A)** ve **XI(B)** yönelik değişkenlerin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin on üçüncü alt kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllere **XI(A)** ve **XI(B)** yönelik değişkenlerin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci,

altıncı, yedinci, sekizinci, dokuzuncu, onuncu veya on birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir; ve uygulanabilir olduğunda:

bunun koşulu Y^1'in bir bağ olması halinde, R^5'in sübstitüe edilmiş C_1-C_6alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olmasıdır; ve

bunun koşulu Q^2'nin bir bağ olması halinde, R^5'in isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu olmasıdır.

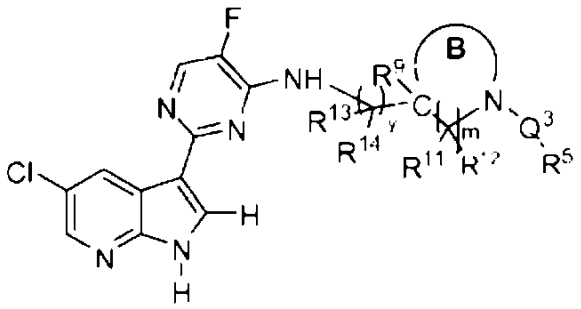
Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin on dördüncü alt kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllere **XI(A)** ve **XI(B)** yönelik değişkenlerin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin on üçüncü alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir; ve uygulanabilir olduğunda:

Y^1 bir bağ olduğunda, R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grup bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1} bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: an isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; an isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; ve $-NRSO_2NR^cR^b$; veya sırasıyla isteğe bağlı olarak iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7-üyeli halka oluşturur.

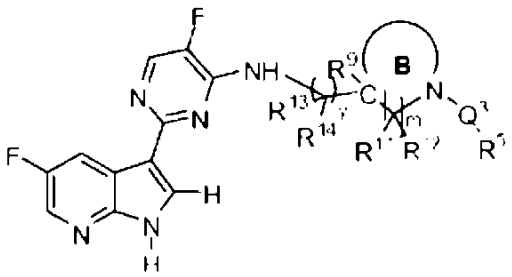
Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XI(A)** ve **XI(B)** değişkenlerinin on beşinci alt kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllere **XI(A)** ve **XI(B)** yönelik değişkenlerin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin on üçüncü alt kümesinde, Yapısal Formülün (VI)

değişkenlerinin on birinci alt kümesinde veya Yapısal Formüllerin **(II)-(V)** değişkenlerinin on beşinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Bir başka düzenlemede, tarifname genellikle Yapısal Formülün **XII(A)** veya **XII(B)** bileşikleri veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile ilgilidir.



veya



(XIIA) **(XIIB).**

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin birinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Her Q^3 bağımsız olarak -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -C(O)NRC(O)O-, veya -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-'dir.

Halka **B** halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$,-C(O)(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6alkil), -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil), ve -$CO_2R^{b'}$den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilmiş 4-7 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik halkadır; burada söz konusu alkil ve alkenil gruplarından her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil),-N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksi oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak, Halka **B** halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil),-N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden

oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak, Halka **B** halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$,$-NH(C_1-C_2$ alkil), $-NH(C_1-C_2$ alkil)$_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2haloalkil, C_1-C_2 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, $-CO_2H$, ve $-CO_2(C_1-C_4$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir.

R^6 ve R^7'den her biri bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür, veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte siklopropan halkası oluşturur.

R^9 -H veya $-CH_3$'tür.

R^{11} ve R^{12}'den her biri bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür.

R^{13} ve R^{14}'ten her biri bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür, veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte siklopropan halkası oluşturur.

Her R ve R' bağımsız olarak-H veya C_1-C_6 alkildir.

Bunun koşulu Q^3'ün -C(O)- olması halinde, R^5'in sübstitüe edilmiş C_1-C_6alifatik grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş 5-10 üyeli heteroaril grubu olmasıdır. Spesifik olarak, C_1-C_6 alifatik grubu bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1} bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir: isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 5-10 üyeli heteroaril grubu; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; ve $-NRSO_2NR^cR^b$; veya isteğe bağlı olarak sırasıyla iki J^{C1} ve iki J^{D1}, bağlandıkları atomlar ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaştırılan 5-7-üyeli halka oluşturur.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal

Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin ikinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Halka **B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, ve R^{14} değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.
Değişken y = 0 veya 1'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin üçüncü alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Halka **B**, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} ve y değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin ikinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.
Q^3 bağımsız olarak -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NH-, $-C(O)N(CH_3)$-, $-C(O)NHC(O)O$-, $-C(O)N(CH_3)C(O)O$-, $-SO_2$-, $-SO_2NH$-, $-SO_2N(CH_3)$-, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin dördüncü alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Halka **B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, ve y değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin ikinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

R^5 bağımsız olarak i) –H'dir; ii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen bir C_1-C_6 alifatik gruptur (örneğin, C_1-C_6-alkil veya C_2-C_6-alkenil grubu); iii) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikldir; iv) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen bir fenil grubudur; v) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikldir vi) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen5-6 üyeli heteroaril halkasıdır.

Her J^{C1} ve J^{D1} halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$, ve $-N(CH_3)SO_2R^b$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin beşinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

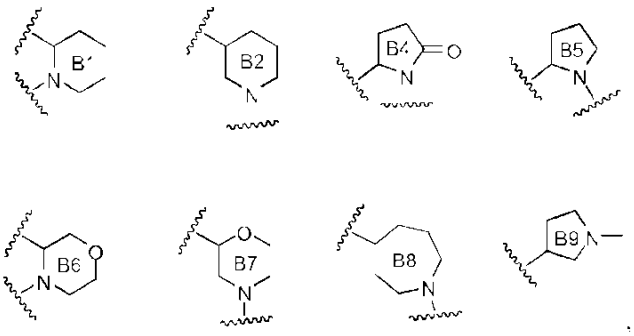
Spesifik değerler de dahil Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, ve y değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin dördüncü alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Halka **B** halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, ve$-CO_2(C_1$-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir, burada her söz konusu alkil grubu isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin altıncı alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, ve y değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin beşinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.
Halka **B** aşağıda gösterilen yapılardan bağımsız olarak seçilir:



burada her halka **B1, B2** ve **B4-B9** isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Uygun sübstitüentler bağımsız olarak Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde halkaya **B** yönelik yukarıda açıklandığı şekildedir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin yedinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Halka **B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, ve y değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin ikinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

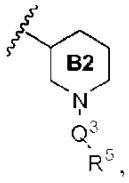
Her R^5 bağımsız olarak: i) -H'dir; ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4 alkil), -C(O)O(C_1-C_4alkil), -CO_2H, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, fenil, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl, ve 5-6 üyeli heteroarilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6-alifatik gruptur; veya iii) C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl, fenil grubu, veya 5-6 üyeli heteroaril halkasıdır, bunlardan her biri isteğe bağlı ve bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4alkil), -C(O)O(C_1-C_4 alkil), ve -CO_2H'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilir; burada R^5 ile temsil edilen alifatik grup, karbosikl, heterosikl, fenil ve heteroaril grubun sübstitüentlerine yönelik her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; ve burada R^5 ile temsil edilen C_1-C_6-alifatik grubunun sübstitüentlerine yönelik her söz konusu karbosikl, fenil, heterosikl, ve heteroaril halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin sekizinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, ve y değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin yedinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Grup -[C($R^{13}R^{14}$)]$_x$-halka**B**-Q^2-R^5 aşağıdaki gibidir:



burada halka **B2** halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_2alkil), -NH(C_1-C_2 alkil)$_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2 haloalkil, C_1-C_2hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, -CO_2H, ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak ayrıca sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin dokuzuncu alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Halka **B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, ve y değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin ikinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Her R^5 bağımsız olarak: i) -H'dir; ii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6alkil grubudur; iii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikldir; veya iv) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikldir, burada R^5 ile temsil edilen söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), C_1-C_4 alkoksi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir. R^5 ile temsil edilen ve R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alkil grubunun sübstitüentlerine refere edilen her söz konusu karbosikl ve heterosikl halojen,

siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4 alkil), -C(O)O(C_1-C_4 alkil) ve -CO_2H'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin onuncu kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllere **XII(A)** ve **XII(B)** yönelik değişkenlerin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin on birinci alt kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllere **XII(A)** ve **XII(B)** yönelik değişkenlerin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci, sekizinci, dokuzuncu, onuncu ve on birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir; ve uygulanabilir olduğunda:

bunun koşulu Y^1'in bir bağ olması halinde, R^5'in sübstitüe C_1-C_6alifatik grup; isteğe bağlı olarak sübstitüe C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya isteğe bağlı olarak sübstitüe, 5-10 üyeli heteroaril grubu olmasıdır; ve

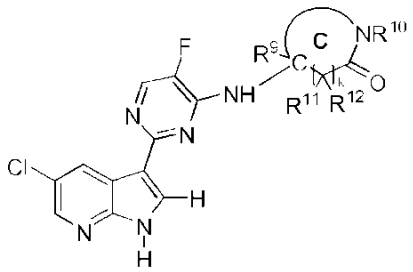
bunun koşulu Q^3 bir bağ olması halinde, R^5'in isteğe bağlı olarak sübstitüe C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya isteğe bağlı olarak sübstitüe, 5-10 üyeli heteroaril grubu olmasıdır.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin on ikinci alt kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllere **XII(A)** ve **XII(B)** yönelik değişkenlerin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin on birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir; ve uygulanabilir olduğunda:

Y^1 bir bağ olduğunda, R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alifatik grup bir veya birkaç J^{C1} örneği ile sübstitüe edilir, burada J^{C1} aşağıdakilerden bağımsız olarak seçilir: isteğe bağlı olarak sübstitüe, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe, 5-10 üyeli heteroaril grubu; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; ve $-NRSO_2NR^cR^{b'}$dir; veya isteğe bağlı olarak iki J^{C1} ve iki J^{D1}, sırasıyla, bağlandıkları atomlar ile birlikte, bağımsız olarak bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen ve bağlandıkları ilgili halkaya kaynaşık bir 5-7-üyeli halka oluşturur.

Yapısal Formüllerin **XII(A)** ve **XII(B)** değişkenlerinin on üçüncü alt kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllere **XII(A)** ve **XII(B)** yönelik değişkenlerin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin on üçüncü alt kümesinde, Yapısal Formülün VI değişkenlerinin on birinci alt kümesinde veya Yapısal Formüllerin değişkenlerinin **II-V** on beşinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Bir başka düzenlemede, tarifname genellikle Yapısal Formülün **XIII** bileşiklerine veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına refere eder:



(XIII).

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin birinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Halka C halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$,-C(O)(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6alkil), -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil), ve -$CO_2R^{b'}$den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile ayrıca isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen 5-7 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik halkadır; burada her söz konusu alkil ve alkenil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak, halka C halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -CO_2H ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak, halka C halojen, siyano, hidroksi, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alkil), -NH(C_1-C_2 alkil)$_2$, C_1-C_2alkil, C_1-C_2 haloalkil, C_1-C_2 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4alkoksialkoksi, -CO_2H, ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir.

R^6 ve R^7 bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür, veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte bir siklopropan halkası oluşturur.

R^9 -H veya -CH_3'tür.

R^{11} ve R^{12} bağımsız olarak -H veya -CH_3'tür.

Her R ve R' bağımsız olarak -H veya C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIII** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin ikinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Halka **C**, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, ve R^{12}'den her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin birinci alt kümesinde açıklandığı şekildedir.

R^{10} -H veya C_1-C_6-alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIII** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin üçüncü alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}, ve R^{12}'den her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin ikinci alt kümesinde açıklandığı şekildedir.

Halka C halojen, hidroksi, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, ve -CO_2(C_1-C_4alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilen 5-7 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik grubudur, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan

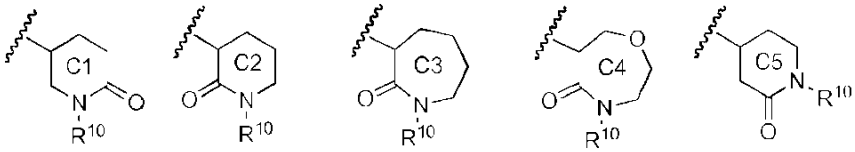
bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIII** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin dördüncü alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}, ve R^{12} değerlerinden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin üçüncü alt kümesinde açıklandığı şekildedir.

Halka C aşağıdakilerden bağımsız olarak seçilir:



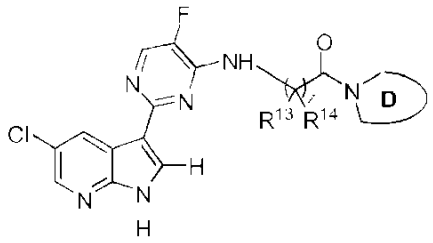
burada her halka **C1-C5** halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç bağımsız olarak sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Spesifik olarak, her halka **C1-C5** halojen, siyano, hidroksi, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alkil), -NH(C_1-C_2 alkil)$_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2haloalkil, C_1-C_2 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, -CO_2H, ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak ayrıca sübstitüe edilir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIII** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **XIII** değişkenlerinin beşinci kümesinde, spesifik değerler de dahil Yapısal Formüle **XIII** yönelik değişkenlerin değerlerinden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Bir başka düzenlemede, tarifname genellikle aşağıdaki Yapısal Formül **XIV** ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile ilgilidir:



(XIV).

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin birinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Halka **D** halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6alkil)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alkil), $-OC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil)$C(O)(C_1$-C_6 alkil), ve $-CO_2R^b$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen 4-7 üyeli, aromatik olmayan, heterosiklik halkadır; burada her söz konusu alkil ve alkenil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak, halka **D** halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$ ve $-CO_2(C_1$-

C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak, halka **D** halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ alkil), $-NH(C_1-C_2$ alkil)$_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2 haloalkil, C_1-C_2 hidroksialkil, C_2-C_4alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, $-CO_2H$, ve $-CO_2(C_1-C_4$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilir.

R^6 ve R^7'den her biri bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte siklopropan halkası oluşturur.

R^{13} ve R^{14}'ten her biri bağımsız olarak -H veya $-CH_3$'tür veya bağlandıkları karbon atomları ile birlikte siklopropan halkası oluşturur.

Her R ve R' bağımsız olarak-H veya C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIV** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin ikinci alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil Halka **D**, R, R', R^6, R^7, R^{13}, ve R^{14}'e yönelik değerlerden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin birinci alt kümesinde aşağıda açıklandığı şekildedir.

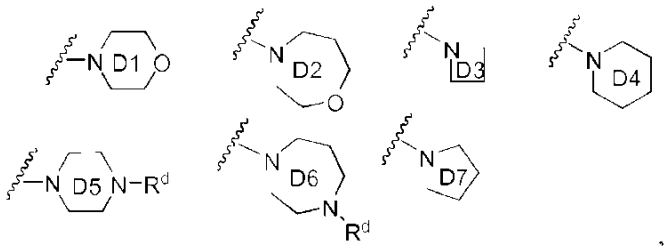
Değişken z 1'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIV** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **IV** değişkenlerinin üçüncü alt kümesi aşağıdaki şekildedir:

Spesifik değerler de dahil z, R, R', R^6, R^7, R^{13}, ve R^{14} için değerlerden her biri ve bağımsız olarak Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin ikinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı gibidir.

Halka D bağımsız olarak aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir



burada her halka **D1-D7** halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -CO_2H ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Spesifik olarak, her halka **D1-D7** halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alkil), -NH(C_1-C_2 alkil)$_2$, C_1-C_2 alkil, C_1-C_2 haloalkil, C_1-C_2 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 hidroksialkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi, C_2-C_4 alkoksialkoksi, -CO_2H, ve -CO_2(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak ayrıca sübstitüe edilir.

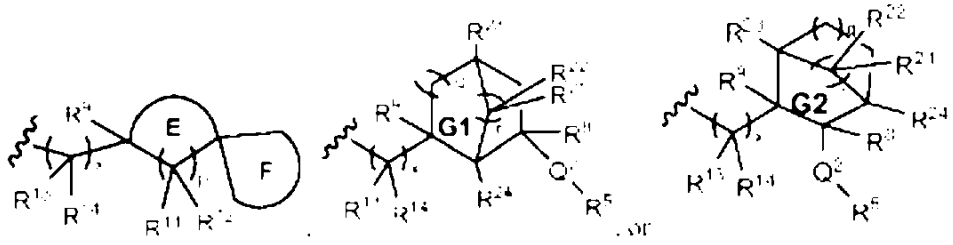
Her R^d bağımsız olarak -H, C_1-C_6 alkil veya - C(O)(C_1-C_6 alkil)'dir, burada her söz konusu alkil kısmı halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden seçilen bir veya birkaç grup ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak, her R^d bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden seçilen bir veya birkaç grup ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen -H veya C_1-C_6 alkildir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün **XIV** geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Burada açıklanan bileşiklere yönelik Yapısal Formülün **XIV** değişkenlerinin dördüncü alt kümesinde, spesifik değerler ve koşullar da dahil, Yapısal Formüle **XIV** yönelik değişkenlerin değerlerinden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin **(IA)** ve **(I)** değişkenlerinin birinci alt kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları Yapısal Formül **(I)** ile temsil edilir, burada Formüllerin her bir değişkeni bağımsız olarak yukarıda açıklandığı şekildedir; ve burada:

R^4 aşağıdaki şekildedir:



Halka **E** bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilen C_4-C_8 aromatik olmayan karbosikldir.

Halka **F** bir veya birkaç J^{E1}örneği ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilen4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikldir.

Her halka **G1** ve **G2** bağımsız olarak bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü karbosikldir.

Q^2 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2NR'$-, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-'dir.

R^5: i) -H'dir; ii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_1-C_6 alkil grubudur; iii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikldir; veya iv) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikldir; veya isteğe bağlı olarak, R ve bağlandığı nitrojen ile birlikte, 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş aromatik olmayan heterosikldir. R^5 ile temsil edilen alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-

C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil), C_1-C_4 alkoksi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosiklden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; burada R^5 ile temsil edilen ve R^5 ile temsil edilen C_1-C_6 alkil grubunun sübstitüentine refere edilen her söz konusu karbosikl ve heterosikl, halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, $-O(C_1$-C_4alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4alkil),$-OC(O)(C_1$-C_4 alkil), $-C(O)O(C_1$-C_4 alkil) ve $-CO_2H$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Her R^8 ve R^9 bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4alkoksialkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), veya $-N(C_1$-C_4alkil)$_2$'dir.

R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14}'ten her biri bağımsız olarak halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi, ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen -H, halojen, veya C_1-C_6 alkildir; veya isteğe bağlı olarak, R^{13} ve R^{14}, bağlandıkları karbon atomu ile birlikte, bir veya birkaç metil örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen bir siklopropan halkası oluşturur.

R^{21}, R^{22}, R^{23} ve R^{24}'ten her biri bağımsız olarak, halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi, ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen -H, halojen, -OH, veya C_1-C_6 alkildir.

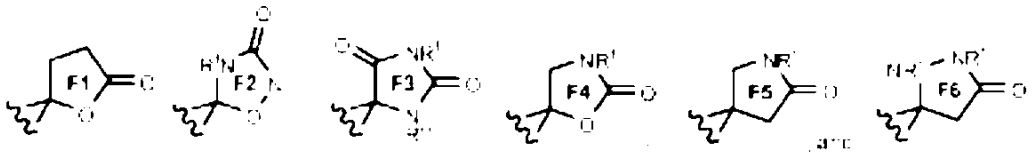
p ve q'dan her biri bağımsız olarak 0, 1 veya 2'dir.

x 0, 1 veya 2'dir.

r 1 veya 2'dir.

Spesifik değerler de dahil Yapısal Formülün I geri kalan değişkenlerinin değerleri ve koşulardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formülün I değişkenlerinin birinci ila on beşinci kümelerinden herhangi birinde yukarıda açıklanır.

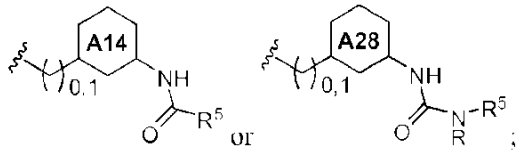
Yine bir başka düzenlemede, Yapısal Formül (I) ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları bağımsız olarak önceki paragrafta yukarıda açıklandığı şekildedir; ve halka **F** halkalardan **F1-F6** herhangi birinden seçilir:



; her halka **F1-F6** isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir; ve

her R^f bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen -H veya C_1-C_6 alkildir.

Yine bir başka düzenlemede, Yapısal Formül **(XIA)** veya **(XIB)** ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları yukarıda açıklandığı şekildedir; ve -$[C(R^{13}R^{14})]_x$-halka**A**-Q^2-R^5 grubu bağımsız olarak aşağıdakilerdir:



burada:

her halka **A14** ve **A28** isteğe bağlı ve bağımsız olarak ayrıca sübstitüe edilir; ve

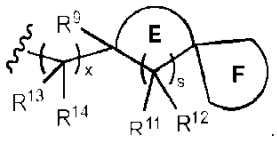
spesifik değerler de dahil Yapısal Formüllerin (**XIA**) ve (**XIB**) geriye kalan değişkenlerinin değerleri ve koşullardan her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllerin (**XIA**) ve (**XIB**) değişkenlerinin birinci ila on birinci kümelerinin herhangi birinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, Yapısal Formül (**XIA**) veya (**XIB**) ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar bağımsız olarak, önceki paragrafta yukarıda açıklandığı şekildedir; ve R^5 isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkil grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl;

veya isteğe bağlı olarak sübstitüe, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikldir; veya isteğe bağlı olarak, R ve bağlandığı nitrojen atomu ile birlikte, 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen aromatik olmayan heterosikldir. Spesifik olarak, R^5 isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikldir; veya isteğe bağlı olarak, R ve bağlandığı nitrojen atomu ile birlikte, 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen aromatik olmayan heterosikldir.

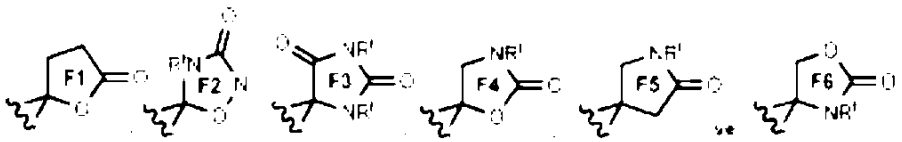
Yine bir başka düzenlemede, Yapısal Formül (**IA**) veya **(I)** ile temsil edilen bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, burada:

R^4 aşağıdaki şekildedir:

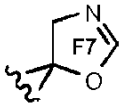


Halka E bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilen bir C_4-C_{10} aromatik olmayan karbosikldir.

Halka F bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikldir. Halkanın F spesifik örnekleri aşağıdakileri içerir:



Ek örnek aşağıdakileri içerir



Her halka **F1-F7** isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Halkaya **F** (halkalar **F1-F7** dahil olmak üzere) yönelik örnek niteliğindeki sübstitüent halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, ve halojen, siyano, hidroksi, ve -O(C_1-C_4 alkil)'den oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_4 alkili içerir.

R^f bağımsız olarak, halojen, siyano, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile alkil isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilen -H veya C_1-C_6'dır.

R^9 bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, C_2-C_6 alkoksialkil, C_1-C_6 aminoalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_1-C_6 karboksialkil, C_1-C_6alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi, veya C_2-C_6 alkoksialkoksidir.

R^{11}, R^{12}, R^{13} ve R^{14}'ten her biri bağımsız olarak, -H, halojen, veya halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi, ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

İsteğe bağlı olarak, R^{13} ve R^{14}, bağlandıkları karbon atomu ile birlikte, isteğe bağlı olarak bir veya birkaç metil örneği ile sübstitüe edilen siklopropan halkası oluşturur.

s 0, 1 veya 2'dir.

x 0, 1 veya 2'dir.

Geriye kalan değişkenlerin her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllere (**IA**) ve **(I)** yönelik değişkenlerin kümelerinin herhangi birinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları Yapısal Formül **(I)** veya (**IA**) ile temsil edilir, burada:

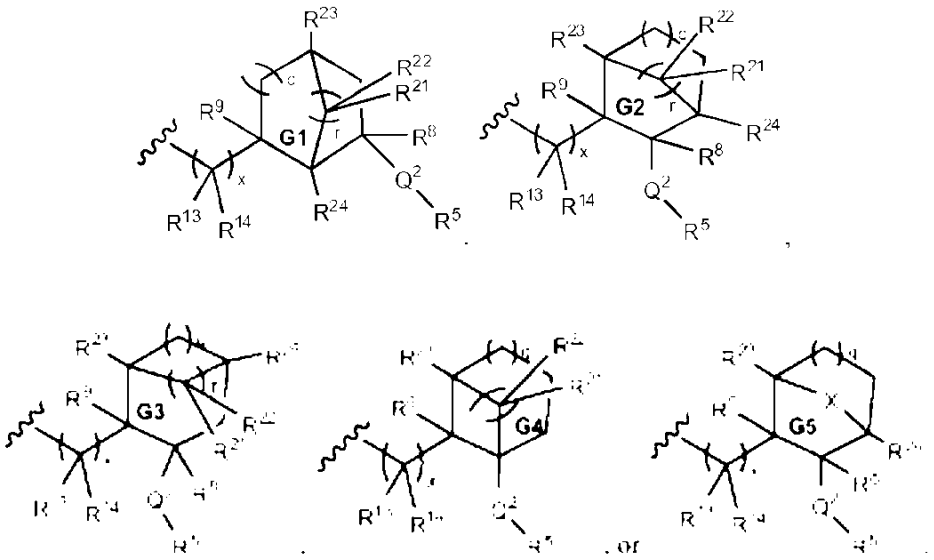
Halka **E** bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilen C_4-C_8 aromatik olmayan karbosikldir.

R^9 bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, -O(C_1-C_4alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), veya -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'dir.

Diğer değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak, önceki paragrafta açıklandığı şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları Yapısal Formüller (**IA**) veya **(I)** ile temsil edilir, burada:

R^4 aşağıdaki şekildedir:



Her halka **G1**-**G4** bağımsız olarak, bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilen a 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü halkadır.

Halka **G5** bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilen 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü halkadır.

X -O-, -S-, veya -NR^9-'dir.

R^8 ve $R^{9'}$dan her biri bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 siyanoalkil, C_2-C_6 alkoksialkil, C_1-C_6 aminoalkil, C_1-C_6 hidroksialkil, C_1-C_6karboksialkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi, veya C_2-C_6 alkoksialkoksidir.

R^{13} ve $R^{14'}$ten her biri bağımsız olarak -H, halojen, veya halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi, ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent isteğe bağlı olarak sübstitüe edilenC_1-C_6 alkildir.

İsteğe bağlı olarak, R^{13} ve R^{14}, bağlandıkları karbon atomu ile birlikte, bir veya birkaç metil örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen bir siklopropan halkası oluşturur.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, ve R^{25} her bağımsız olarak -H, halojen, -OH, C_1-C_6 alkoksi, veya halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6siyanoalkoksi, C_1-C_6 hidroksialkoksi, ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent

ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir. Spesifik olarak, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, ve R^{25} her bağımsız olarak -H, halojen, -OH, C_1-C_6 alkoksi, veya halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_6 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alkil), $-OC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6alkil)$C(O)(C_1$-C_6 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

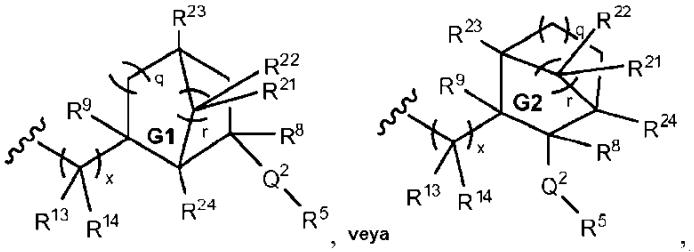
R^9 halojen, siyano, okso, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi, ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen -H veya C_1-C_6 alkildir.

q 0, 1 veya 2'dir; x 0, 1 veya 2'dir; ve r 1 veya 2'dir.

Geri kalan değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllere (**IA**) ve **(I)** yönelik değişkenlerin herhangi bir kümesinde yukarıda açıklanan şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları Yapısal Formülün (**IA**) veya **(I)** ile temsil edilir, burada:

R^4 aşağıdaki gibidir:



burada halka **G1** ve **G2**'den her biri ve bağımsız olarak bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilen 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü halkadır.

Her R^8 ve R^9 bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4alkoksialkil, $-O(C_1$-C_4 alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), veya $-N(C_1$-C_4alkil)$_2$'dir.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, ve R^{24}'ten her biri bağımsız olarak -H, halojen, -OH, veya halojen, siyano, okso, hidroksi, okso, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi, ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden

oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

Q^2 bağımsız olarak bi bağdır, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2NR'$-, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-. Alternatif olarak Q^2 bağımsız olarak -O-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, $-CO_2SO_2$-, $-P(O)_2O$-, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-'dir. Alternatif olarak Q^2 bağımsız olarak -O- veya $-CO_2$-'dir.

Bazı düzenlemelerde, halka **E** ve **G** (**G1-G5** dahil olmak üzere) isteğe bağlı ve bağımsız olarak ayrıca bir veya birkaç J^A (karbosikl için) veya J^B (heterosikl için) örneği ile sübstitüe edilir, burada her J^A ve J^B bağımsız olarak halojen, siyano, okso, -NCO, ve Q^1-R^5'ten oluşan gruptan seçilir, ve burada:

Q^1 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2NR'$-, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-'dir; ve Y^1 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2$-, veya $-NRSO_2NR'$-'dir.

Alternatif olarak: Q^1 bağımsız olarak bir bağ, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2NR'$-, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-'dir; ve Y^1 bağımsız olarak -O-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, veya -OC(O)NR-'dir.

Yine bir başka düzenlemede, Q^1 ve Y^1 her bağımsız olarak önceki paragrafta yukarıda açıklandığı şekildedir, ve:

R^5 bağımsız olarak i) -H'dir; ii) bir veya birkaç J^{C1}örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6-alifatik gruptur; iii) bir veya birkaç J^{C1}örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikldir; iv) bir veya birkaç J^{C1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen fenil grubudur; v) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikldir veya vi) bir veya birkaç J^{D1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen 5-6 üyeli heteroaril halkasıdır; ve

her J^{C1} ve J^{D1} bağımsız olarak halojen, siyano, okso, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$, ve $-N(CH_3)SO_2R^b$'den oluşan gruptan seçilir.

Bazı spesifik düzenlemelerde, bileşikler Yapısal Formülün (**IA**) veya **(I)** ile temsil edilir, burada:

R^1 –H'dir.

R^2 -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, veya $-NH_2$'dir Spesifik olarak, R^2 -H, veya $-CH_2OH$'dir.

R^3 -H, -F, -Cl, C_{1-4} alkil, veya C_{1-4} haloalkildir. Alternatif olarak, R^3 -H, -F, veya –Cl'dir.

Z^1 -H, -F, veya –Cl'dir.

Z^2 -H veya halojen, siyano, hidroksi, ve $-O(C_1-C_4$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

Z^3 -H veya halojen, siyano, hidroksi, ve $-O(C_1-C_4$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

R^5: i) -H'dir; ii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkil grubudur; iii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikldir; iv) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikldir; v) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen fenil grubudur; vi) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen 5-6 üyeli heteroaril halkasıdır; veya isteğe bağlı olarak, R ve bağlandığı nitrojen atomu ile birlikte, 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen aromatik olmayan heterosikldir; ve R^5 ile temsil edilen söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil), C_1-C_4 alkoksi, $-NRCO(C_1-C_4$ alkil), $-CONR(C_1-C_4$ alkil), $-NRCO_2(C_1-C_4$ alkil), bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl ve bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen bir fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; ve

burada R^5 ile temsil edilen her söz konusu karbosikl, heterosikl, fenil ve heteroaril bağımsız ve isteğe bağlı olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4alkil), -C(O)O(C_1-C_4 alkil) ve -CO_2H'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent sübstitüe edilir, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Halka **E** ve **F** ile temsil edilen spiro halka veya halka **G1-G5** ile temsil edilen köprülü halka içeren R^4 dahil olmak üzere, geri kalan değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak önceki dört düzenlemenin herhangi birinde açıklanır.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler Yapısal Formül (**IA**) veya (**I**) ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerlerinden her biri ve bağımsız olarak, aşağıdaki durum haricinde önceki düzenlemede açıklandığı şekildedir:

Z^2 –H'dir;

Z^3 –H'dir;

R^5 bağımsız olarak: i) –H'dir veya ii) halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, -O(C_1-C_4 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alkil), -OC(O)(C_1-C_4 alkil), -C(O)O(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl, fenil, ve 5-6 üyeli heteroarilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6-alkil grubudur;

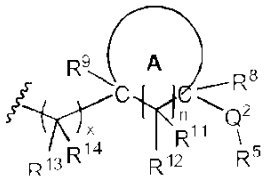
burada R^5 ile temsil edilen C_1-C_6-alkil grubunun sübstitüentinde refere edilen söz konusu alkil grupları halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; ve

burada R^5 ile temsil edilen C_1-C_6-alkil grubunun sübstitüentinde refere edilen söz konusu karbosikl, fenil, heterosikl, ve heteroaril halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -

CO_2H, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir.

Yine bir başka düzenlemede, her halka **E, G1-G5** halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_6alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil)$_2$, $-O(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)N(C_1-C_6$ alkil)$_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-alkil), $-OC(O)(C_1-C_6$ alkil), $-NHC(O)(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil)$C(O)(C_1-C_6$ alkil), ve $-CO_2R^{b'}$den oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Spesifik olarak, her halka **E, G1-G5** halojen, siyano, hidroksi, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil), C_1-C_4 alkoksi, ve halojen, siyano, hidroksi, ve $-O(C_1-C_4$ alkil)'den oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_4 alkilden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları Yapısal Formül (**IA**) veya **(I)** ile temsil edilir, burada:
R^4 aşağıdaki şekildedir:



Halka **A** aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülü karbosikl veya heterosikldir, veya halka **A** ve R^8 isteğe bağlı olarak aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülü karbosikl veya heterosikl oluşturur, veya halka **A** ve R^9 isteğe bağlı olarak aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülü karbosikl veya heterosikldir, veya halka **A** ve R^{11} isteğe bağlı olarak aromatik olmayan, 5-10 üyeli, köprülü karbosikl veya heterosikl oluşturur, burada her söz konusu karbosikl bir veya birkaç J^A örneği ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir ve burada her karbosikl bir veya birkaç J^B örneği ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir.

R^1 -H'dir.

R^2 -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, veya $-NH_2$'dir. Spesifik olarak, R^2 -H, veya $-CH_2OH$'dir.

R^3 -H, -F, -Cl, C_{1-4} alkil (örneğin, $-CH_3$ veya $-C_2H_5$), veya C_{1-4} haloalkildir (örneğin, $-CF_3$). Alternatif olarak, R^3 -H, -F, veya –Cl'dir.

Z^1 -H, -F, veya –Cl'dir.

Z^2 -H veya halojen, siyano, hidroksi, ve $-O(C_1-C_4$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

Z^3 -H veya halojen, siyano, hidroksi, ve $-O(C_1-C_4$ alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

Q^2 bağımsız olarak -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$'dir.

Y^1 -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-,-NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, veya $-CO_2SO_2-$'dir.

R^5: i) -H'dir; ii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkil grubudur; iii) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen, C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikldir; iv) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen, 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikldir; v) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen fenil grubudur; vi) isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen 5-6 üyeli heteroaril halkasıdır; veya isteğe bağlı olarak, R ve bağlandığı nitrojen atomu ile birlikte, 5-7 üyeli, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen aromatik olmayan heterosikldir; ve R^5 ile temsil edilen söz konusu alkil halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil), C_1-C_4 alkoksi, $-NRCO(C_1-C_4$ alkil), $-CONR(C_1-C_4$ alkil), $-NRCO_2(C_1-C_4$ alkil), bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_3-C_7 aromatik olmayan karbosikl, bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikl; ve bir veya birkaç J^{E1} örneği ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen fenilden bağımsız olarak seçilen isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

burada R^5 ile temsil edilen her söz konusu karbosikl, heterosikl, fenil ve heteroaril halojen, siyano, hidroksi, okso, C_1-C_4alkil, $-O(C_1-C_4$ alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alkil), $-OC(O)(C_1-C_4$ alkil), $-C(O)O(C_1-C_4$ alkil) ve $-CO_2H$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$ alkil)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-$

C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Her R^8 ve R^9 bağımsız olarak -H, halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4alkoksialkil, $-O(C_1-C_4$ alkil), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), veya $-N(C_1-C_4$alkil$)_2$'dir.

R^{11}, R^{12}, R^{13}, ve R^{14} her biri bağımsız olarak -H, halojen, veya halojen, hidroksi, ve C_1-C_6 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

Her J^A ve J^B halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_6 alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil$)_2$, $-O(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)N(C_1-C_6$ alkil$)_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-alkil), $-OC(O)(C_1-C_6$ alkil), $-NHC(O)(C_1-C_6$ alkil), $-N(C_1-C_6$ alkil$)C(O)(C_1-C_6$ alkil), ve $-CO_2R^b$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir; burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkil), $-N(C_1-C_4$alkil$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alkil), $-CO(C_1-C_4$ alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

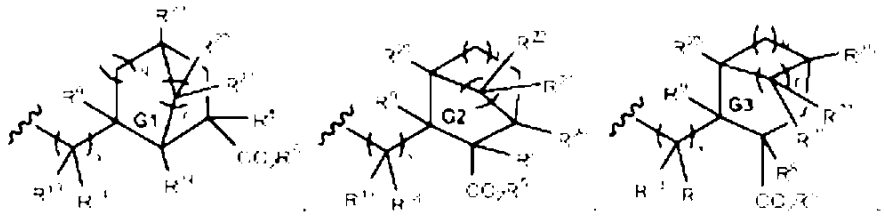
n 0 veya 1'dir.

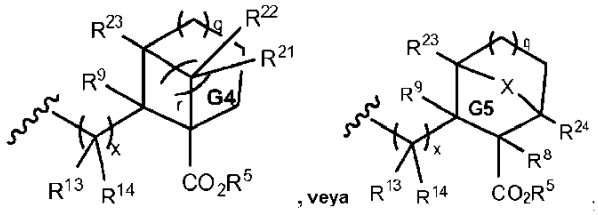
x 0 veya 1'dir.

Geri kalan değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak, Yapısal Formüllere (**IA**) ve (**I**) yönelik değişkenlerin herhangi bir kümesinde yukarıda açıklandığı şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar Yapısal Formül (**IA**) veya (**I**) ile temsil edilir, burada:

R^4 aşağıdaki gibidir:





Her halka **G1**-**G4** bağımsız olarak, bir veya birkaç J^A örneği ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilen 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü karbosikldir, ve halka **G5** bir veya birkaç J^B örneği ile isteğe bağlı olarak ayrıca sübstitüe edilen 5-10 üyeli aromatik olmayan köprülü heterosikldir.

X -O-, -S-, veya -NR^g-'dir.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, ve R^{25}'ten her biri bağımsız olarak -H, halojen, -OH, C_1-C_6 alkoksi, veya halojen, siyano, hidroksi, C_1-C_6 alkil, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alkil), -OC(O)(C_1-C_6 alkil), -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

R^g -H veya halojen, siyano, okso, hidroksi, amino, karboksi, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 aminoalkoksi, C_1-C_6 siyanoalkoksi, C_1-C_6hidroksialkoksi, ve C_2-C_6 alkoksialkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir.

q 0, 1 veya 2'dir.

r 1 veya 2'dir.

Geri kalan değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak önceki paragrafta yukarıda açıklandığı şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları Yapısal Formül (**IA**) veya **(I)** ile temsil edilir, burada değişkenlerden her biri ve bağımsız olarak, aşağıda açıklananlar haricinde önceki paragrafta yukarıda açıklandığı şekildedir:

R^1 -H'dir.

R^2 -H'dir.

R^3 -H, -F, -Cl, C_{1-4} alkil, veya C_{1-4} haloalkildir. Alternatif olarak, R^3 -H, -F, veya –Cl'dir.

Z^1 -H, -F, veya –Cl'dir.

Z^2 -H'dir.

Z^3 -H'dir.

X -O-'dur.

R^5 -H, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkil, veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen fenildir.

Her R^8 bağımsız olarak -H, halojen, hidroksi, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_1-C_4 hidroksialkil, C_2-C_4 alkoksialkil, veya -O(C_1-C_4alkil)'dir.

Her R^9, R^{13}, ve R^{14} bağımsız olarak -H veya C_1-C_4 alkildir.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, ve R^{25}'ten her biri bağımsız olarak -H, halojen, -OH, C_1-C_6 alkoksi, veya halojen, hidroksi, C_1-C_6 alkil, ve -O(C_1-C_6 alkil)'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_6 alkildir. Spesifik olarak R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, ve R^{25} her bağımsız olarak -H, C_{1-6} alkil, veya C_{1-6} haloalkildir.

Her halka **G1-G5** halojen, siyano, hidroksi, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6alkil)$_2$, -O(C_1-C_6 alkil), halojen, hidroksi, ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_4 alkilden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler Yapısal Formüllerden **I-VI** (bundan sonra Yapısal Formüllere **I-VI** yapılan referans Yapısal Formülleri **I, IA, II, III, IV, V, VI** içerir) ve **XI(A)-XIV** (bundan sonra Yapısal Formüllere **XI(A)-XIV** yapılan referans Yapısal Formülleri **XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII**, ve **XIV** içerir) herhangi biri ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, R^3'ün metil veya etil gibi C_{1-6} alkil olması halinde, burada açıklanan bileşiklere yönelik herhangi bir düzenlemede yukarıda açıklandığı şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler Yapısal Formüllerden **I-VI** ve **XI(A)-XIV** herhangi biri ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, x'in 0 olması haricinde burada açıklanan bileşiklere yönelik herhangi bir düzenlemede yukarıda açıklandığı şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler Yapısal Formüllerin **I, IA, II, VI, XI(A)** ve **XI(B)** herhangi biri ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerleri bağımsız herhangi bir

düzenlemede olarak, halkanın A köprülü olması haricinde burada açıklanan bileşiklere yönelik herhangi bir düzenlemede yukarıda açıklandığı şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler Yapısal Formüllerin **I, IA, II, VI, XI(A),** ve **XI(B)** herhangi biri ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, Q^2'nin bağımsız olarak -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ olması; veya alternatif olarak, Q^2'nin bağımsız olarak $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, veya $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ olması haricinde burada açıklanan bileşiklere yönelik herhangi bir düzenlemede yukarıda açıklandığı şekildedir.

Yine bir başka düzenlemede, bileşikler Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** herhangi biri ile temsil edilir, burada değişkenlerin değerleri bağımsız olarak, burada açıklanan bileşiklere yönelik herhangi bir düzenlemede yukarıda açıklandığı şekildedir, bunun koşulu Q^2 -O- veya -NR- olduğunda, halkanın **A** –H'den başka J^A ile ayrıca sübstitüe edilmesidir; ve bunun koşulu Q^3 -C(O)- olduğunda, R^5'in sübstitüe edilen C_1-C_6 alifatik grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_3-C_8 aromatik olmayan karbosikl; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen, 6-10-üyeli karbosiklik aril grubu; isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen, 4-8 üyeli aromatik olmayan heterosikl; veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen 5-10 üyeli heteroaril grubu olmasıdır. Spesifik bir düzenlemede, Q^2 -O- veya -NR- olduğunda, halkanın **A** -Q^2R5'e ikiz pozisyonda –H'den başka J^A ile ayrıca sübstitüe edilmesidir.

Yine bir başka düzenlemede, tarifname Şekiller 3-5'te gösterilen bileşiklerden herhangi birine veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına yöneliktir.

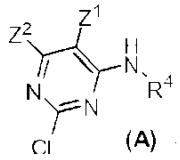
Yine bir başka düzenlemede, tarifname Şekil 6'da gösterilen bileşiklerden herhangi birine veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına yöneliktir. Yine bir başka düzenlemede, tarifname Şekil 7'de gösterilen bileşiklerden herhangi birine veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına yöneliktir. Yine bir başka düzenlemede,

tarifname Şekil 8'de gösterilen bileşiklerden herhangi birine veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına yöneliktir.

Bazı düzenlemelerde, Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)**-XIV değişkenlerinden her biri ve bağımsız olarak, Şekiller 3-8'in bileşiklerinde gösterildiği şekildedir.

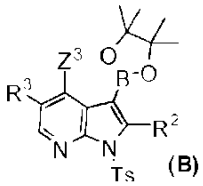
Yukarıda açıklanan şekilde her biri ve bağımsız olarak, burada açıklanan yukarıdaki bileşikler biyolojik numunelerde veya bir hastada influenza virüs replikasyonunun inhibitörleri olarak kullanıma yönelik yararlı olabilir. Bu bileşikler ayrıca, bir biyolojik numunede veya bir hastada influenza virüslerinin miktarının (viral titre) azaltılmasında yararlı olabilir. Bir biyolojik numunede veya bir hastada influenza virüslerinden kaynaklanan enfeksiyonların terapötik ve profilaktik tedavisinde kullanılmaya yönelik yararlı olabilir.

Tarifname ayrıca buluşun bir bileşiğinin hazırlanmasına yönelik yöntemler sağlar. Bir düzenlemede, yöntemler Yapısal Formülün **(IA)** ile temsil edilen bileşikleri veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları hazırlamaya yöneliktir. Yöntemleri bileşiğin **A**:



(A)

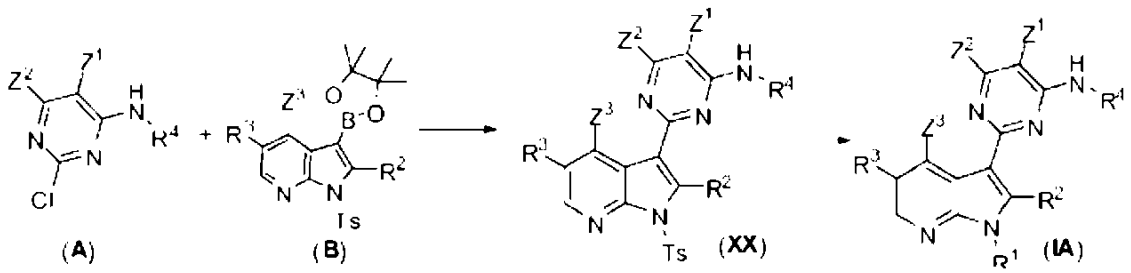
Bileşik **B** ile:



(B)

aşağıda Şemada A gösterildiği üzere Yapısal Formül (**XX**) ile temsil edilen bir bileşiği oluşturmak üzere reakte edilmesi adımını içerir:

Şema A

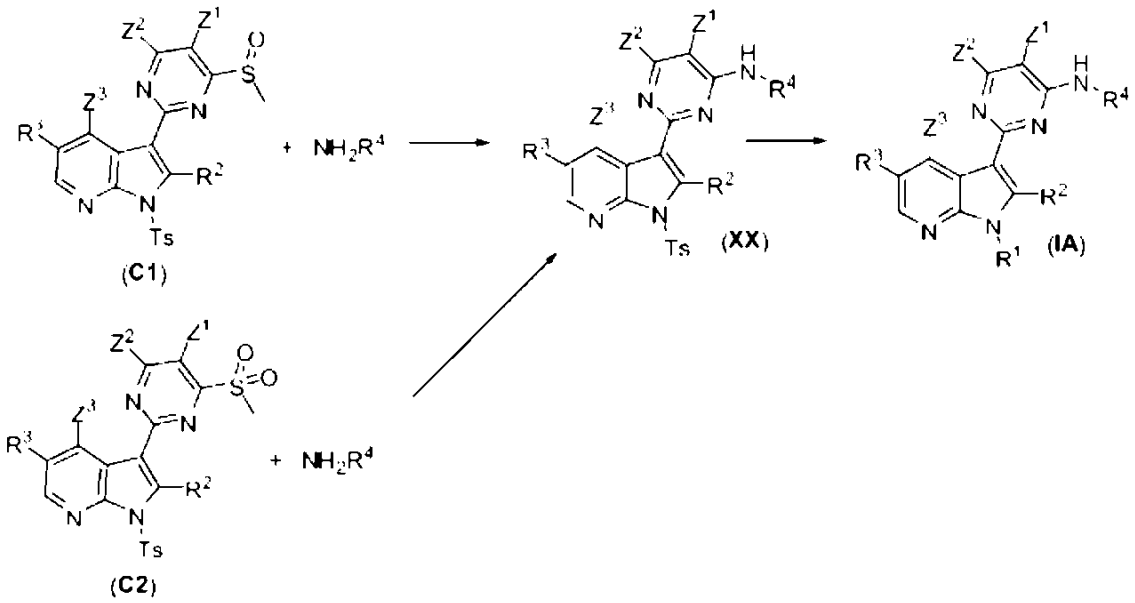


(A) (B) (XX) (IA)

Yapısal Formüllerin (**IA**) ve (**XX**) değişkenleri, ve bileşikler (**A**) ve **(B)** bağımsız olarak yukarıda açıklanan düzenlemelerden herhangi birinde tanımlandığı şekildedir. Ts tosildir. Kloro-pirimidin ile dioksaborolanın kenetlenmesine yönelik örneğin WO 2005/095400 ve WO 2007/084557'deki teknikte bilinen herhangi bir uygun reaksiyon koşulu bileşik (**A**) ve **(B)** arasındaki reaksiyona yönelik kullanılabilir**.** Örneğin, bileşik (**A**) ve **(B)** arasındaki reaksiyon $Pd(PPh_3)4$ varlığında gerçekleştirilebilir. Spesifik örnek niteliğindeki koşullar aşağıdaki Örneklemede (örneğin, Genel Şemalar 5A, 6A, 7, 11, 14, 16, 31, 32, 33, 40, 44, 49, 51, 52, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 76) açıklanır.

Bir başka düzenlemede, yöntemler aşağıda Şema **B**'de gösterildiği üzere Yapısal Formül (**XX**) ile temsil edilen bileşiği oluşturmak üzere NH_2R^4 ile bileşiğin **C1** veya **C2** reakte edilmesi adımını içerir:

Şema B



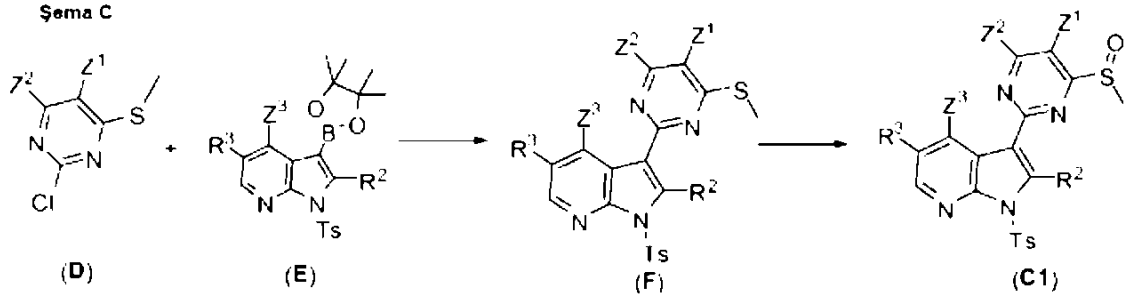
Yapısal Formüllerin (**IA**) ve (**XX**) değişkenleri, bileşikler (**C1**) ve (**C2**), ve NH_2R^4'ün R^4'ü bağımsız olarak yukarıda açıklanan düzenlemelerin herhangi birinde tanımlandığı şekildedir. Ts tosildir. Sülfinil grubu ile bir aminin kenetlenmesine yönelik örneğin WO 2005/095400 ve WO 2007/084557'deki teknikte bilinen herhangi bir uygun reaksiyon koşulu NH_2R^4 ile bileşiklerin (**C1**) ve (**C2**) reaksiyonuna yönelik kullanılabilir. Spesifik örnek niteliğindeki koşullar aşağıdaki Örneklemede (örneğin, Genel Şemalar 13,15, 19, 20, 23, 30, 39, 41, 42, 44, 45, 50, 53, 54, 65, 72, 73, 74, ve 77) açıklanır.

İsteğe bağlı olarak ve bağımsız olarak ayrıca Şemalara **A** ve **B** referans ile yukarıda açıklanan yöntemler, Yapısal Formülün (**IA**) bileşiğini oluşturmak üzere Yapısal Formülün (**XX**) bileşiğinin Ts grubunun korumasız bırakılmasını içerir. Teknikte bilinen Ts grubunun korumasız bırakılmasına yönelik herhangi bir uygun koşul buluşta kullanılabilir. Spesifik örnek niteliğindeki koşullar aşağıdaki Örneklemede açıklanır. De-tosilasyon Yapısal Formülün (**IA**) bileşiklerini üretebilir, burada R^1 -H'dir. İstendiğinde, R^1 pozisyonu Yapısal Formülün (**IA**) bileşiklerinden teknikte bilinen herhangi bir yöntem ile alkillenebilir, burada R^1 C_{1-6} alkildir.

Bileşikler (**A**), (**B**), (**C1**), (**C2**), ve NH_2R^4 teknikte bilinen herhangi bir yöntem ile hazırlanabilir. Spesifik örnekleyici sentetik yöntemler aşağıdaki Örneklemede aşağıda açıklanır. Örneğin bileşik (**C1**) Şema C'de açıklandığı üzere hazırlanabilir: örneğin

$Pd(PPh_3)_4$ varlığında bileşikle (**D**) ve (**E**) arasındaki reaksiyon bileşiği (**F**) üretebilir. Bileşik (**F**) akabinde bileşiği (**C**) oluşturmak üzere örneğin meta-kloroperbenzoik asit ile işlem yoluyla uygun koşullar altında oksitlenebilir. (Bakınız, örneğin, Genel Şema 44'e yönelik Örneklemede açıklanan detaylı deneysel detaylar.)

Şema C



Tanımlar ve Genel Terminoloji

Kimyasal elemanlar, Elementlerin Periyodik Tablosu, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75. Baskı ile uyumlu olarak tanımlanır. Ek olarak, organik kimyanın genel prensipleri "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausolito: 1999, ve "March's Advanced Organic Chemistry", 5. Baskı, Ed.: Smith, M.B. ve March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001'de açıklanır.

Burada açıklanan bileşikler, aşağıda genel olarak gösterildiği gibi veya buluşun özel sınıfları, alt sınıfları ve türleri ile örneklendiği üzere bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak be sübstitüe edilebilir. "İsteğe bağlı olarak sübstitüe edilen" ifadesinin "sübstitüe edilen veya sübstitüe edilmeyen" terimi ile değişimli olarak kullanıldığı anlaşılacaktır. Genel olarak, "isteğe bağlı olarak" teriminden önce olsa da olma da "sübstitüe edilen" terimi belirli bir sübstitüentin radikali ile verilen bir yapıdaki bir veya birkaç hidrojen radikalinin değiştirilmesine refere eder. Aksi belirtilmedikçe, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen grup grubun her bir sübstitüe edilebilir pozisyonunda bir sübstitüente sahip olabilir. Verilen bir yapıda birden fazla pozisyon belirli bir gruptan seçilen birden fazla sübstitüent ile sübstitüe edilebildiğinde, sübstitüent her bir pozisyonunda aynı veya farklı olabilir. "İsteğe bağlı olarak sübstitüe edilen" terimi bir listeden önce geldiğinde, söz konusu terim bu listede akabindeki sübstitüe edilebilen grupların tümüne refere eder. Sübstitüent radikalinin veya yapısının tanımlanamaması veya "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen" olarak tanımlanması halinde, sübstitüent radikali veya yapısı sübstitüe edilmez. Örneğin, X'in isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen

C_1-C_3alkil veya fenil olması halinde; X isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_1-C_3 alkil veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen fenil olabilir. Benzer şekilde, "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen" teriminin bir listeyi takip etmesi halinde, söz konusu terim ayrıca aksi belirtilmedikçe önceki listedeki sübstitüe edilebilir grupların tümüne refere eder. Örneğin: X'in C_1-C_3 alkil veya fenil olması halinde, burada X isteğe bağlı ve bağımsız olarak J^x ile sübstitüe edilir, C_1-C_3alkil ve fenil J^x ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir. Teknikte uzman kişi tarafından anlaşılacağı üzere, , halojen, NO_2, CN, NH_2, OH, veya OCF_3 gibi gruplar sübstitüe edilebilir gruplar değildir.

Burada kullanıldığı üzere "-e kadar" ifadesi, sıfıra veya ifadeyi takip eden sayıya eşit veya az olan herhangi bir tam sayıya refere eder. Örneğin, "3'e kadar" 0, 1, 2, ve 3'ten herhangi biri anlamına gelir. Burada açıklandığı üzere, atomların belirli bir sayı aralığı buradaki herhangi bir tam sayıyı içerir. Örneğin, 1-4 atoma sahip bi grup 1, 2, 3, veya 4 atoma sahip olabilir.

Bu buluş tarafından ön görülen sübstitüent seçimi ve sübstitüentlerin kombinasyonları stabil veya kimyasal olarak uygulanabilir bileşiklerin oluşumu ile sonuçlananlardır. Burada kullanıldığı üzere "stabil" terimi, burada açıklanan amaçların bir veya birkaçına yönelik üretimlerine, saptanmalarına ve spesifik olarak geri kazanımlarına, saflaştırmalarına ve kullanımlarına olanak sağlamak üzere koşullara tabi tutulduğunda büyük ölçüde değişmeyen bileşiklere refere eder. Bazı düzenlemelerde, stabil bileşik veya kimyasal olarak uygulanabilir bileşik en az bir hafta 40°C veya daha az bir sıcaklıkta tutulduğunda, nem yokluğunda veya diğer kimyasal olarak reaktif koşullarda büyük ölçüde değişmeyendir. Stabil bir yapı ile sonuçlanan sübstitüent seçimleri ve kombinasyonları tasarlanır. Bu tür seçimler ve kombinasyonlar, teknikte uzman kişilerce anlaşılacaktır ve gereksiz deneyler olmaksızın belirlenebilir.

Burada kullanıldığı üzere "alifatik" veya "alifatik grup" terimi, tamamen doymuş olan ve bir veya birkaç doymamışlık birimi içeren, ancak aromatik olmayan düz zincirli (yani, dallanmamış), veya dallanmış, hidrokarbon zinciri anlamına gelir. Aksi belirtilmedikçe, alifatik gruplar 1-20 alifatik karbon atomu içerir. Bazı düzenlemelerde, alifatik grup 1-10 alifatik karbon atomu içerir. Diğer düzenlemelerde, alifatik gruplar 1-8 alifatik karbon atomu içerir. Yine diğer düzenlemelerde, alifatik gruplar 1-6 alifatik karbon atomu içerir, ve yine diğer düzenlemelerde, alifatik gruplar 1-4 alifatik karbon atomu içerir. Alifatik gruplar lineer veya dallanmış, sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş alkil, alkenil,

veya alkinil grubu olabilir. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak üzere, metil, etil, izopropil, n-propil, sec-bütil, vinil, n-bütenil, etinil, ve tert-bütil ve asetilen içerir.

Burada kullanıldığı üzere "alkil" terimi doymuş düz veya dallanmış zincir hidrokarbon anlamına gelir. Burada kullanıldığı üzere "alkenil" terimi bir veya birkaç çift bağ içeren düz veya dallanmış zincirli hidrokarbon anlamına gelir. Burada kullanıldığı üzere "alkinil" bir veya birkaç üçlü bağ içeren düz veya dallanmış zincirli hidrokarbon anlamına gelir. Burada kullanıldığı üzere her bir "alkil", "alkenil" veya "alkinil" terimi aşağıda verildiği üzere isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir. Bazı düzenlemelerde, "alkil" C_1-C_6 alkil veya C_1-C_4 alkildir. Bazı düzenlemelerde, "alkenil" C_2-C_6 alkenil veya C_2-C_4alkenildir. Bazı düzenlemelerde, "alkinil" is C_2-C_6 alkinil veya C_2-C_4alkinildir.

"Sikloalifatik" (veya "karbosikl" veya "karbosiklil" veya "karbosiklik") terimi, doymuş olabilen veya üç ila on dört halka karbon atomuna sahip bir veya birkaç doymamışlık birimi içeren halka sistemini içeren aromatik olmayan karbona refere eder. Bazı düzenlemelerde, karbon atomlarının sayısı 3 ila 10'dur. Diğer düzenlemelerde, karbon atomlarının sayısı 4 ila 7'dir. Yine diğer düzenlemelerde, karbon atomlarının sayısı 5 veya 6'dır. Terim monosiklik, bisiklik veya polisiklik, kaynaşık, spiro veya köprülü karbosiklik halka sistemlerini içerir. Terim ayrıca, karbosiklik halkanın bir veya birkaç aromatik olmayan karbosiklik veya heterosiklik halkaya veya bir veya birkaç aromatik halkaya veya bunların kombinasyonlarına "kaynaşık" olabildiği polisiklik halka sistemlerini içerir, burada radikal veya bağlanma noktası karbosiklik halka üzerindedir. "Kaynaşık" bisiklik halka sistemleri iki birleşen halka atomunu paylaşan iki halka içerir. Köprülü bisiklik grubu, üç veya dört bitişik halka atomunu paylaşan iki halka içerir. Spiro bisiklik halka sistemleri bir halka atomunu paylaşır. Sikloalifatik gruplarının örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, sikloalkil ve sikloalkenil gruplarını içerir. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak üzere, siklohekzil, siklopropenil, ve siklobütil içerir.

Burada kullanıldığı üzere "heterosikl" (veya "heterosiklil", veya "heterosiklik" veya "aromatik olmayan heterosikl") terimi, bir veya birkaç halka karbonun N, S, veya O gibi bir heteroatom ile değiştirildiği ve sistemdeki her halkanın 3 ila 7 üyesini içerdiği üç ila on dört halka atomuna sahip bir veya birkaç doymamışlık birimi içeren veya doymuş olabilen aromatik olmayan halka sistemine refere eder. Bazı düzenlemelerde, aromatik olmayan heterosiklik halkalar halka içindeki N, S ve O'dan seçilen üçe kadar heteroatom içerir. Diğer düzenlemelerde, aromatik olmayan heterosiklik halkaları halka

sistemindeki N, S ve O'dan seçilen ikiye kadar heteroatom içerir. Yine diğer düzenlemelerde, aromatik olmayan heterosiklik halkalar halka sistemindeki N ve O'dan seçilen ikiye kadar heteroatom içerir. Terim, monosiklik, bisiklik veya polisiklik kaynaşık, spiro veya köprülü heterosiklik halka sistemlerini içerir. Terim ayrıca, heterosiklik halkanın bir veya birkaç aromatik olmayan karbosiklik veya heterosiklik halkaya veya bir veya birkaç aromatik halkaya veya bunların kombinasyonlarına kaynaşık olabildiği polisiklik halka sistemlerini içerir, burada radikal veya bağlanma noktası heterosiklik halka üzerindedir. Heterosikllerin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, piperidinil, piperizinil, pirolidinil, pirazolidinil, imidazolidinil, azepanil, diazepanil, triazepanil, azokanil, diazokanil, triazokanil, oksazolidinil, izoksazolidinil, tiyazolidinil, izotiyazolidinil, oksazokanil, oksazepanil, tiyazepanil, tiyazokanil, benzimidazolonil, tetrahidrofuranil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotiyofenil, tetrahidrotiyofenil, örneğin, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiyomorfolino, 3-tiyomorfolino, 4-tiyomorfolino dahil olmak üzere morfolino, 1-pirolidinil, 2-pirolidinil, 3-pirolidinil, 1-tetrahidropiperazinil, 2-tetrahidropiperazinil, 3-tetrahidropiperazinil, 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil, 1-pirazolinil, 3-pirazolinil, 4-pirazolinil, 5-pirazolinil, 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil, 4-piperidinil, 2-tiyazolidinil, 3-tiyazolidinil, 4-tiyazolidinil, 1-imidazolidinil, 2-imidazolidinil, 4-imidazolidinil, 5-imidazolidinil, indolinil, tetrahidrokinolinil, tetrahidroizokinolinil, benzotiyolanil, benzoditiyanil, 3-(1-alkil)-benzimidazol-2-onil, ve 1,3-dihidro-imidazol-2-onil içerir.

Tek başına veya "aralkil", "aralkoksi", "ariloksialkil", veya "heteroarilde" olduğu gibi daha büyük bir kısmın parçası olarak kullanılan "aril" (veya "aril halka" veya "aril grubu") terimi, karbosiklik veya heterosiklik aromatik halka sistemlerine refere eder. "Aril" terimi, "aril halkası" veya "aril grubu" ile değişimli olarak kullanılabilir.

"Karbosiklik aromatik halka" grupları yalnızca karbon halka atomlarına (tipik olarak altı ila on dört) sahiptir ve iki veya daha fazla karbosiklik aromatik halkanın birbirine kaynaştırıldığı fenil ve kaynaşık polisiklik aromatik halka sistemleri gibi monosiklik aromatik halkalar içerir. Örnekler 1-naftil, 2-naftil, 1-antrasil ve 2-antrasil. Ayrıca burada kullanıldığı üzere "karbosiklik aromatik halka" veya "karbosiklik aromatik" terimi kapsamına dahil edilen, aromatik halkanın indanil, ftalimidil, naftimidil, fenantridinil, veya tetrahidronaftilde olduğu gibi bir veya birkaç aromatik olmayan halkaya (karbosiklik veya heterosiklik) "kaynaşık" olduğu gruptur, burada radikal veya bağlanma noktası aromatik halka üzerindedir.

Tek başına veya "heteroaralkil" veya "heteroarilalkokside" olduğu gibi daha büyük bir kısmın parçası olarak kullanılan "heteroaril", "heteroaromatik", "heteroaril halkası", "heteroaril grubu", "aromatik heterosikl" veya "heteroaromatik grup" terimleri, monosiklik aromatik halkanın bir veya birkaç diğer aromatik halkaya kaynaştırıldığı monosiklik heteroaromatik halkalar ve polisiklik aromatik halkalar dahil olmak üzere, beş ila on dört üyeye sahip heteroaromatik halka gruplarına refere eder. Heteroaril grupları, bir veya birkaç halka heteroatomuna sahiptir. Burada kullanıldığı üzere "heteroaril" terimi kapsamına dahil edilen, aromatik halkanın bir veya birkaç aromatik olmayan halkaya (karbosiklik veya heterosiklik) "kaynaşık" olduğu bir gruptur, burada radikal veya bağlanma noktası aromatik halka üzerindedir. Burada kullanıldığı üzere bisiklik 6,5 heteroaromatik halka, örneğin, ikinci beş üyeli halkaya kaynaşık altı üyeli heteroaromatik halkadır, burada radikal veya bağlanma noktası altı üyeli halka üzerindedir. Heteroaril gruplarının örnekleri, örneğin, 2-furanil, 3-furanil, N-imidazolil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 5-imidazolil, 3-izoksazolil, 4-izoksazolil, 5-izoksazolil, 2-oksadiazolil, 5-oksadiazolil, 2-oksazolil, 4-oksazolil, 5-oksazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 1-pirolil, 2-pirolil, 3-pirolil, 2-pridil, 3-pridil, 4-pridil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 3-piridazinil, 2-tiyazolil, 4-tiyazolil, 5-tiyazolil, 2-triazolil, 5-triazolil, tetrazolil, 2-tiyenil, 3-tiyenil, karbazolil, benzimidazolil, benzotiyenil, benzofuranil, indolil, benzotriazolil, benzotiyazolil, benzoksazolil, benzimidazolil, izokinolinil, indolil, izoindolil, akridinil, benzizoksazolil, izotiyazolil, 1,2,3-oksadiazolil, 1,2,5-oksadiazolil, 1,2,4-oksadiazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,3-tiyadiazolil, 1,3,4-tiyadiazolil, 1,2,5-tiyadiazolil, purinil, pirazinil, 1,3,5-triazinil, kinolinil (örneğin, 2-kinolinil, 3-kinolinil, 4-kinolinil), ve izokinolinil (örneğin, 1-izokinolinil, 3-izokinolinil, veya 4-izokinolinil) dahil olmak üzere, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, imidazolil, pirolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil, tiyazolil, izotiyazolil veya tiyadiazolil içerir.

Burada kullanıldığı üzere, "siklo", "siklik", "siklik grup" veya "siklik kısım", her biri daha önceden tanımlanan sikloalifatik, heterosikloalifatik, karbosiklik aril, veya heteroaril dahil olmak üzere mono-, bi-, ve tri-siklik halka sistemlerini içerir.

Burada kullanıldığı üzere, bir "bisiklik halka sistemi" iki halka oluşturan 8-12 (örneğin, 9, 10, veya 11) üyeli yapıları içerir, burada iki halka ortak olarak en az bir atoma sahiptir (örneğin, ortak olarak 2 atom). Bisiklik halka sistemleri bisikloalifatikleri (örneğin,

bisikloalkil veya bisikloalkenil), bisikloheteroalifatikleri, bisiklik karbosiklik arilleri, ve bisiklik heteroarilleri içerir.

Burada kullanıldığı üzere, "köprülü bisiklik halka sistemi" halkaların köprülü olduğu bisiklik heterosikloalifatik halka sistemi veya bisiklik sikloalifatik halka sistemine refere eder. Köprülü bisiklik halka sistemlerinin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, adamantanil, norbornanil, bisiklo[3.2.1]oktil, bisiklo[2.2.2]oktil, bisiklo[3.3.1]nonil, bisiklo[3.2.3]nonil, 2-oksa-bisiklo[2.2.2]oktil, 1-aza-bisiklo[2.2.2]oktil, 3-aza-bisiklo[3.2.1]oktil, ve 2,6-dioksa-trisiklo[3.3.1.03,7]nonil içerir. Bir köprülü bisiklik halka sistemi alkil (karboksialkil, hidroksialkil, ve trifloro metil gibi haloalkil), alkenil, alkinil, sikloalkil, (sikloalkil)alkil, heterosikloalkil, (heterosikloalkil)alkil, karbosiklik aril, heteroaril, alkoksi, sikloalkiloksi, heterosikloalkiloksi, (karbosiklik aril)oksi, heteroariloksi, aralkiloksi, heteroaralkiloksi, aroil, heteroaroil, nitro, karboksi, alkoksikarbonil, alkilkarboniloksi, aminokarbonil, alkilkarbonilamino, sikloalkilkarbonilamino, (sikloalkilalkil)karbonilamino, (karbosiklik aril)karbonilamino, aralkilkarbonilamino, (heterosikloalkil)karbonilamino, (heterosikloalkilalkil)karbonilamino, heteroarilkarbonilamino, heteroaralkilkarbonilamino, siyano, halo, hidroksi, asil, merkapto, alkilsülfanil, sülfoksit, üre, tiyoüre, sülfamoil, sülfamid, okso, veya karbamoil gibi bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir.

Burada kullanıldığı üzere, "köprü" iki farklı molekül parçasını bağlayan atomların bir dallanmamış zinciri veya bir bağ veya bir atoma refere eder. Köprü yoluyla bağlanan iki atom (her zaman değil ancak bazen iki tersiyer karbon atomu) "köprü başları" olarak adlandırılır.

Burada kullanıldığı üzere, "spiro" terimi iki halka arasındaki tek ortak atom olarak bir atoma (genellikle bir kuaterner atom) sahip halka sistemlerine refere eder.

"Halka atomu" terimi bir aromatik grubun halkasında, sikloalkil grubunda veya aromatik olmayan heterosiklik halkada C, N, O veya S gibi bir atomdur.

Bir aromatik grupta "sübstitüe edilebilir halka atomu", bir hidrojen atomuna bağlanan bir halka karbon veya nitrojen atomudur. Hidrojen, uygun bir sübstitüent grubu ile isteğe bağlı olarak değiştirilebilir. Bu nedenle "sübstitüe edilebilir halka atomu" terimi, iki halka

kaynaştırıldığında paylaşılan halka nitrojen veya karbon atomlarını içermez. Ek olarak, "sübstitüe edilebilir halka atomu", yapı hidrojenden farklı bir kısma bağlandıklarını gösterdiğinde halka karbon veya nitrojen atomlarını içermez.

"Heteroatom" terimi, oksijen, sülfür, nitrojen, fosfor, veya silikondan bir veya birkaçı (nitrojen, sülfür, fosfor, veya silikonun oksitlenmiş herhangi bir formu; herhangi bir bazik nitrojenin kuaternize formu veya; bir heterosiklik halkanın sübstitüe edilebilir nitrojeni, örneğin N (3,4-dihidro-2H-pirolilde olduğu gibi), NH (pirolidinilde olduğu gibi) veya NR^+ (N-sübstitüe pirolidinilde olduğu gibi)) anlamına gelir.

Burada kullanıldığı üzere isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen aralkil alkil veya aril kısmı üzerinde sübstitüe edilebilir. Aksi belirtilmedikçe burada kullanıldığı üzere isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen aralkil isteğe bağlı olarak aril parçası üzerinde sübstitüe edilir.

Bazı düzenlemelerde, bir alifatik veya heteroalifatik grup, veya bir aromatik olmayan heterosiklik halka bir veya birkaç sübstitüent içerebilir. bir alifatik veya heteroalifatik grubunun doymuş karbonu veya aromatik olmayan heterosiklik halka üzerindeki uygun sübstitüentler yukarıda listelenenlerden, örneğin, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1}, ve J^{E1} tanımlarında seçilir. Diğer uygun sübstitüentler bir karbosiklik aril veya heteroaril grubunun doymamış karbonuna yönelik uygun olarak listelenenleri içerir ve ek olarak aşağıdakileri içerir: =O, =S, =NNHR*, $=NN(R^*)_2$, =NNHC(O)R*, $=NNHCO_2$(alkil), $=NNHSO_2$(alkil), veya =NR*, burada her R* hidrojen veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen bir C_{1-6} alifatikten bağımsız olarak seçilir. R* alifatik grup üzerindeki isteğe bağlı sübstitüent NH_2, $NH(C_{1-4}$ alifatik), $N(C_{1-4}$ alifatik$)_2$, halojen, C_{1-4} alifatik, OH, $O(C_{1-4}$ alifatik), NO_2, CN, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$alifatik), O(halo C_{1-4} alifatik), veya halo(C_{1-4} alifatik)'ten seçilir, burada R*'a ait önceki C_{1-4}alifatik gruplar sübstitüe edilmez.

Bazı düzenlemelerde, aromatik olmayan heterosiklik halkanın nitrojeni üzerinde isteğe bağlı sübstitüent örneğin, J^B, J^{D1} ve J^{E1} tanımlarında yukarıda kullanılanları içerir. Diğer uygun sübstitüentler $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, veya $-NR^+SO_2R^+$ içerir; burada R^+ hidrojen, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6} alifatik, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen fenil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen -O(Ph), isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen $-CH_2$(Ph), isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen $-(CH_2)_{1-2}$(Ph); isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen -CH=CH(Ph); veya oksijen, nitrojen, veya sülfürden bağımsız olarak

seçilen bir ila dört heteroatoma sahip sübstitüe edilmeyen 5-6 üyeli heteroaril veya heterosiklik halka içerir, veya, iki bağımsız R^+ oluşumu, aynı sübstitüent veya farklı sübstitüent üzerinde, her R^+ grubunun bağlı olduğu atom(lar) ile birlikte alındığında, 5-8-üyeli heterosiklil, karbosiklik aril, veya heteroaril halkası veya 3-8-üyeli sikloalkil halka oluşturur, burada söz konusu heteroaril veya heterosiklil halkası nitrojen, oksijen, veya sülfürden bağımsız olarak seçilen 1-3 heteroatoma sahiptir. R^+'ya ait fenil halkası veya alifatik grup üzerindeki isteğe bağlı sübstitüent NH_2, $NH(C_{1-4}$ alifatik), $N(C_{1-4}$ alifatik$)_2$, halojen, C_{1-4} alifatik, OH, $O(C_{1-4}$ alifatik), NO_2, CN, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$alifatik), $O($halo C_{1-4} alifatik), veya halo(C_{1-4} alifatik)'ten seçilir, burada R^+'ya ait önceki C_{1-4}alifatik gruplarından her biri sübstitüe edilmez.

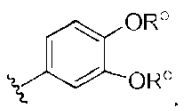
Bazı düzenlemelerde, bir karbosiklik aril (aralkil, aralkoksi, ariloksialkil ve benzeri dahil) veya heteroaril (heteroaralkil ve heteroarilalkoksi ve benzeri dahil) grubu bir veya birkaç sübstitüent içerebilir. Bir karbosiklik aril veya heteroaril grubunun doymamış karbon atomu üzerindeki uygun sübstitüentler örneğin, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1} ve J^{E1} tanımlarında yukarıda listelenenlerden seçilir. Diğer uygun sübstitüentler aşağıdakileri içerir: halojen; -R°; -OR°; -SR°; 1,2-metilenedioksi; 1,2-etilenedioksi; R° ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen fenil (Ph); R° ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen -O(Ph); $-(CH_2)_{1-2}$(Ph), isteğe bağlı olarak RC(O)NRC(O)OR5, R°; R° ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen -CH=CH(Ph); $-NO_2$; -CN; $-N(R°)_2$; -NR°C(O)R°; -NR°C(S)R°; $-NR°C(O)N(R°)_2$; $-NR°C(S)N(R°)_2$; $-NR°CO_2R°$; -NR°NR°C(O)R°; $-NR°NR°C(O)N(R°)_2$; $-NR°NR°CO_2R°$; -C(O)C(O)R°; $-C(O)CH_2C(O)R°$; $-CO_2R°$; -C(O)R°; -C(S)R°; $-C(O)N(R°)_2$; $-C(S)N(R°)_2$; -OC(O)N(R°)2; -OC(O)R°; -C(O)N(OR°) R°; -C(NOR°) R°; $-S(O)_2R°$; $-S(O)_3R°$; $-SO_2N(R°)_2$; -S(O)R°;$-NR°SO_2N(R°)_2$; $-NR°SO_2R°$; -N(OR°)R°; -C(=NH)-$N(R°)_2$; veya $-(CH2)_{0-2}NHC(O)R°$; burada her bağımsız R° oluşumu hidrojen, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6}alifatik, sübstitüe edilmeyen 5-6 üyeli heteroaril veya heterosiklik halka, fenil, -O(Ph), veya $-CH_2$(Ph)'den seçilir veya iki bağımsız R° oluşumu, aynı sübstitüent veya farklı sübstitüent üzerinde, her R° grubunun bağlı olduğu atom(lar) ile birlikte alındığında, 5-8-üyeli heterosiklil, karbosiklik aril, veya heteroaril halkası veya 3-8-üyeli sikloalkil halkası oluşturur, burada söz konusu heteroaril veya heterosiklil halkası nitrojen, oksijen, veya sülfürden bağımsız olarak seçilen 1-3 heteroatoma sahiptir. R°'ya ait alifatik grup üzerindeki isteğe bağlı sübstitüent NH_2, $NH(C_{1-4}$alifatik), $N(C_{1-4}$alifatik$)_2$, halojen, C_{1-4}alifatik, OH, $O(C_{1-4}$alifatik), NO_2, CN, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$alifatik), $O($haloC_{1-4} alifatik), veya haloC_{1-4}alifatik, CHO, $N(CO)(C_{1-4}$ alifatik), $C(O)N(C_{1-}$

$_4$ alifatik) arasından seçilir, burada R°'ya asit her önceki C_{1-4}alifatik grup sübstitüe edilmez.

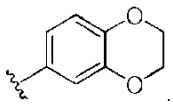
Bir halka nitrojeni üzerinde sübstitüe edilen veya bir halka karbon atomunda molekülün geri kalanına bağlanan heterosiklik halkaları içeren aromatik olmayan nitrojenin N ile sübstitüe edildiği söylenir. Örneğin, bir N alkil piperidinil grubu piperidinil halkasının iki, üç veya dört pozisyonunda molekülün geri kalanına bağlanır ve bir alkil grubu ile halka nitrojeninde sübstitüe edilir. Bir halka nitrojen üzerinde sübstitüe edilen ve ikinci halka nitrojen atomunda molekülün geri kalanına bağlanan pirazinil gibi heterosiklik halkaları içeren aromatik olmayan nitrojenin N' sübstitüe-N-heterosikller olduğu söylenir. Örneğin, bir N' asil N-pirazinil grubu bir halka nitrojen atomunda molekülün geri kalanına bağlanır ve bir asil grubu ile ikinci halka nitrojen atomunda sübstitüe edilir.

Burada kullanıldığı üzere "doymamış" terimi bir kısmın bir veya birkaç doymamışlık birimine sahip olduğu anlamına gelir.

Yukarıda detaylandırıldığı üzere, bazı düzenlemelerde, iki bağımsız R° oluşumu (veya R^+, veya burada benzer şekilde tanımlanan herhangi bir diğer değişken) 5-8-üyeli heterosiklil, karbosiklik aril, veya heteroaril halkası veya 3-8-üyeli sikloalkil halka oluşturmak üzere her bir değişkenin bağlandığı atom(lar) ile birlikte alınabilir. iki bağımsız R° oluşumu (veya R^+, veya burada benzer şekilde tanımlanan herhangi bir diğer değişken) her değişkenin bağlandığı atom(lar) ile birlikte alındığına oluşturulan örnek niteliğindeki halkalar, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içerir: a) aynı atoma bağlanan ve bir halka, örneğin, $N(R°)_2$ oluşturmak üzere bu atom ile birlikte alınan iki bağımsız R° oluşumu (veya R^+, veya burada benzer şekilde tanımlanan herhangi bir diğer değişken), burada iki R° oluşumu bir piperidin-1-il, piperazin-1-il, veya morfolin-4-il grubu oluşturmak üzere nitrojen atomu ile birlikte alınır; ve b) farklı atomlara bağlanan ve bir halka oluşturmak üzere bu atomlar ile birlikte alınan, örneğin burada bir fenil grubu iki OR° oluşumu ile sübstitüe edilir



Bu iki R° oluşumu halka içeren kaynaşık 6-üyeli oksijen oluşturmak üzere bağlandıkları oksijen atomları ile birlikte alınır:



İki bağımsız R° oluşumu (veya R^+, veya burada benzer şekilde tanımlanan herhangi bir diğer değişken) her değişkenin bağlı olduğu atom(lar) ile birlikte alındığında diğer halkaların bir değişkeninin oluşabileceği ve yukarıda detaylandırılan örneklerin sınırlayıcı olmasının amaçlanmadığı anlaşılacaktır.

Bazı düzenlemelerde, bir alkil veya alifatik zincir bir başka atom veya grup ile isteğe bağlı olarak kesilebilir. Bu, alkil veya alifatik zincirin bir metilen biriminin isteğe bağlı olarak söz konusu diğer atom veya grup ile değiştirilmesi anlamına gelir. Bu tür atomların örnekleri veya grupları, bunlarla sınırlı olmamak üzere, Q^1, Y^1, Q^2 ve Q^3 tanımlarında listelenenleri içerir. Ayrıca örnekler -NR-, -O-, -S-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NRCO-, -NRC(O)O-, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, $-NRSO_2NR-$, -SO-, veya $-SO_2-$ içerir, burada R yukarıda tanımlandığı şekildedir.

Burada kullanıldığı üzere, bir "amino" grubu $-NR^XR^Y$'ye refere eder, burada her R^X ve R^Y bağımsız olarak -H, C_1-C_6 alifatik, C_{3-7} aromatik olmayan karbosikl, 5-6 üyeli karbosiklik aril veya heteroaril, veya 4-7 üyeli aromatik olmayan heterosikldir, bunlarda her biri bağımsız olarak burada tanımlanır ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir. Karbosikl, karbosiklik aril, heteroaril, ve heterosikl için uygun sübstitüentlerden her biri bağımsız olarak halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, C_1-C_6 alkil, $-O(C_1$-C_6 alkil), -C(O)OH, $-C(O)O(C_1$-C_6 alkil), $-OC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-NHC(O)(C_1$-C_6alkil), $-NHC(O)O(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)NH(C_1$-C_6 alkil), ve $-C(O)N(C_1$-C_6alkil)$_2$ içerir, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), ve $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. C_1-C_6 alifatik (C_1-C_6 alkil dahil) için uygun sübstitüentler halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkil), $-N(C_1$-C_6 alkil)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alkil), -C(O)OH, $-C(O)O(C_1$-C_6 alkil), $-OC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alkil), $-NHC(O)O(C_1$-C_6alkil), $-C(O)NH(C_1$-C_6 alkil), $-C(O)N(C_1$-C_6 alkil)$_2$,

fenil, 5-6 üyeli heteroaril, 5-6 üyeli aromatik olmayan heterosikl, ve C_3-C_7 karbosikl içerir, burada her söz konusu alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir, ve burada her söz konusu fenil, heteroaril, heterosikl ve karbosikl R^X ve R^Y ile temsil edilen karbosikl, karbosiklik aril, heteroaril, ve heterosikl için yukarıda açıklanan bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Bazı düzenlemelerde, her R^X ve R^Y bağımsız olarak -H, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6} alifatik grup, veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{3-8} aromatik olmayan karbosikldir. Bazı düzenlemelerde, her R^X ve R^Y bağımsız olarak -H veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6}alifatik grubudur. Bazı düzenlemelerde, her R^X ve R^Y bağımsız olarak -H veya halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6} alkildir. Amino gruplarının örnekleri $-NH_2$, alifatik amino, alkilamino, dialkilamino, veya arilamino içerir. Burada kullanıldığı üzere, bir "alifatik amino" grubu $-NR^XR^Y$'ye refere eder, burada R^X yukarıda açıklandığı üzere isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6} alifatik gruptur; ve R^Y -H veya yukarıda açıklandığı üzere isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6} alifatik gruptur. Burada kullanıldığı üzere, bir "alkilamino" grubu $-NHR^X$'e refere eder, burada R^X yukarıda açıklandığı üzere isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6} alkil grubudur. Burada kullanıldığı üzere, bir "dialkilamino" grubu $-NR^XR^Y$'ye refere eder, burada her R^X ve R^Y bağımsız olarak yukarıda açıklandığı üzere isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen C_{1-6} alkil grubudur. Burada kullanıldığı üzere, bir "arilamino" grubu $-NR^XR^Y$'ye refere eder, burada R^X 5-6 üyeli, karbosiklik aril veya heteroarildir, ve R^Y -H veya 5-6 üyeli, karbosiklik aril veya heteroarildir, burada her söz konusu karbosiklik aril ve heteroaril grubu yukarıda açıklandığı üzere bağımsız ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir. "Amino" terimi terminal grubu (örneğin, alkilkarbonilamino) değildir, $-NR^X$- ile temsil edilir. R^X yukarıda tanımlanan ile aynı anlama sahiptir. Bir düzenlemede, amino grubu $-NH_2$ veya alifatik aminodur. Bir başka düzenlemede, amino grubu $-NH_2$, alkilamino veya dialkilaminodur. Yine bir başka düzenlemede, amino grubu $-NH_2$ veya arilaminodur. Yine bir başka düzenlemede, amino grubu $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkil) veya $-N(C_1$-C_6 alkil)$_2$'dir, burada her alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkil), $-N(C_1$-C_4 alkil)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alkil), $-CO(C_1$-C_4 alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alkil),

ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Burada kullanıldığı üzere, bir "amido" "aminokarbonil" ve "karbonilaminoyu" kapsar. Tek başına veya bir başka grup ile bağlantı halinde kullanıldığında bu terimler, terminal olarak kullanıldığında $N(R^XR^Y)$-C(O)- veya $R^YC(O)$-$N(R^X)$- gibi ve dahili olarak kullanıldığında -C(O)-$N(R^X)$- veya -$N(R^X)$-C(O)- gibi bir amido grubuna refere eder, burada R^X ve R^Y yukarıda tanımlandığı şekildedir. Amido gruplarının örnekleri alkilamido (alkilkarbonilamino veya alkilkarbonilamino veya alkilaminokarbonil gibi), (heterosikloalifatik)amido, (heteroaralkil)amido, (heteroaril)amido, (heterosikloalkil)alkilamido, arilamido, aralkilamido, (sikloalkil)alkilamido, veya sikloalkilamido içerir. Bazı düzenlemelerde, amido grubu -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), veya -C(O)NH(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir, burada her söz konusu alkil halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir. Bazı düzenlemelerde, amido grubu -NHC(O)(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), veya -C(O)NH(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir, burada her alkil grubu halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir.

Burada kullanıldığı üzere, bir "üre" grubu -NR^X-CO-NR^YR^Z yapısına refere eder ve bir "tiyoüre" grubu terminal olarak kullanıldığında -NR^X-CS-NR^YR^Z ve dahili olarak kullanıldığında -NR^X-CO-NR^Y- veya -NR^X-CS-NR^Y- yapısına refere eder, burada R^X, R^Y, ve R^Z'den her biri bağımsız olarak yukarıda tanımlandığı şekildedir.

Burada kullanıldığı üzere, bir "asil" grubu formil grubu veya R^X-C(O)-'ye (-alkil-C(O)- gibi, "alkilkarbonil" olarak refere edilir) refere eder, burada R^X ve "alkil" daha önceden tanımlanmıştır. Asetil ve pivaloil asil gruplarının örnekleridir.

Burada kullanıldığı üzere, bir "karboksi" grubu, bir terminal grubu olarak kullanıldığında -COOH, -$COOR^X$, -OC(O)H,-$OC(O)R^X$'e veya bir dahili grup olarak kullanıldığında -OC(O)- veya -C(O)O-'ye refere eder, burada R^X yukarıda tanımlandığı şekildedir.

"Hidroksil" veya "hidroksi" veya "alkol kısmı" terimi –OH'ye refere eder.

Burada kullanıldığı üzere, tek başına veya bir başka grup ile bağlantı halinde kullanılan, karboksi terimi ile kapsamam bir "alkoksikarbonil," (alkil-O)-C(O)- gibi bir gruba refere eder.

Burada kullanıldığı üzere, bir "karbonil" -C(O)-'ya refere eder.

Burada kullanıldığı üzere, bir "okso" =O'ya refere eder.

Burada kullanıldığı üzere, "alkoksi", veya "alkiltiyo" terimi, burada kullanıldığı üzere, bir oksijen ("alkoksi" örneğin, -O-alkil) veya sülfür ("alkiltiyo" örneğin, -S-alkil) atom atomu yoluyla moleküle bağlanan, daha önce tanımlandığı üzere bir alkil grubuna refere eder.

Burada kullanıldığı üzere, "halojen", "halo", ve "hal" terimleri F, Cl, Br, veya I anlamına gelir.

Burada kullanıldığı üzere, "siyano" veya "nitril" terimi -CN veya -C≡N'ye refere eder.

"Alkoksialkil", "alkoksialkenil", "alkoksialifatik", ve "alkoksialkoksi" terimleri, durumuna göre bir veya birkaç alkoksi grubu ile sübstitüe edilen alkil, alkenil, alifatik veya alkoksi anlamına gelir.

"Haloalkil", "haloalkenil", "haloalifatik", ve "haloalkoksi" terimleri, durumuna göre bir veya birkaç halojen atomu ile sübstitüe edilen alkil, alkenil, alifatik veya alkoksi anlamına gelir. Bu terim $-CF_3$ ve $-CF_2CF_3$ gibi perflorine alkil gruplarını içerir.

"Siyanoalkil", "siyanoalkenil", "siyanoalifatik", ve "siyanoalkoksi" terimleri, duruma göre bir veya birkaç siyano grubu ile sübstitüe edilen alkil, alkenil, alifatik veya alkoksi anlamına gelir. Bazı düzenlemelerde, siyanoalkil (NC)-alkil-'dir.

"Aminoalkil", "aminoalkenil", "aminoalifatik", ve "aminoalkoksi" terimleri, duruma göre bir veya birkaç amino grubu ile sübstitüe edilen alkil, alkenil, alifatik veya alkoksi anlamına gelir, burada amino grubu yukarıda tanımlandığı şekildedir. Bazı

düzenlemelerde, aminoalifatik bir veya birkaç -NH_2 grubu ile sübstitüe edilen bir C1-C6 alifatik gruptur. Bazı düzenlemelerde, aminoalkil (R^XR^Y)N-alkil- yapısına refere eder, burada her R^X ve R^Y bağımsız olarak yukarıda tanımlandığı şekildedir. Bazı spesifik düzenlemelerde, aminoalkil bir veya birkaç -NH_2 grubu ile sübstitüe edilen C1-C6 alkildir. Bazı spesifik düzenlemelerde, aminoalkenil bir veya birkaç -NH_2 grubu ile sübstitüe edilen C1-C6 alkenildir. Bazı düzenlemelerde, aminoalkoksi bir veya birkaç -NH_2 grubu ile sübstitüe edilen -O(C1-C6 alkil)'dir, burada alkil grubu gruplar ile sübstitüe edilir.

"Hidroksialkil", "hidroksialifatik", ve "hidroksialkoksi" terimleri, duruma göre bir veya birkaç –OH grubu ile sübstitüe edilen alkil, alifatik veya alkoksi anlamına gelir.

"alkoksialkil", "alkoksialifatik", ve "alkoksialkoksi" terimleri, duruma göre bir veya birkaç alkoksi grubu ile sübstiüe edilen alkil, alifatik veya alkoksi anlamına gelin. Örneğin, bir "alkoksialkil" (alkil-O)-alkil- gibi bir alkil grubuna refere eder, burada alkil yukarıda tanımlandığı şekildedir.

"Karboksialkil" terimi, bir veya birkaç karboksi grubu ile sübstitüe edilen alkil anlamına gelir, burada alkil ve karboksi yukarıda tanımlandığı şekildedir.

Bazı düzenlemelerde, yukarıdaki Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** değişkenlerine (örneğin, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b ve R^c) yönelik tanımlarda refere edilen her amino grubu bağımsız olarak -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -NH(C_3-C_6 karbosikl), -N(C_1-C_6alkil)$_2$, veya -N(C_1-C_6 alkil)(C_3-C_6 karbosikl)'dir, burada söz konusu alkil ve karbosikl gruplarından her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir; yukarıdaki Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** değişkenlerine (örneğin, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b ve R^c) yönelik tanımlarda refere edilen her bir karboksi grubu bağımsız olarak -C(O)O(C_1-C_6 alkil), -OC(O)(C_1-C_6 alkil), -C(O)O(C_3-C_6 karbosikl), -OC(O)(C_3-C_6 karbosikl), veya -CO_2H'dir, burada söz konusu alkil ve karbosikl grubundan her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir; yukarıdaki Yapısal

Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** değişkenlerine (örneğin, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b ve R^c) yönelik tanımlarda refere edilen amido gruplarından her biri bağımsız olarak -NHC(O)(C_1-C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -NHC(O)(C_3-C_6 karbosikl), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_3-C_6 karbosikl), -C(O)NH(C_3-C_6 karbosikl), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)(C_3-C_6 karbosikl), veya -C(O)NH_2'dir, burada söz konusu alkil ve karbosikl grubundan her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir; yukarıdaki Yapısal Formüllerin I-VI ve **XI(A)-XIV** değişkenlerine (örneğin, R^8, R^9, ve R") yönelik tanımlarda refere edilen aminoalkil gruplarından her biri bağımsız olarak -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), ve -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç amino grubu ile sübstitüe edilen C1-C6 alkil grubudur; ve yukarıdaki Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** değişkenlerine (örneğin, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', ve R") yönelik tanımlarda refere edilen aminoalkoksi gruplarından her biri bağımsız olarak -O(C1-C6 alkil) grubudur, burada alkil grubu -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), ve -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç amino grubu ile sübstitüe edilir.

Bazı düzenlemelerde, yukarıdaki Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** değişkenlerine (örneğin, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b ve R^c) yönelik tanımlarda refere edilen amino gruplarından her biri bağımsız olarak -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), veya -N(C_1-C_6 alkil)$_2$'dir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir; yukarıdaki Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** değişkenlerine (örneğin, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b ve R^c) yönelik tanımlarda refere edilen karboksi gruplarından her biri bağımsız olarak -C(O)O(C_1-C_6alkil), -OC(O)(C_1-C_6 alkil), veya -CO_2H'dir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir; yukarıdaki Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** değişkenlerine (örneğin, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b ve R^c) yönelik tanımlarda refere edilen amido gruplarından her biri bağımsız olarak -NHC(O)(C_1-

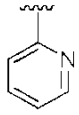
C_6alkil), -N(C_1-C_6 alkil)C(O)(C_1-C_6 alkil), -C(O)NH(C_1-C_6 alkil), -C(O)N(C_1-C_6 alkil)$_2$, veya -C(O)NH_2'dir, burada söz konusu alkil gruplarından her biri halojen, siyano, hidroksi, okso, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), -N(C_1-C_4 alkil)$_2$, -OCO(C_1-C_4alkil), -CO(C_1-C_4 alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alkil), ve C_1-C_4 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç sübstitüent ile isteğe bağlı ve bağımsız olarak sübstitüe edilir; yukarıdaki Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** değişkenlerine (örneğin, R^8, R^9, ve R") yönelik tanımlarda refere edilen aminoalkil gruplarından her biri bağımsız olarak -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), ve -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç amino grubu ile sübstitüe edilen C1-C6 alkil grubudur; ve yukarıdaki Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** değişkenlerine (örneğin, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', ve R") yönelik tanımlarda refere edilen aminoalkoksi gruplarından her biri bağımsız olarak, -O(C1-C6 alkil) grubudur, burada alkil grubu -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkil), ve -N(C_1-C_4 alkil)$_2$'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç bir veya birkaç amino grubu ile sübstitüe edilir.

Burada kullanıldığı üzere "koruma grubu" ve "koruyucu grup" terimi, birbiri yerine kullanılabilir ve birçok reaktif bölgesi olan bir bileşikte istenilen bir veya birkaç fonksiyonel grubu geçici olarak bloke etmek üzere kullanılan bir ajana refere eder. Belirli düzenlemelerde bir koruyucu grup, aşağıdaki karakteristiklerden biri veya birkaçına veya spesifik olarak tamamına sahiptir: a) bir korunmuş substrat vermek üzere iyi verimde bir fonksiyonel gruba selektif olarak eklenir, b) diğer reaktif bölgelerden biri veya birkaçında meydana gelen reaksiyonlara stabildir ve c) yeniden oluşturulmuş, korumasız bırakılmış fonksiyonel gruba saldırmayan reaktifler ile iyi verimde selektif olarak çıkarılabilir. Teknikte uzman kişilerce anlaşılabileceği üzere, bazı durumlarda reaktifler, bileşikteki diğer reaktif gruplara saldırmaz. Diğer durumlarda reaktifler ayrıca, bileşikteki diğer reaktif gruplar ile reakte olabilir. Diğer durumlarda reaktifler ayrıca, bileşikteki diğer reaktif gruplar ile reakte olabilir. Koruyucu grupların örnekleri, Greene, T. W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999'da (ve kitabın diğer baskıları) detaylandırılır. Burada kullanıldığı üzere "nitrojen koruyucu grup" terimi, çok fonksiyonlu bir bileşikte istenilen bir veya birkaç nitrojen reaktif bölgesini geçici olarak bloke etmek üzere kullanılan bir ajana refere eder. Tercih edilen nitrojen koruyucu gruplar, ayrıca yukarıdaki bir koruyucu gruba yönelik örneklendirilen karakteristiklerine sahiptir ve belirli örnek nitrojen koruyucu gruplar ayrıca, Greene, T.W., Wuts, P. G in

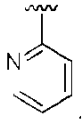
"Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999'da Bölüm 7'de detaylandırılır.

Burada kullanıldığı üzere "değiştirebilir kısım" veya "ayrılma grubu", burada tanımlandığı üzere bir alifatik veya aromatik grup ile bağlantılı olan bir gruba refere eder ve bir nükleofil ile nükleofilik saldırı ile değiştirilmeye tabi tutulur.

Aksi belirtilmedikçe burada gösterilen yapıların ayrıca, yapının tüm izomerik (örneğin enantiyomerik, diastereomerik, cis-trans, konformasyonel ve rotasyonel) formlarını içermesi ifade edilir. Örneğin her asimetrik merkeze yönelik R ve S konfigürasyonları, (Z) ve (E) çift bağ izomerleri ve (Z) ve (E) konformasyonel izomerleri, izomerlerden yalnızca birinin spesifik olarak çizilmesi dışında bu buluşa dahil edilir. Teknikte uzman kişilerce anlaşılacağı üzere bir sübstitüent, herhangi bir dönebilir bağ etrafında serbest bir şekilde dönebilir. Örneğin aşağıdaki şekilde çizilen bir sübstitüent:



ayrıca aşağıdaki yapıyı temsil eder:



Bu nedenle tekli stereo-kimyasal izomerlerin yanı sıra mevcut bileşiklerin as enantiyomerik, diastereomerik, cis/trans, konformasyonel ve rotasyonel karışımları, buluşun kapsamındadır.

Aksi belirtilmedikçe buluşun bileşiklerinin tüm totomerik formları, buluşun kapsamındadır.

Ek olarak, aksi belirtilmedikçe burada gösterilen bileşiklerin ayrıca, bir veya birkaç izotopik olarak zenginleştirilmiş atomun varlığında farklılık gösteren bileşikleri içerdiği ifade edilir. örneğin hidrojenin döteryum veya trityum ile değiştirilmesi veya bir karbonun bir ^{13}C- veya ^{14}C-zenginleştirilmiş karbon ile değiştirilmesi dışında mevcut yapılara sahip bileşikler, bu buluş kapsamındadır. Örneğin $R^{2'}$ye karşılık gelen

pozisyonda –D'ye sahip olan Yapısal Formüllerin **I-VI** (örneğin Yapısal Formüller **I**, **IA, II, III, IV, V ve VI**) ve **XI(A)-**XIV (örneğin Yapısal Formüller **XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII ve XIV)** bileşikleri de, bu buluşun kapsamındadır. Bu tür bileşikler, biyolojik analizlerde örneğin analitik araçlar veya problar olarak faydalıdır. Özellikle döteryum analogları olmak üzere bu tür bileşikler ayrıca, terapötik olarak faydalı olabilir.

"Bir bağ" veya "mevcut değil" terimleri, bir grubun bulunmadığını belirtmek üzere birbiri yerine kullanılır.

Burada açıklanan bileşikler, burada kimyasal yapılar ve/veya kimyasal isimler ile burada tanımlanır. Bir bileşiğin bir kimyasal yapı ve bir kimyasal isim ile refere edildiği ve kimyasal yapı ve kimyasal adın çeliştiği durumlarda kimyasal yapı, bileşik tanımının belirleyicisidir.

<u>Farmasötik olarak kabul edilebilir Tuzlar, Solvatlar, Klatratlar, Ön ilaçlar ve Diğer Deriveler</u>

Burada açıklanan bileşikler, serbest formda veya uygun olduğunda tuzlar olarak bulunabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir olan bu tuzlar, bunların aşağıda açıklanan bileşikleri tıbbi amaçlara yönelik uygulamada faydalı olmalarından dolayı özellikle ilgilidir. Farmasötik olarak kabul edilebilir olmayan tuzlar, prosesler, izolasyon ve saflaştırma amaçları ve bazı durumlarda burada açıklanan bileşikler veya ara ürünlerinin stereoizomerik formlarının ayrılmasında kullanıma yönelik faydalıdır.

Burada kullanıldığı üzere "farmasötik olarak kabul edilebilir tuz" terimi, sağlam tıbbi karar kapsamında toksisite, iritasyon, alerjik yanıt ve benzeri gibi beklenmedik yan etkiler olmadan insanlar ve daha düşük hayvanların dokuları ile temasta kullanıma yönelik uygun olan ve makul bir fayda/risk oranı ile orantılıdır.

Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, teknikte iyi bilinir. Örneğin S. M. Berge vd., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19'da farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları detaylı olarak açıklar. Burada açıklanan bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, uygun inorganik ve organik asitler ve bazlardan elde edilenleri içerir. Bu tuzlar, bileşiklerin nihai izolasyonu ve saflaştırması sırasında in situ hazırlanabilir.

Burada açıklanan bileşik, bir bazik grup veya yeteri kadar bazik bir biyoizoster içerir; ilave asit tuzları, 1) serbest baz formundaki saflaştırılmış bileşiğin, uygun bir organik veya inorganik asit ile reakte edilmesi ve 2) bu şekilde oluşturulan tuzun izole edilmesi ile hazırlanabilir. Uygulamada ilave asit tuzları, serbest bazik form kullanmak üzere tuz miktarlarının kullanımına yönelik daha uygun bir form olabilir.

Farmasötik olarak kabul edilebilir, toksik olmayan ilave asit tuzlarının örnekleri, hidroklorik asit, hidrobromik asit, fosforik asit, sülfürik asit ve perklorik asit gibi inorganik asitler veya asetik asit, oksalik asit, maleik asit, tartarik asit, sitrik asit, süksinik asit veya malonik asit gibi organik asitler ile veya iyon değişimi gibi teknikte kullanılan diğer yöntemler kullanılarak oluşturulan bir amino grubun tuzlarıdır. Diğer farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, adipat, alginat, askorbat, aspartat, benzensülfonat, benzoat, bisülfat, borat, bütirat, kamforat, kamforsülfonat, sitrat, siklopentanpropionat, diglukonat, dodesilsülfat, etansülfonat, format, fumarat, glukoheptonat, gliserofosfat, glikolat, glukonat, glikolat, hemisülfat, heptanoat, hekzanoat, hidroklorid, hidrobromid, hidroiyodid, 2-hidroksi-etansülfonat, laktobionat, laktat, laurat, lauril sülfat, malat, maleat, malonat, metansülfonat, 2-naftalensülfonat, nikotinat, nitrat, oleat, oksalat, palmitat, palmoat, pektinat, persülfat, 3-fenilpropionat, fosfat, pikrat, pivalat, propionat, salisilat, stearat, süksinat, sülfat, tartrat, tiyosiyanat, p-toluensülfonat, undekanoat, valerat tuzları ve benzerini içerir.

Burada açıklanan bileşik bir karboksi grubu veya bir yeteri kadar asidik biyoizoster içerdiğinde, ilave baz tuzları, 1) asit formundaki saflaştırılmış bileşiğin uygun bir organik veya inorganik baz ile reakte edilmesi ve 2) bu şekilde elde edilen tuzun izole edilmesi ile hazırlanabilir. Uygulamada ilave baz tuzunun kullanımı, daha uygun olabilir tuz formunun kullanılması, doğal olarak serbest asit formunun kullanımını açıklar. Uygun bazlardan elde edilen tuzlar, alkali metal (örneğin sodyum, lityum ve potasyum), toprak alkali metal (örneğin magnezyum ve kalsiyum), amonyum ve $N^+(C_{1-4}alkil)_4$ tuzlarını içerir. Bu buluş ayrıca, burada açıklanan bileşiklerin herhangi bir bazik nitrojen-içeren gruplarının kuaternizasyonunu değerlendirir. Su veya yağda çözünen veya dağılan ürünler, bu tür kuaternizasyon ile elde edilebilir.

İlave bazik tuzlar, farmasötik olarak kabul edilebilir metal ve amin tuzlarını içerir. Uygun metal tuzları, sodyum, potasyum, kalsiyum, baryum, çinko, magnezyum ve alüminyum içerir. Sodyum ve potasyum tuzları genellikle tercih edilir. Diğer farmasötik olarak kabul

edilebilir tuzlar, uygun olduğunda toksik olmayan amonyum, kuaterner amonyum ve halojenür, hidroksit, karboksilat, sülfat, fosfat, nitrat, düşük alkil sülfonat ve aril sülfonat gibi karşı iyonlar kullanılarak oluşturulan amin katyonlarını içerir. Uygun inorganik ilave baz tuzları, sodyum hidrid, sodyum hidroksit, potasyum hidroksit, kalsiyum hidroksit, alüminyum hidroksit, lityum hidroksit, magnezyum hidroksit, çinko hidroksit ve benzerini içeren metal bazlardan hazırlanır. Uygun ilave amin tuzları, tıbbi kullanıma yönelik düşük toksisiteleri ve kabul edilebilirlikleri nedeniyle tıbbi kimyada yaygın olarak kullanılan aminlerden hazırlanır. Amonyak, etilendiamin N-metil-glukamin lizin, arginin, ornitin, kolin, N, N'-dibenziletilendiamin kloroprokain, dietanolamin prokain, N-benzilfenetilamin dietilamin piperazin, tris(hidroksimetil)-aminometan, tetrametilamonyum hidroksit, trietilamin dibenzilamin efenamin dehidroabietilamin N-etilpiperidin, benzilamin tetrametilamonyum, tetraetilamonyum, metilamin dimetilamin trimetilamin etilamin bazik amino asitler, disiklohekzilamin ve benzeri.

Kendi içlerinde farmasötik olarak kabul edilebilir olmayan diğer asitler ve bazlar, burada açıklanan bileşiklerin ve farmasötik olarak kabul edilebilir ilave asit veya baz tuzlarının hazırlanmasında kullanılabilir.

Bu buluşun farklı farmasötik olarak kabul edilebilir tuzların karışımları/kombinasyonlarını içermesi ve ayrıca bileşiklerin ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının serbest formda karışımları/kombinasyonlarını içerir.

Burada açıklanan bileşiklere ek olarak bu bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir solvatlar (örneğin hidratlar) ve klaratlar, burada tanımlanan rahatsızlıkları tedavi etmek veya önlemek üzere bileşimlerde kullanılabilir.

Burada kullanıldığı üzere "farmasötik olarak kabul edilebilir solvat" terimi, bir veya birkaç farmasötik olarak kabul edilebilir solvent molekülünün burada açıklanan bileşiklerden birine bağlanmasından oluşturulan bir solvattır. Solvat terimi, hidratlar (örneğin hemihidrat, monohidrat, dihidrat, trihidrat, tetrahidrat ve benzerini içerir).

Burada kullanıldığı üzere "hidrat" terimi, kovalent olmayan moleküller arası kuvvetler ile bağlanan suyun sitokiyometrik veya sitokiyometrik olmayan bir miktarını içeren burada açıklanan bir bileşik veya bir tuzunu ifade eder.

Burada kullanıldığı üzere "klatrat" terimi, içerisinde hapsedilen bir misafir moleküle (örneğin bir solvent veya su) sahip olan boşluklar (örneğin kanallar) içeren bir kristal kafes formunda burada açıklanan bir bileşik veya bir tuzunu ifade eder.

Burada açıklanan bileşiklere ek olarak bu bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir deriveleri veya ön ilaçları ayrıca, burada tanımlanan rahatsızlıkları tedavi etmek veya önlemek üzere bileşimlerde kullanılabilir.

Bir "farmasötik olarak kabul edilebilir derive veya ön ilaç", bir alıcıya uygulama üzerine, direkt veya dolaylı olarak burada açıklanan bir bileşik veya bir inhibitör olarak aktif metaboliti veya kalıntısını sağlayabilen burada açıklanan bir bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir herhangi bir esteri, bir esterinin tuzu veya diğer derivesi veya tuzunu içerir. Özellikle istenilen deriveler veya ön ilaçlar, bu tür bileşikler, bir hastaya (örneğin olarak uygulanan bileşiğin kanda daha kolay absorbe edilmesine olanak sağlanarak) uygulandığında bileşiklerin biyoyararlanımını arttıran veya parent bileşiğin bir biyolojik kompartmana (örneğin beyin veya lenfatik sistem) dağıtımının parent türlerine göre arttıranlardır.

Burada kullanıldığı üzere ve aksi belirtilmedikçe “ön ilaç” terimi, burada açıklanan bir bileşiği sağlamak üzere hidrolize olabilen, oksitlenebilen veya biyolojik koşullar (in vitro veya in vivo) altında başka şekilde reakte olabilen bir bileşiğin bir derivesini ifade eder. ön ilaçlar, biyolojik koşullar altında bu reaksiyon üzerine aktif hale gelebilir veya bunlar, reakte olmamış formlarında aktiviteye sahip olabilir. Bu buluşta değerlendirilen ön ilaçların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere biyo-hidrolize edilebilir amidler, biyo-hidrolize edilebilir esterler, biyo-hidrolize edilebilir karbamatlar, biyo-hidrolize edilebilir karbonatlar, biyo-hidrolize edilebilir üreidler ve biyo-hidrolize edilebilir fosfat analogları gibi biyo-hidrolize edilebilir kısımları içeren buluşun bileşiklerinin analogları veya türevlerini içerir. Ön ilaçların diğer örnekleri, -NO, -NO_2, -ONO veya -ONO_2 kısımlarını içeren burada açıklanan bileşiklerin derivelerini içerir. Ön ilaçlar, tipik olarak BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed) tarafından açıklananlar gibi iyi bilinen yöntemler kullanılarak hazırlanabilir.

Bir "farmasötik olarak kabul edilebilir derive", ihtiyacı olan bir hastaya uygulama üzerine, direkt veya dolaylı olarak burada açıklanan bir bileşiği veya bir metaboliti veya

kalıntısını sağlayabilen bir katkı maddesi veya derivedir. Farmasötik olarak kabul edilebilir derivelerin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere esterler ve bu esterlerin tuzlarını içerir.

Burada açıklanan bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir ön ilaçları, sınırlama olmaksızın, esterler, amino asit esterleri, fosfat esterleri, metal tuzları ve sülfonat esterlerini içerir.

Farmasötik Bileşimler

Burada açıklanan bileşikler, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici, adjuvan veya araç içeren farmasötik bileşimlere formüle edilebilir. Bir düzenlemede mevcut buluş, yukarıda açıklanan buluşun bir bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici, adjuvan veya araç içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir. Bir düzenlemede mevcut buluş, mevcut buluşun bir bileşiğinin etkili bir miktarı veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici, adjuvan veya araç içeren bir farmasötik bileşimdir. Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar, amaçlanan uygulama formuna göre uygun bir şekilde ve klasik farmasötik uygulamalar ile tutarlı olarak seçilen örneğin farmasötik seyrelticiler, eksipiyanlar veya taşıyıcıları içerir.

Bir "etkili miktar", bir "terapötik olarak etkili miktar" ve bir "profilaktik olarak etkili miktarı" içerir. "Terapötik olarak etkili miktar" terimi, influenza ile enfekte olmuş bir hastada bir influenza virüs enfeksiyonunun tedavi etmede ve/veya iyileştirmede etkili bir miktara refere eder. “Profilaktik olarak etkili miktar” terimi, influenza virüsü enfeksiyonu salgını olasılığını ve/veya boyutunu engellemede ve/veya büyük ölçüde azaltmada etkili bir miktara refere eder. Etkili miktarların spesifik örnekleri, Açıklanan Bileşiklerin Kullanımları başlıklı bölümde yukarıda açıklanır.

Bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, bileşiklerin biyolojik aktivitesini gereksiz olarak inhibe etmeyen atıl bileşenleri içerebilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar, biyouyumlu olmalıdır, örneğin toksik olmamalıdır, inflamatuar olmamalıdır, immünojenik olmamalıdır veya bir özneye uygulama üzerine diğer istenmeyen reaksiyonlar veya yan etkilerden yoksun olmalıdır. Standart farmasötik formülasyon teknikleri kullanılabilir.

Burada kullanıldığı üzere farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, adjuvan veya araç, istenilen özel dozaj formuna uygun olarak herhangi bir veya tüm solventler, seyrelticiler veya diğer sıvı araç, dispersiyon veya süspansiyon yardımcıları, yüzey aktif ajanlar, izotonik ajanlar, kıvamlaştırıcı veya emülsifiye edici ajanlar, koruyucular, katı bağlayıcılar, yağlayıcılar ve benzerini içerir. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), farmasötik olarak kabul edilebilir bileşimleri formüle etmede kullanılan çeşitli taşıyıcıları ve bunun hazırlanışına yönelik bilinen teknikleri açıklar. Herhangi bir klasik taşıyıcı ortamın, örneğin herhangi bir istenmeyen biyolojik etki üreterek veya diğer şekilde farmasötik olarak kabul edilebilir bileşimin herhangi bir diğer bileşen(ler)i ile zararlı bir şekilde etkileşimde bulunarak burada açıklanan bileşikler ile uyumsuz olması dışında, bu buluşun kapsamı dahilinde olduğu düşünülür. Burada kullanıldığı üzere "yan etkiler" ifadesi, bir terapinin (örneğin bir profilaktik veya terapötik ajan) istenmeyen ve yan etkilerini içerir. Yan etkiler, her zaman istenmeyen şekilde değildir, ancak istenmeyen etkilerin ters olması gerekmez. Bir terapiden (örneğin profilaktik veya terapötik ajan) bir ters etki, zararlı veya rahatsız veya riskli olabilir. Yan etkiler, bunlarla sınırlı olmamak üzere ateş, üşüme, letarji, gastrointestinal toksisiteler (gastrik ve intestinal ülserasyonlar ve erozyonlar dahil), bulantı, kusma, nörotoksisiteler, nefrotoksisiteler, renal toksisiteler (papiller nekroz ve kronik intersistiyel nefrit gibi durumlar dahil), hepatik toksisiteler (artmış serum karaciğer enzimi seviyeleri dahil), miyelotoksisiteler (lökopeni, miyelo-baskılama, trombositopeni ve anemi dahil), kuru ağız, metalik tat, geastasyonun uzaması, güçsüzlük, uyuşukluk, ağrı (kas ağrısı, kemik ağrısı ve baş ağrısı dahil), saç kaybı, asteni, baş dönmesi, ekstrapiramidal semptomlar, akatizi, kardiyovasküler bozukluklar ve cinsel işlev bozukluğunu içerir.

Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar olarak görev yapabilen materyallerin bazı örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere iyon değiştiriciler, alümina, alüminyum, stearat, lesitin, serum proteinleri (insan serum albümin gibi), tampon maddeleri (tween 80, fosfatlar, glisin, sorbik asit veya potasyum sorbat gibi), doymuş bitkisel yağ asitlerinin kısmi gliserid karışımları, su, tuzlar ve elektrolitler (protamin sülfat, disodyum hidrojen fosfat, potasyum hidrojen fosfat, sodyum klorid veya çinko tuzları gibi), kolloidal silika, magnezyum trisilikat, polivinil pirolidon, poliakrilatlar, vakslar, polietilen-polioksipropilen-blok polimerleri, metilselüloz, hidroksipropil metilselüloz, yün yağı, laktoz, glukoz ve sukroz gibi şekerler; mısır nişastası ve patates nişastası gibi nişastalar; selüloz ve sodyum karboksimetil selüloz, etil selüloz ve selüloz asetat gibi

deriveleri, toz haline getirilmiş kitre; malt; jelatin; talk; kakao yağı ve supozituvar vakslar gibi eksipiyanlar; yerfıstığı yağı, pamuk yağı, aspir yağı, susam yağı, zeytin yağı, mısır yağı ve soya fasulyesi yağı gibi yağlar; propilen glikol veya polietilen glikol gibi glikoller, etil oleat ve etil laurat gibi esterler, agar, magnezyum hidroksit ve alüminyum hidroksit gibi tamponlama ajanları; aljinik asit; pirojen içermeyen su, izotonik salin, Ringer solüsyonu, etil alkol ve fosfat tampon solüsyonlarının yanı sıra sodyum lauril sülfat ve magnezyum stearat gibi toksik olmayan uyumlu yağlayıcıların yanı sıra renklendirme ajanları, salım ajanları, kaplama ajanları, tatlandırma, lezzetlendirme ve koku verme ajanları, koruyucular ve antioksidanlar da, formülasyonu yapanın kararına göre bileşimde bulunabilir.

Uygulama Yöntemleri

Yukarıda açıklanan bileşikler ve farmasötik olarak kabul edilebilir bileşimler, insanlara ve diğer hayvanlara tedavi edilen enfeksiyon şiddetine bağlı olarak oral olarak, rektal olarak, parenteral olarak, intrasisternal olarak, intravajinal olarak, intraperitoneal olarak, topikal olarak (tozlar, merhemler veya damlalar ile), bukkal olarak, bir oral veya nazal sprey olarak ve benzeri ile uygulanabilir.

Oral uygulamaya yönelik sıvı dozaj formları, bunlarla sınırlı olmamak üzere farmasötik olarak kabul edilebilir emülsiyonlar, mikro-emülsiyonlar, solüsyonlar, süspansiyonlar, şuruplar ve eliksirleri içerir. Aktif bileşiklere ek olarak sıvı dozaj formları, örneğin su veya diğer solventler, çözündürücü ajanlar ve etil alkol, izopropil alkol, etil karbonat, etil asetat etil asetat, benzil alkol, benzil benzoat, propilen glikol, 1,3-bütilen glikol, dimetilformamid, yağlar (özellikle pamuk, yer fıstığı, mısır, tohum, zeytin, kastor ve susam yağları), gliserol, tetrahidrofurfuril alkol, polietilen glikoller ve sorbitanın yağ asidi esterleri ve karışımları gibi teknikte yaygın olarak kullanılan atıl seyrelticileri içerebilir. Atıl seyrelticilerin yanı sıra oral bileşimler ayrıca, nemlendirici ajanlar, emülsifiye edici ve süspanse edici ajanlar, tatlandırıcı, lezzetlendirici ve koku verici ajanları içerir.

Örneğin steril enjekte edilebilir aköz veya yağlı9 süspansiyonlar, uygun dağıtıcı veya nemlendirici ajanlar ve süspanse edici ajanlar kullanılarak bilinene göre formüle edilebilir. Steril enjekte edilebilir preparat ayrıca, örneğin 1,3-bütandiol içinde bir solüsyon olarak bir toksik olmayan parenteral olarak kabul edilebilir seyreltici veya solvent olabilir. Kullanılabilen kabul edilebilir araçlar ve solventler arasında, su, Ringer

solüsyonu, U.S.P. ve izotonik sodyum klorid solüsyonu yer alır. Ek olarak steril, sabit yağlar, bir solvent veya süspanse edici ortam olarak klasik olarak kullanılır. Bu amaca yönelik herhangi bir karışık sabit yağ, sentetik mono- veya digliseridler dahil olmak üzere kullanılabilir. Ek olarak oleik asit gibi yağ asitleri, enjekte edilebilirlerin hazırlanmasında kullanılır.

Enjekte edilebilir formülasyonlar, örneğin bir bakteri tutan filtre yoluyla filtrasyon ile veya sterilize edici ajanların kullanım öncesi steril su veya diğer steril enjekte edilebilir ortamda çözünebilen veya dağıtılabilen steril katı bileşimler formunda eklenmesi ile sterilize edilebilir.

Burada açıklanan bir bileşiğin etkisini uzatmak üzere, sıklıkla subkütanöz veya intramüsküler enjeksiyondan bileşiğin absorpsiyonunu yavaşlatmak istenebilir. Bu, zayıf su çözünürlüğü ile kristalin veya amorföz materyalin bir sıvı süspansiyonunun kullanılması ile elde edilebilir. Akabinde bileşiğin absorpsiyon oranı, kristal boyutu ve kristalin formunda bağlı olabilen çözünme oranına bağlıdır. Alternatif olarak bir parenteral olarak uygulanan bileşiğin geciktirilmiş absorpsiyonu, bir yağ aracında bileşiğin çözündürülmesi veya süspanse edilmesi ile elde edilebilir. Enjekte edilebilir depo formları, bileşiğin mikroenkapsüle matrikslerinin polilaktid-poliglikolid biyobozunur polimerler içinde oluşturulması ile yapılır. Bileşiğin polimere oranına ve kullanılan özel polimerin yapısına bağlı olarak bileşik salımı oranı kontrol edilebilir. Diğer biyobozunur polimerlerin örnekleri, poli(ortoesterler) ve poli(anhidridler)'i içerir. Enjekte edilebilir depo formülasyonları ayrıca, bileşiğin vücut dokuları ile uyumlu lipozomlar veya mikro-emülsiyonlar içine hapsedilmesi ile hazırlanır.

Rektal veya vajinal uygulamaya yönelik bileşimler spesifik olarak, burada açıklanan bileşiklerin, ortam sıcaklığında katı, fakat vücut sıcaklığında sıvı olan ve böylece rektum veya vajinal boşlukta eritilen ve aktif bileşiği serbest bırakan kakao yağı, polietilen glikol veya bir supozituvar vaks gibi tahriş edici olmayan, uygun eksipiyanlar veya taşıyıcılar ile karıştırılması yoluyla hazırlanabilen supozituarlardır.

Oral uygulamaya yönelik katı dozaj formları, kapsüller, tabletler, haplar, tozlar ve granülleri içerir. Bu tür katı dozaj formlarında aktif bileşik, sodyum sitrat veya dikalsiyum fosfat gibi farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir atıl eksipiyan veya taşıyıcı ve/veya a) nişastalar, laktoz, sukroz, glukoz, mannitol ve silisik asit gibi dolgu

maddeleri veya katkı maddeleri, b) örneğin karboksimetilselüloz, aljinatlar, jelatin, polivinilpirolidon, sukroz ve akasya gibi bağlayıcılar, c) gliserol gibi nemlendiriciler, d) agar—agar, kalsiyum karbonat, patates ve tapyoka nişastası, aljinik asit, belirli silikatlar ve sodyum karbonat gibi dağıtıcı ajanlar, e) parafin gibi solüsyon geciktirme ajanları, f) kuaterner amonyum bileşikleri gibi absorpsiyon hızlandırıcıları, g) örneğin setil alkol ve gliserol monostearat gibi ıslatıcı ajanlar, h) kaolin ve bentonit kili gibi absorbanlar ve i) talk, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, katı polietilen glikoller, sodyum lauril sülfat, bunların karışımı gibi yağlayıcılar ile karıştırılır. Kapsüller, tabletler ve hapların olması durumunda dozaj formu ayrıca, tamponlama ajanlarını içerebilir.

Benzer türdeki katı bileşimler ayrıca, yüksek moleküler ağırlıklı polietilen glikol ve benzerlerinin yanı sıra laktoz veya süt şekeri gibi eksipiyanlar kullanılarak yumuşak ve sert dolgulu jelatin kapsüllerde dolgu maddeleri olarak kullanılabilir. Tabletler, drajeler, kapsüller, haplar ve granüllerin katı dozaj formları, enterik kaplamalar ve farmasötik formülasyon tekniğinde iyi bilinen diğer kaplamalar gibi kaplamalar ve kabuklar ile hazırlanabilir. Bunlar isteğe bağlı olarak opaklaştırıcı ajanları içerebilir ve bunlar, aktif bileşen(ler)i sadece veya tercihe bağlı olarak bağırsak yolunun belli bir kısmında, isteğe bağlı olarak geciktirilmiş bir şekilde serbest bırakan bir bileşime ait olabilir. Kullanılabilen gömme bileşimlerinin örnekleri, polimerik maddeler ve vaksları içerir. Benzer türdeki katı bileşimler ayrıca, yüksek moleküler ağırlıklı polietilen glikoller ve benzerlerinin yanı sıra laktoz veya süt şekeri gibi eksipiyanlar kullanılarak yumuşak ve sert dolgulu jelatin kapsüllerde dolgu maddeleri olarak kullanılabilir.

Aktif bileşikler ayrıca, yukarıda belirtildiği üzere bir veya birkaç eksipiyan ile mikro kapsüllenmiş formda olabilir. Tabletler, drajeler, kapsüller, haplar ve granüllerin katı dozaj formları, enterik kaplamalar, salım kontrol edici kaplamalar ve farmasötik formülasyon tekniğinde iyi bilinen diğer kaplamalar gibi kaplamalar ve kabuklar ile hazırlanabilir. Bu tür katı dozaj formlarında aktif bileşik, sukroz, laktoz ve nişasta gibi en az bir atıl seyreltici ile karıştırılabilir. Bu tür dozaj formları ayrıca, normal uygulamada olduğu gibi, atıl seyrelticilerin dışındaki ek maddeleri, örneğin tabletleme yağlayıcıları ve magnezyum stearat ve mikrokristalin selüloz gibi diğer tabletleme yardımcılarını içerebilir. Kapsüller, tabletler ve hapların durumunda dozaj formları ayrıca, tamponlama ajanlarını içerebilir. Bunlar isteğe bağlı olarak opaklaştırıcı ajanları içerebilir ve aynı zamanda aktif bileşen(ler)i sadece veya tercihe bağlı olarak bağırsak yolunun belli bir kısmında, isteğe bağlı olarak geciktirilmiş bir şekilde serbest bırakan bir bileşime ait

olabilir. Kullanılabilen gömme bileşimlerinin örnekleri, polimerik maddeler ve vaksları içerir.

Burada açıklanan bir bileşiğin topikal veya transdermal uygulamasına yönelik dozaj formları, merhemler, macunlar, kremler, losyonlar, jeller, tozlar, solüsyonlar, spreyler, inhalanlar veya yamalar formunda olabilir. Aktif bileşen, steril koşullar altında farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya gereken herhangi bir koruyucu veya gerekli olabileceği üzere tamponlar ile karıştırılır. Oftalmik formülasyon, kulak damlaları ve göz damlaları ayrıca, bu buluşun kapsamında olacak şekilde tasarlanır. Ek olarak mevcut buluş, bir bileşiğin vücuda kontrollü dağıtımını sağlamaya yönelik ek avantaja sahip olan transdermal yamaların kullanımını tasarlar. Bu tür dozaj formları, bileşiğin uygun ortamda çözülmesi veya dağıtılması yoluyla oluşturulur. Absorpsiyon arttırıcı ajanlar aynı zamanda, bileşiğin cilt boyunca akışını arttırmak üzere kullanılabilir. Hız, hız kontrol edici bir membranın sağlanması yoluyla veya bileşiğin bir polimer matriksi veya jelde dağıtılması yoluyla kontrol edilebilir.

Burada açıklanan bileşimler, oral olarak, rektal olarak, parenteral olarak, inhalasyon spreyi ile, topikal olarak rektal olarak, nazal olarak, bukkal olarak, vajinal olarak veya bir implante hazne aracılığıyla uygulanabilir. Burada kullanıldığı üzere "parenteral" terimi, bunlarla sınırlı olmamak üzere subkütanöz, intravenöz, intramüsküler, intra-artiküler, intra-sinoviyal, intrasternal, intratekal, intrahepatik, intralezyonal ve intrakraniyal enjeksiyon veya infüzyon tekniklerini içerir. Spesifik olarak bileşimler, oral olarak, intraperitoneal olarak veya intravenöz olarak uygulanır.

Burada açıklanan bileşimlerin steril enjekte edilebilir formları, aköz veya yağlı süspansiyon olabilir. Bu süspansiyonlar, uygun dağıtıcı veya nemlendirici ajanlar ve süspanse edici ajanlar kullanılarak teknikte bilinen tekniklere göre formüle edilebilir. Steril enjekte edilebilir preparat ayrıca, örneğin 1,3-bütandiol içinde bir solüsyon olarak bir toksik olmayan parenteral olarak kabul edilebilir seyreltici veya solvent olabilir. Kullanılabilen kabul edilebilir araçlar ve solventler arasında, su, Ringer solüsyonu ve izotonik sodyum klorid solüsyonu yer alır. Ek olarak steril, sabit yağlar, bir solvent veya süspanse edici ortam olarak klasik olarak kullanılır. Bu amaca yönelik herhangi bir karışık sabit yağ, sentetik mono- veya digliseridler dahil olmak üzere kullanılabilir. Oleik asit gibi yağ asitleri ve bunun gliserid deriveleri, özellikle polioksietillenmiş versiyonlarında zeytinyağı veya kastor yağı gibi doğal farmasötik olarak kabul edilebilir

yağlar gibi enjekte edilebilirlerin hazırlanmasında faydalıdır. Bu yağ solüsyonları veya süspansiyonları ayrıca, karboksimetil selüloz gibi bir uzun zincirli alkol seyreltici veya dağıtıcı veya emülsiyonlar ve süspansiyonlar dahil olmak üzere farmasötik olarak kabul edilebilir dozaj formlarının formülasyonunda yaygın olarak kullanılan benzer dağıtıcı ajanları içerir. Tween'ler, Span'lar gibi diğer yaygın olarak kullanılan sürfaktanlar ve farmasötik olarak kabul edilebilir katı, sıvı veya diğer dozaj formlarının üretiminde yaygın olarak kullanılan diğer emülsifiye edici ajanlar veya biyoyararlanım arttırıcılar ayrıca, formülasyon amaçlarına yönelik kullanılabilir.

Burada açıklanan farmasötik bileşimler, bunlarla sınırlı olmamak üzere kapsüller, tabletler, aköz süspansiyonlar veya solüsyonlar dahil olmak üzere herhangi bir oral olarak kabul edilebilir dozaj formunda oral olarak uygulanabilir. Oral kullanıma yönelik tabletler durumunda yaygın olarak kullanılan taşıyıcılar, bunlarla sınırlı olmamak üzere laktoz ve mısır nişastasını içerir. Magnezyum stearat gibi yağlayıcı ajanlar da, tipik olarak eklenir. Bir kapsül formunda oral uygulamaya yönelik faydalı seyrelticiler, laktoz ve kurutulmuş mısır nişastasını içerir. Aköz süspansiyonlar oral uygulamaya yönelik gerekli olduğunda aktif bileşen, emülsifiye edici ve süspanse edici ajanlar ile kombine edilir. İstenildiğinde, belirli tatlandırıcı, lezzetlendirici veya renklendirici ajanlar da kullanılabilir.

Alternatif olarak, burada açıklanan farmasötik bileşimler, rektal uygulamaya yönelik fitiller formunda uygulanabilir. Bunlar, oda sıcaklığında katı olan, ancak rektal sıcaklıkta sıvı olan ve bu nedenle ilacı salmak üzere rektumda eriyecek olan uygun tahriş edici olmayan bir eksipiyan ile ajanın karıştırılması yoluyla hazırlanabilir. Bu tür materyaller, bunlarla sınırlı olmamak üzere, kakao yağı, balmumu ve polietilen glikolleri içerir.

Burada açıklanan farmasötik bileşimler özellikle tedavinin hedefi, göz, cilt veya kalın bağırsak yolunun hastalıkları da dahil topikal uygulama ile kolaylıkla erişilebilen bölgeleri veya organları içermesi durumunda topikal olarak uygulanabilir. Uygun topikal formülasyonlar, bu bölgeler veya organlardan her biri için kolaylıkla hazırlanır.

Kalın bağırsak yoluna yönelik topikal uygulama, rektal fitil formülasyonunda (bakınız yukarıda) veya uygun bir lavman formülasyonunda gerçekleştirilebilir. Topikal olarak transdermal yamalar da kullanılabilir.

Topikal uygulamalar için farmasötik bileşimler, bir veya birkaç taşıyıcı içinde süspanse edilmiş veya çözünmüş aktif bileşen içeren uygun bir merhem içinde formüle edilebilir. Bu buluşun bileşiklerinin topikal uygulamasına yönelik taşıyıcılar, bunlarla sınırlı olmamak üzere mineral yağ, sıvı vazelin, beyaz vazelin, propilen glikol, polioksietilen, polioksipropilen bileşiği, emülsifiye edici vaks ve suyu içerir. Alternatif olarak farmasötik bileşimler, bir veya birkaç farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı içinde süspanse edilmiş veya çözünmüş aktif bileşen içeren uygun bir losyon veya krem içinde formüle edilebilir. Uygun taşıyıcılar, bunlarla sınırlı olmamak üzere mineral yağ, sorbitan monostearat, polisorbat 60, setil ester vaks, setaril alkol, 2-oktildodekanol, benzil alkol ve suyu içerir.

Oftalmik kullanım için farmasötik bileşimler, izotonik, pH ayarlı steril salin içindeki mikronize süspansiyonlar olarak veya benzilalkonyum klorid gibi bir koruyucu ile veya olmadan spesifik olarak izotonik, pH ayarlı steril salin içindeki solüsyonlar olarak formüle edilebilir. Alternatif olarak oftalmik kullanımlar için farmasötik bileşimler, vazelin gibi bir merhem içinde formüle edilebilir.

Farmasötik bileşimler aynı zamanda nazal aerosol veya inhalasyon ile uygulanabilir. Bu tür bileşimler, farmasötik formülasyon tekniğinde iyi bilinen tekniklere göre hazırlanır ve benzil alkol veya uygun diğer koruyucular, biyoyararlanımı arttırmaya yönelik absorpsiyon destekleyiciler, florokarbonlar ve/veya diğer klasik çözme veya dağıtma ajanlar kullanılarak salin içindeki solüsyonlar olarak hazırlanabilir.

Buluşun yöntemlerinde kullanılmaya yönelik bileşikler, birim dozaj formunda formüle edilebilir. "Birim dozaj formu" terimi, isteğe bağlı olarak uygun bir farmasötik taşıyıcı ile bağlantılı olarak istenen terapötik etkiyi üretmek üzere hesaplanan aktif materyalin önceden belirlenmiş bir miktarını içeren her birim ile birlikte, tedavi gören öznelere yönelik üniter dozaj olarak uygun fiziksel olarak ayrı birimlere refere eder. Birim dozaj formu, çoklu günlük dozların birine veya tekli günlük doza yönelik olabilir (örneğin, gün başına yaklaşık 1 ila 4 veya daha fazla). Çoklu günlük dozlar kullanıldığında, birim dozaj formu her bir doza yönelik farklı veya aynı olabilir.

ÖRNEKLER

Bileşiklerin Hazırlanması

Formüller **I-VI** (örneğin Yapısal Formüller **I, IA, II, III, IV, V** ve **VI**) ve **XI(A)-XIV** (örneğin Yapısal Formüller **XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII ve XIV)** dahil olmak üzere burada açıklanan bileşikler, teknikte bilinen herhangi bir uygun yöntem ile hazırlanabilir, örneğin WO 2005/095400 ve WO 2007/084557. Örneğin Şekiller 3-8'de gösterilen bileşikler, teknikte bilinen herhangi bir uygun yöntem ile ve aşağıda açıklanan örnek sentezler ile hazırlanabilir, örneğin WO 2005/095400 ve WO 2007/084557. Özellikle Şekil 8'de açıklanan bileşikler, WO 2005/095400 ve WO 2007/084557'de açıklandığı gibi hazırlanabilir. Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** bazı örnek bileşiklerinin sentezi aşağıda açıklanmaktadır. Genel olarak Yapısal Formüllerin **I-VI** ve **XI(A)-XIV** bileşikleri, istenen herhangi bir uygun modifikasyon ile isteğe bağlı olarak bu sentezlerde gösterildiği gibi hazırlanabilir.

Genel Analitik Yöntemler.

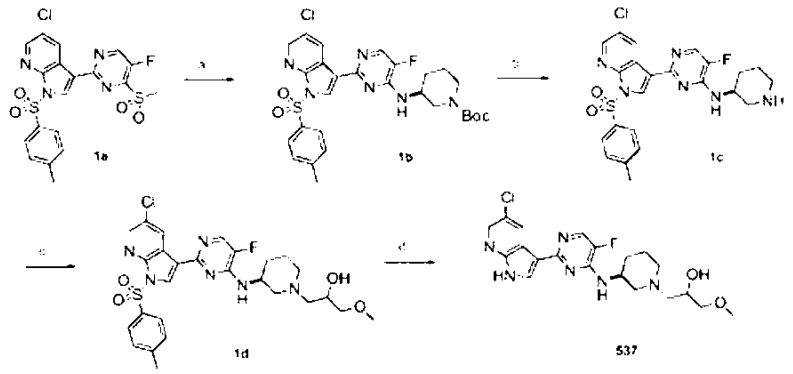
Burada kullanıldığı üzere RT (dakika) terimi, bileşik ile ilgili olarak dakika cinsinden LCMS retansiyon süresi anlamına gelir. Aksi belirtilmedikçe belirtilen retansiyon sürelerini elde etmek için kullanılan yöntem aşağıdaki gibidir:

Kolon: YMC-Pack Pro Cig, 50 mm x 4.6 mm id
Gradyan: %10-95 metanol/H_2O. Akış oranı: 1.5 ml/dakika. UV-vis algılama.

Bileşiklerin Sentezi ve Karakterizasyonuna Yönelik Metodoloji

Yapısal Formüller **I-VI** (örneğin Yapısal Formüllerin **I, IA, II, III, IV, V ve VI**) ve **XI(A)-XIV** (örneğin Yapısal Formüller **XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII ve XIV)** bazı örnek bileşiklerinin sentezi aşağıda açıklanmaktadır. Bazı spesifik bileşiklerin NMR ve Kütle Spektroskopi verileri, Tablolar 1-5'te verilir.

Referans Şeması 1



(a) (S)-1-Boc-3-aminopiperidin, $^{i}Pr_2NEt$, DMF, 90°C; (b) TFA, CH_2Cl_2 (c) 2-(metoksimetil)oksiran, EtOH, mikrodalga, 140°C (d) 1N LiOH, THF, mikrodalga, 120°C

(*S*)-*tert*-bütil 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-karboksilat (1b) oluşumu.

DMF (32 mL) içindeki 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfonil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, **1a**, (3.5 g, 7.5 mmol) ve *tert*-bütil (*3S*)-3-aminopiperidin-1-karboksilat (1.8 g, 9.0 mmol) solüsyonuna diizopropiletilamin (2.6 mL, 15.1 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 75 dakika 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, oda sıcaklığına soğutulmuştur ve aköz doymuş NH_4Cl solüsyonuna seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik faz, tuzlu su ile yıkanmıştır (3 sefer), kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, beyaz bir katı olarak istenen ürünü **1b** elde etmek üzere silika jel kromatografisi (%0-%10 MeOH/CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 4.6 (M+1) 601.5, (M-1) 599.6.

(*S*)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amin (1c) oluşumu.

CH_2Cl_2 (30 mL) içindeki *tert*-bütil (3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-karboksilat, **1b**, (2.1 g, 3.5 mmol) solüsyonuna trifloroasetik asit (20 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığında 75 dakika karıştırılmasından sonra karışım vakum ile konsantre edilmiştir.

Ham kalıntı, EtOAc ile seyreltilmiştir ve 1N sodyum hidroksit solüsyonu ile nötralize edilmiştir. Aköz faz ayrılmıştır ve EtOAc ile yeniden özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve açık sarı bir katı olarak istenen ürünü **(1c)** vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.76 (d, *J* = 2.5, Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.1, 11.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H) ve 1.63 - 1.50 (m, 2H) ppm. LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.5, (M-1) 499.5.

1-((*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-l-il)-3-metoksipropan-2-ol (1d) oluşumu.

Etanol içindeki 2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-N-[(3*S*)-3-piperidil]pirimidin-4-amin, **1c,** (0.20 g, 0.40 mmol) solüsyonuna 2-(metoksimetil)oksiran (0.04 mL, 0.40 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 5 dakika 140°C'de mikrodalga reaktörde ısıtılmıştır. Reaksiyon, kuruyana kadar buharlaştırılmıştır ve ortaya çıkan kalıntı, istenen ürünü **(1d)** elde etmek üzere silika jel kromatografisi (%0-10 MeOH: CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.35 - 3.17 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.19 (d, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.63 (m, 1H) ve 1.23 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.4 (M+1) 589.6.

1((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoksipropan-2-ol (537) oluşumu.

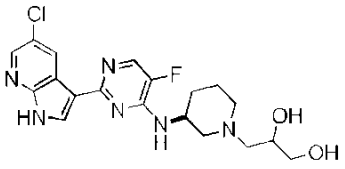
THF içindeki 1-[(3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-piperidil]-3-metoksi-propan-2-ol, **1d**, (0.15 g, 0.24 mmol) solüsyonuna 1N LiOH solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 5 dakika 120°C'de

mikrodalga reaktörde ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı su ile seyreltilmiştir ve aköz faz EtOAc (iki sefer) ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan katı, beyaz bir katı olarak istenen ürünü **(537)** elde etmek üzere silika jel kromatografisi (%5-20 MeOH: CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır.

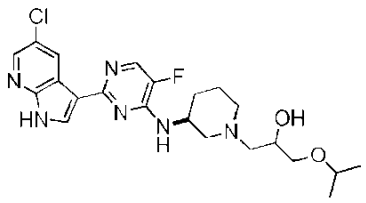
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.73 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.14 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.44 (m, 1H) ve 1.23 - 1.15 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 1.6 (M+1) 435.5.

537 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır:



525



551

3-((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propan-1,2-diol (525)

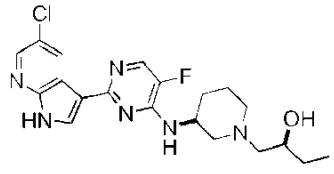
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 2H) ve 1.45 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 1.5 (M+1) 421.5.

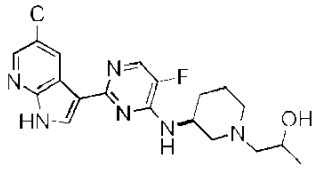
1-((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-izopropoksipropan-2-ol (551).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.43 - 2.11 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (M, 1H) ve 1.10 - 0.99 (m, 6H).

LCMS RT = 1.7 (M+1) 463.4, (M-1) 461.5.



538



546

(5)-1-((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)bütan-2-ol (538).

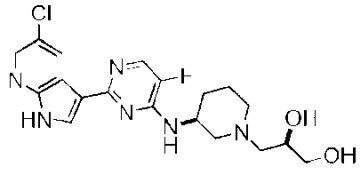
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 2.5, 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.55 (m, 2H), 3.40 - 2.80 (m, 3H), 2.14 - 1.90 (m, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.43 - 1.23 (m, 2H) ve 0.96 - 0.85 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 1.6 (M+1) 419.6.

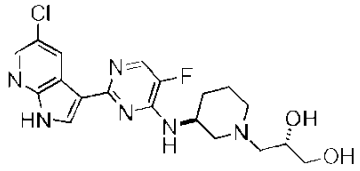
(5)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (546).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.40 (s, 2H), 1.94 - 1.70 (m, 4H) ve 1.27 (s, 6H) ppm.

LCMS RT = 1.6 (M+1) 419.5.



588



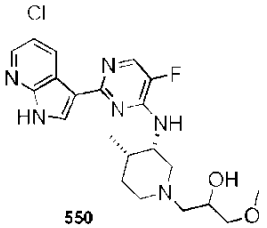
587

(*R*)-3-((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propan-1,2-diol (588).

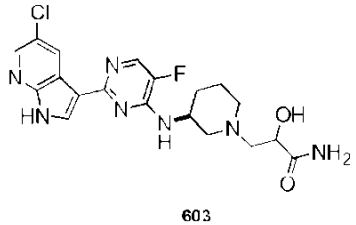
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.64 - 3.62 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 12.8, 5.2, 5.2 Hz, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 2H) ve 1.46 - 1.43 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1.5 (M+1) 421.4.
LCMS RT = 1.6 (M+1) 419.3.

(*S*)-3-((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo [2,3-*b*] piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propan-1,2-diol (587).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.06 - 3.03 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 2H) ve 1.49 - 1.39 (m, 1H) ppm.



550



603

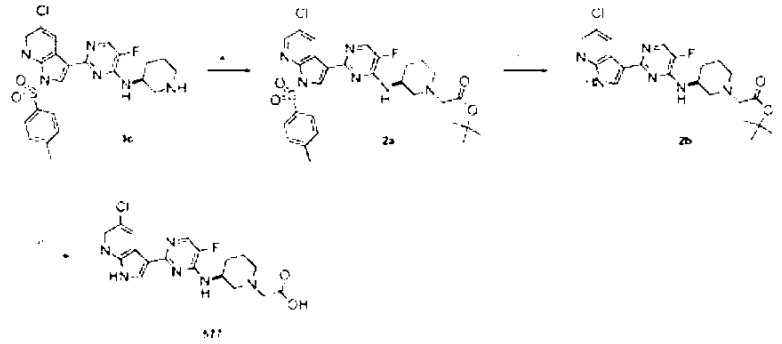
1-((3*S*, 4*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)-3-metoksipropan-2-ol (550).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.3 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 4.61 (dd, *J* = 4.2, 10.0 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 3.22 (d, 3H), 2.88 - 2.42 (m, 4H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.56 (m, 2H) ve 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). LCMS RT = 1.6 (M+1) 449.5.

3-((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-hidroksipropanamid (603).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 (dd, *J* = 3.5, 7.6 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 1.71 (s, 3H) ve 1.51 - 1.44 (m, 2H) ppm.

Referans Şeması 2



(a) *tert*-bütilbromoasetat, Na_2CO_3, DMF (b) 1N LiOH, THF, mikrodalga, 120°C, 10 dakika (c) TFA, CH_2Cl_2

(*S*)-*tert*-bütil 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-karboksilat (2a) oluşumu.

DMF içindeki 2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-.*N*-[(3*S*)-3-piperidil]pirimidin-4-amin, **1c**, (0.25 g, 0.50 mmol) solüsyonuna *tert*-bütilbromoasetat (0.08 mL, 0.55 mmol) ve Na_2CO_3 (0.11 g, 0.99 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 6

saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan kıvamlı beyaz çökelti, aköz doymuş NaCl solüsyonu ile seyreltilmiştir ve su ile yıkanmıştır. Beyaz katı, CH_2Cl_2 içinde çözünmüştür ve solüsyon, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham ürün, beyaz bir katı olarak istenen ürünü **2a** elde etmek üzere silika jel kromatografisi (%0-%5 MeOH/ CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 1H) ve 1.36 (s, 9H) ppm.

LCMS RT = 2.8 (M+1) 615.6, (M-1) 613.6.

(*S*)-*tert*-bütil 2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanoat (2b) oluşumu.

THF içindeki *tert*-bütil 2-[(3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-piperidil]asetat, **2a**, (0.27 g, 0.44 mmol) solüsyonuna 1N LiOH solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 10 dakika 120 derecede mikrodalgada ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı tuzlu su ile seyreltilmiştir, EtOAc ve akabinde %20 izopropanol/CH_2Cl_2 ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan ürün **2b**, tekrar saflaştırılmadan kullanılmıştır.

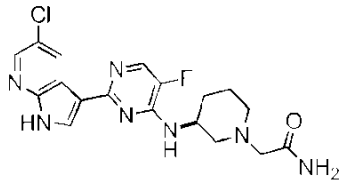
LCMS RT = 2.0 (M+1) 461.5.

(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanoik asit (577) oluşumu.

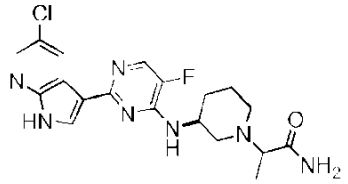
CH_2Cl_2 (4 mL) içindeki *tert*-bütil 2-[(3S)-3-[[2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-piperidil]asetat, **2b**, (0.12 g, 0.26 mmol) solüsyonuna trifloroasetik asit (4 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat karıştırılmıştır ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, %5 MeOH/ CH_2Cl_2 ile seyreltilmiştir ve ortaya çıkan beyaz çökelti filtrelenmiştir ve trifloroasetik asit tuzu olarak istenen ürünü **577** elde etmek üzere CH_2Cl_2 ile yıkanmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.20 - 2.90 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 3H) ve 1.69 - 1.60 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1.9 (M+1) 405.4.

577 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar:



567



583

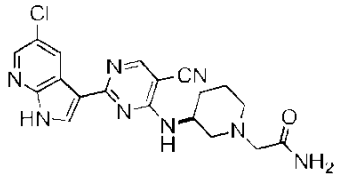
(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanamid (567).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 2.98 - 2.75 (m, 1H), 2.92 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H), 2.68 *(d, J*= 10.8 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H) ve 1.53 - 1.42 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 2.1 (M+1) 404.4, (M-1) 402.5.

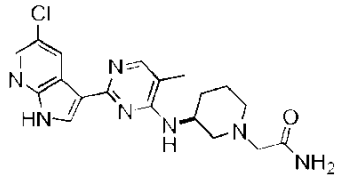
2-((*S*)-3-(2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanamid (583).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 5.0, 6.5 Hz, 2H), 4.10 (dd, *J* = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.60 - 3.80 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.15 - 2.35 (m, 1H), 1.80 - 1.95 (m, 1H) ve 1.60 - 1.65 (m, 3H) ppm.

LCMS (M+1) 418.4.



654



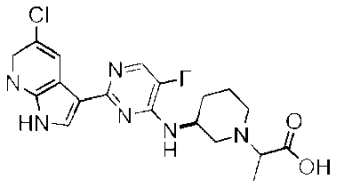
620

(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-siyanopirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanamid (654).

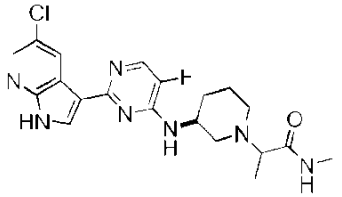
LCMS RT = 2.9 (M+1) 411.4, (M-1) 409.4.

(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanamid (620).

LCMS RT = 1.9 (M+1) 400.4, (M-1) 398.3.



573



606

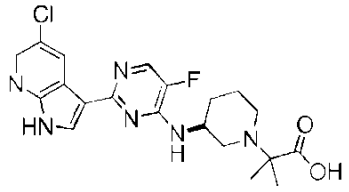
2-((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanoik asit (573).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 10.28 - 10.00 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.79 - 3.45 (m, 2H), 3.20 - 2.80 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H) ve 1.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H) ppm.

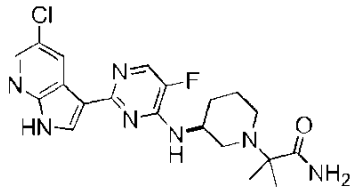
2-((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-*N*-metilpropanamid (606).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.69 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.32 (dd, *J* = 4.8, 7.2 Hz, 2H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.71 (m, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.14 (m, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 3H) ve 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

LCMS (M+1) 432.2.



590



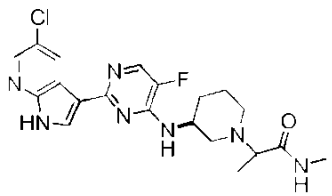
598

(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropanoik asit (590).

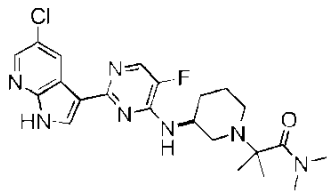
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (t, *J*= 2.5 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.25 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H) ppm. LCMS (M+1) 433.4.

(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropanamid (598).

LCMS RT = 1.8 (M+1) 432.4.



599



600

(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-*N*,2-dimetilpropanamid (599).

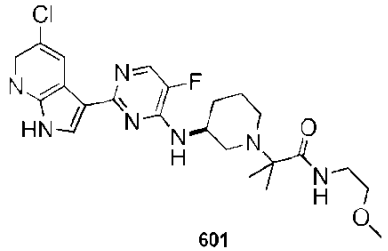
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 4.7, 8.8 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (dd, *J* = 11.3, 20.6 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H) ve 1.19 (s, 6H) ppm.

LCMS (M+1) 433.4.

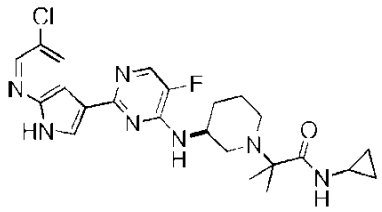
(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-*N*,*N*,2-trimetilpropanamid (600).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.39 (t, *J*= 10.0 Hz, 2H), 2.15 (dd, *J* = 3.6, 12.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 1H) ve 1.28 (s, 6H) ppm.

LCMS (M+1) 460.5.



601



602

(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-*N*-(2-metoksietil)-2-metilpropanamid (601).

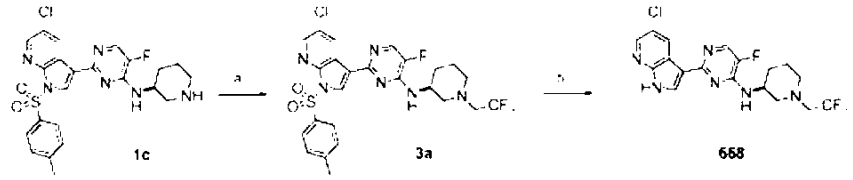
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 4H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.37 (s, 1H) ve 1.20 (s, 6H) ppm.

(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-*N*-siklopropil-2-metilpropanamid (602).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.68 - 0.63 (m, 2H) ve 0.44 - 0.40 (m, 2H) ppm.

LCMS (M+1) 472.4.

Reaksiyon Şeması 3



(a) $CF_3CH_2SO_2CCl_3$, $^iPr_2NEt$, DMF (b) 1N LiOH, THF, mikrodalga, 120°C, 10 dakika

(*S*)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(1-(2,2,2-trifloroetil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amin (3a) oluşumu.

DMF (1.5 mL) içindeki 2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-N-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amin, **1c**, (0.17 g, 0.34 mmol) solüsyonuna 2,2,2-trifloroetil triklorometansülfonat (0.19 g, 0.68 mmol), akabinde $^iPr_2NEt$ (0.24 mL, 1.36 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat karıştırılmıştır. Karışım tuzlu su içine dökülmüştür ve EtOAc ile iki sefer özütlenmiştir. Kombine organik fazlar iki sefer tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, beyaz bir katı olarak istenen ürünü **3a** elde etmek üzere silika jel kromatografisi (%0-10 $MeOH/CH_2Cl_2$) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 2H) ve 1.51 - 1.40 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 4.6 (M+1) 583.4, (M-1) 581.4.

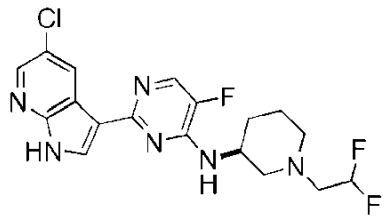
(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(1-(2,2,2-trifloroetil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amin (668) oluşumu.

THF içindeki 2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-N-[(3S)-1-(2,2,2-trifloroetil)-3-piperidil]pirimidin-4-amin, 3a, (0.10 g, 0.18 mmol) solüsyonuna 1M LiOH (0.90 mL, 0.90 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 10 dakika 120°C'de mikrodalgada ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı tuzlu su ile seyreltilmiştir, EtOAc ile, akabinde %20 izopropanol/CH_2Cl_2 ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, beyaz bir katı olarak istenen ürünü 1339 vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-10 MeOH:CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır.

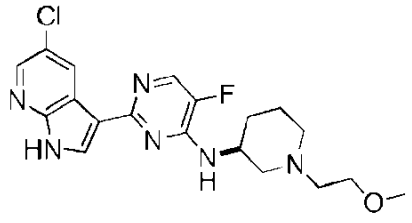
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3 .31 - 3.16 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 2H) ve 1.50 - 1.38 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 3.5 (M+1) 429.4, (M-1) 427.4.

668 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar:



1



595

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(2,2-difloroetil)piperidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (1) sentezi.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.80-2.70 (m,

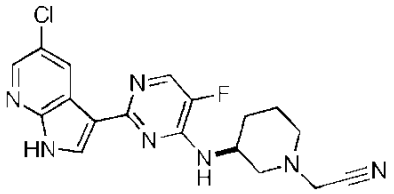
1H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 2H) ve 1.45 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.7 (M+1) 411.4, (M-1) 409.4.

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(2,2-difloroetil)piperidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (595).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 2H) ve 1.48 - 1.35 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 1.7 (M+1) 405.4, (M-1) 403.4.

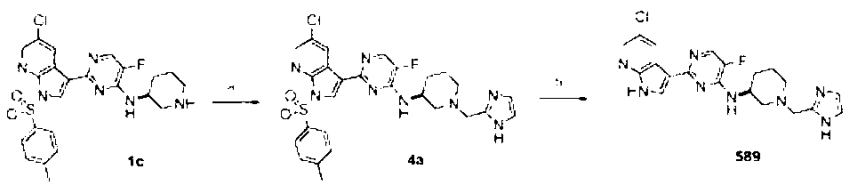


669

(*S*)-2-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etannitril (669).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 2H) ve 1.49 - 1.40 (m, 1H) ppm.; LCMS RT = 2.3 (M+1) 386.1, (M-1) 384.2.

Referans Şeması 4



1c 4a 589

(a) 1H-imidazol-2-karbaldehit, $Na(OAc)_3BH$, HOAc, 1,2-dikloroetan, 60°C (b) 1N LiOH, THF, mikrodalga, 120°C, 10 dakika

(*S*)-*N*-(1-((1*H*-imidazol-2-il)metil)piperidin-3-il)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (4a) oluşumu.

1,2-dikloroetan (2 mL) içindeki 2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-*N*-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amin, **1c**, (0.16 g, 0.32 mmol) solüsyonuna 1*H*-imidazol-2-karbaldehit (0.03 g, 0.36 mmol) akabinde 2 damla asetik asit ve $Na(OAc)_3BH$ (0.10 g, 0.49 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 18 saat 60°C'de ısıtılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur ve aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu ile seyreltilmiştir. Aköz faz, EtOAc ile iki sefer özütlenmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham kalıntı, ürünü **4a** elde etmek üzere silika jel kromatografisi (%0-20 MeOH/CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, .1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.00 - 6.80 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 18.9, 13.8 Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.55 (m, 2H) ve 1.45 - 1.30 (m, 1H) ppm.

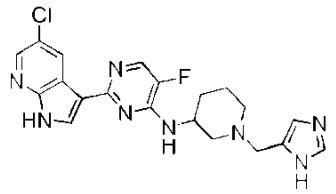
(*S*)-*N*-(1-((1*H*-imidazol-2-il)metil)piperidin-3-il)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (589) oluşumu.

THF (2.5 mL) içindeki 2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-*N*-[(3S)-1-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-3-piperidil]pirimidin-4-amin, **4a,** (0.08 g, 0.13 mmol) solüsyonuna 1M LiOH (0.67 mL, 0.65 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 10 dakika 120°C'de mikrodalgada ısıtılmıştır. Karışım, oda sıcaklığına soğutulmuştur ve tuzlu su ile seyreltilmiştir. Aköz faz, CH_2Cl_2 ile, akabinde iki sefer %20 izopropanol/ CH_2Cl_2 ile özütlenmiştir. Kombine organik fazlar beyaz bir katı olarak istenen ürünü **589** elde etmek üzere kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir .

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44

(d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 2H) ve 1.51 - 1.40 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1.6 (M+1) 427.4.

589 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar:

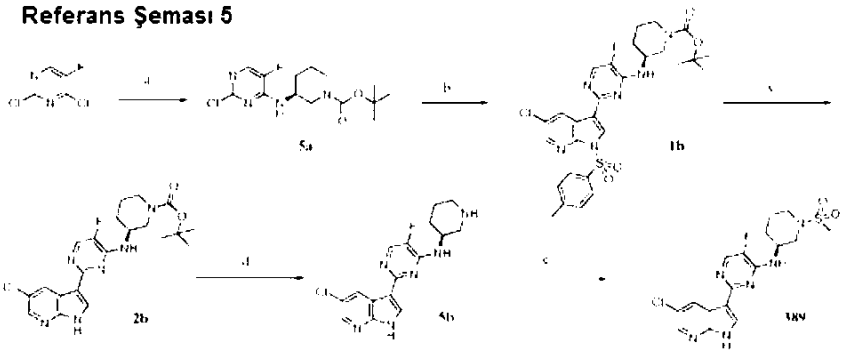


594

***N*-(1-((1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-3-il)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (594).**

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 11.86 - 11.77 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.57 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 2H) ve 1.51 - 1.35 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 1.6 (M+1) 427.4, (M-1) 425.4.

Referans Şeması 5



(a) *tert*-bütil (3*S*)-3-aminopiperidin-1-karboksilat, $^1Pr_2NEt$ bazı, 2-propanol, 80°C (b) 5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin, DME/H_2O, K_2CO_3, tetrakis trifenilfosfinpaladyum(0), 90°C (c) NaOMe / MeOH (d) izopropanol/HCl (e) metansülfonil klorid, $^1Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

***tert*-bütil (3S)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-karboksilat (5a) oluşumu.**

İzopropanol (80 mL) içindeki t*ert*-bütil (3*S*)-3-aminopiperidin-1-karboksilat (8.1 g, 40.4 mmol) ve 2,4-dikloro-5-floro-pirimidin (6.6 g, 39.8 mmol) solüsyonuna *N,N*-diizopropil-*N*-etilamin (9.0 mL, 51.7 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80°C'ye ılıtılmıştır ve 17 saat karıştırılmıştır. Tüm uçucu maddeler düşük basınçta uzaklaştırılmıştır ve kalıntı EtOAc içinde çözülmüştür. Organik katman su ile bölünmüştür ve katmanlar ayrılmıştır. Organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı CH_2Cl_2 içinde çözülmüştür ve istenen ürünü**5a** vermek üzere silika jel kromatografisi (%0 - 50 EtOAc /Hekzan) ile saflaştırılmıştır .

LCMS RT = 3.3 (M+1) 331.1.

***tert*-bütil (3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-karboksilat (1b) oluşumu .**

DME (15 mL) ve H_2O (5 mL) içindeki 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (1.8 g, 4.2 mmol) ve *tert*-bütil (3*S*)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-karboksilat, **5a**, (1.2 g, 3.7 mmol) solüsyonuna K_2CO_3 (1.7 g, 12.1 mmol) eklenmiştir. Karışım15 dakika nitrojen ile temizlenmiştir. Karışıma tetrakis trifenilfosfin paladyum(0) (0.2 g, 0.2 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 3 gün 90°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına ılıtılmıştır ve akabinde EtOAc / H_2O ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı CH_2Cl_2 içinde çözülmüştür ve istenen ürünü**1b** vermek üzere silika jel kromatografisi (%0 - 100 EtOAc /Hekzan) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 4.6 (M+1) 601.2.

***tert*-bütil (3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-karboksilat (2b) oluşumu .**

Metanol (10 mL) *tert*-bütil (3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-karboksilat, **1b**, (0.93 g, 1.55 mmol) solüsyonuna sodyum metoksit (10 mL 1M solüsyonu) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 45°C'ye ılıtılmıştır. 30 dakika karıştırıldıktan sonra, Reaksiyon oda sıcaklığına ılıtılmıştır ve suya eklenerek söndürülmüştür. Karışım EtOAc ile seyreltilmiştir ve katmanlar ayrılmıştır. Organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü**2b** vermek üzere silika jel kromatografisi (%0 - 100 EtOAc /Hekzan) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 2.8 (M+1) 447.2.

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amin (5b) oluşumu.

İzopropanol (3 mL) içindeki *tert*-bütil (3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-karboksilat, **2b,**(0.45 g, 1.01 mmol) süspansiyonuna propan-2-ol hidroklorid (1.5 mL 5M solüsyonu, 7.500 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80°C'ye ılıtılmıştır ve 3 saat karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur ve tüm uçucu maddeler düşük basınçta uzaklaştırılmıştır. Ortaya çıkan ham ürün, **5b,** daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır.

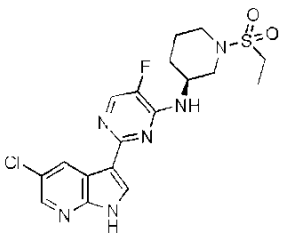
LCMS RT = 1.5 (M+1) 347.1.

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(1-(metilsülfonil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amin (389) oluşumu.

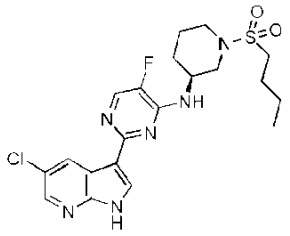
CH_2Cl_2 (1.4 mL) ve DMF (0.30 mL) içindeki (*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amin hidroklorid, **5b,** (0.04 g, 0.11 mmol) solüsyonuna, *N,N*-diizopropil-*N*-etilamin (0.30 mL, 1.70 mmol) akabinde metansülfonil klorid (0.02 g. 0.20 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 17 saat karıştırmaya bırakılmıştır. Karışım vakum ile konsantre edilmiştir, 1 mL DMSO içinde çözülmüştür ve istenen ürünü **389** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 amonyum format-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 1.8 (M+1) 425.3.

389 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır:



393



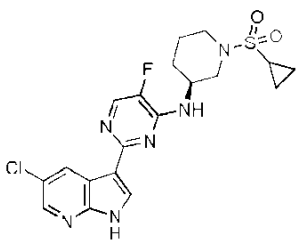
390

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(etilsülfonil)piperidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (393).

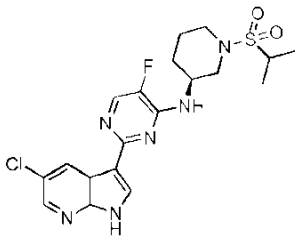
LCMS RT = 1.8 (M+1) 439.3.

(*S*)-*N*-(1-(bütilsülfonil)piperidin-3-il)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (390).

LCMS RT = 2.1 (M+1) 467.3.



391



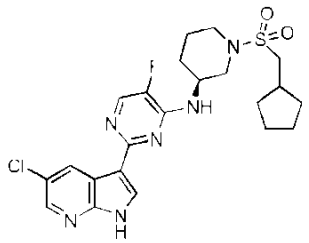
394

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-(1-(siklopropilsülfonil)piperidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (391).

LCMS RT = 1.9 (M+1) 451.3.

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(1-(izopropilsülfonil)-piperidin-3-il)pirimidin-4-amin (394).

LCMS RT = 1.9 (M+1) 453.3.

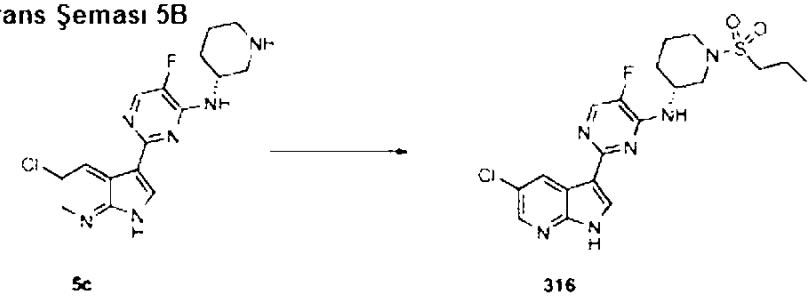


392

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(siklopentilmetilsülfonil)piperidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (392).

LCMS RT = 2.3 (M+1) 493.5.

Referans Şeması 5B



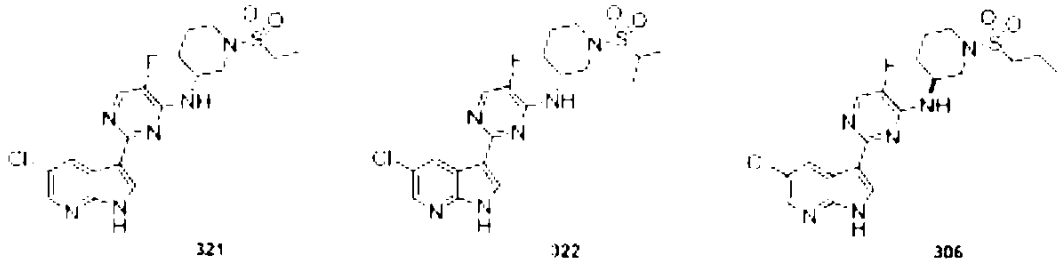
5c 316

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(1-(propilsülfonil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amin (316) oluşumu.

10:1 CH_2Cl_2/DMF (8 mL) karışımı içindeki 2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amin, **5c,** (0.40 g, 1.15 mmol) solüsyonuna $^{i}Pr_2NEt$ (0.60 mL, 3.46 mmol) akabinde 1-propansülfonil klorid (0.13 mL, 1.15 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 saat karıştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü **316** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1TFA-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 2.5 (M+1) 453.3.

316 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır:



(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(etilsülfonil)piperidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (321).

LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.1.

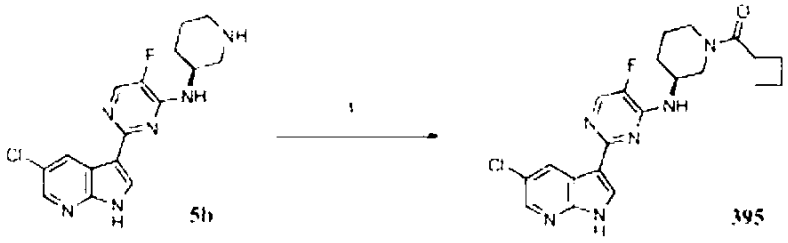
(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(1-(izopropilsülfonil)-piperidin-3-il)pirimidin-4-amin (322).

LCMS RT = 2.9 (M+1) 453.1.

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(1-(propilsülfonil)-piperidin-3-il)pirimidin-4-amin (306).

LCMS RT = 2.9 (M+1) 453.2.

Referans Şeması 5C



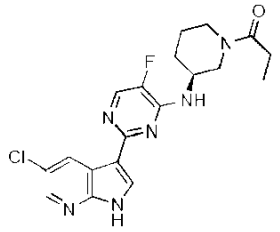
(a) siklobütankarbonil klorid, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

(*S*)-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(siklobütil)metanon (395) oluşumu.

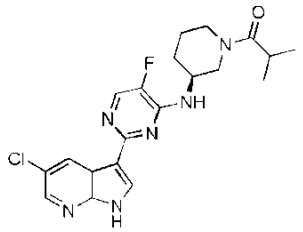
CH_2Cl_2 (1.40 mL) ve DMF (300 µ) içindeki (*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amin hidroklorid, **5b**, (0.04 g, 0.11 mmol) solüsyonuna *N,N*-diizopropil-*N*-etilamin (0.30 mL, 1.70 mmol) akabinde siklobütankarbonil klorid (0.01 g. 0.12 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 17 saat karıştırmaya bırakılmıştır. Karışım vakum ile konsantre edilmiştir, 1 mL DMSO içinde çözülmüştür ve istenen ürünü **395** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 amonyum format-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 1.9 (M+1) 429.3.

395 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır:



435



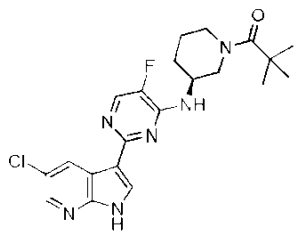
436

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propan-1-on (435).

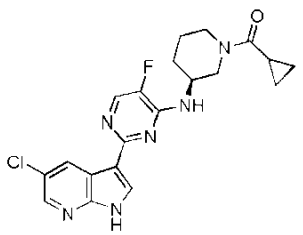
LCMS RT = 1.8 (M+1) 403.4.

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-on (436)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 417.4.



437



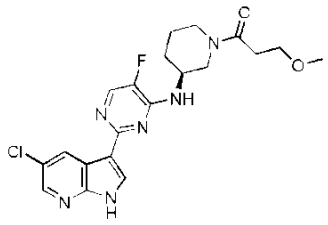
451

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-on (437)

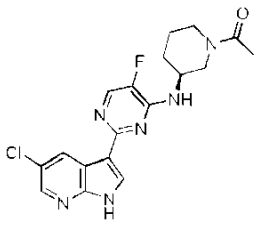
LCMS RT = 2.0 (M+1) 431.4.

(*S*)-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(siklopropil)metanon (451)

LCMS RT = 1.8 (M+1) 415.4.



396



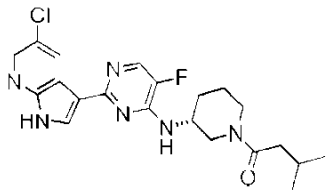
434

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoksipropan-1-on (396)

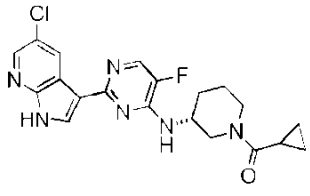
LCMS RT = 1.7 (M+1) 433.3.

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanon (434)

LCMS RT = 1.6 (M+1) 389.4.



318



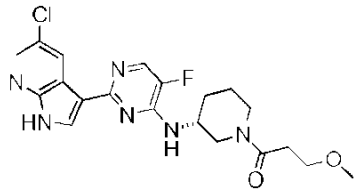
317

(*R*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metilbütan-1-on (318)

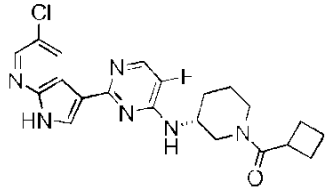
LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.1.

(*R*)-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(siklopropil)metanon (317)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 415.1.



320



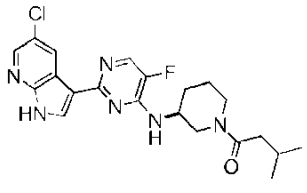
319

(*R*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoksipropan-1-on (320)

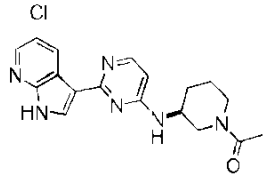
LCMS RT = 2.5 (M+1) 433.1.

(*R*)-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(siklobütil)metanon (319)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 429.1.



332



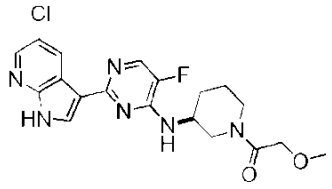
485

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metilbütan-1-on (332)

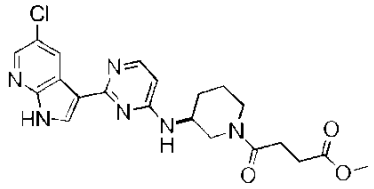
LCMS RT = 2.0 (M+1) 431.2.

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanon (485)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 371.5.



486



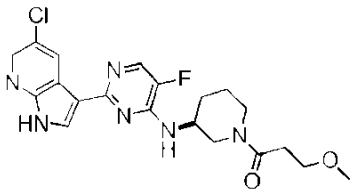
487

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metoksietanon (486)

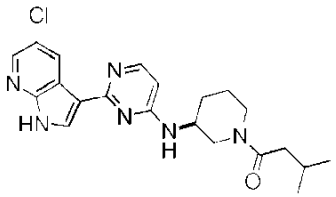
LCMS RT = 1.9 (M+1) 401.5.

(*S*)-metil 4-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-4-oksobütanoat (487)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 443.9.



488



489

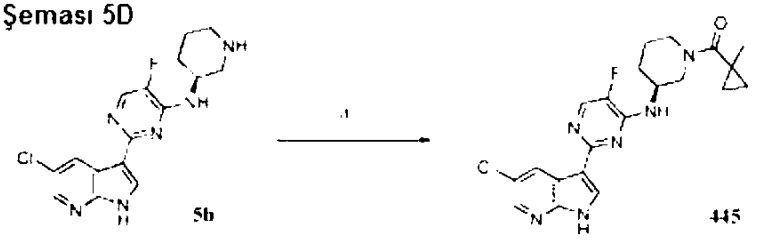
(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoksipropan-1-on (488)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 415.5.

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metilbütan-1-on (489)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 413.5.

Referans Şeması 5D



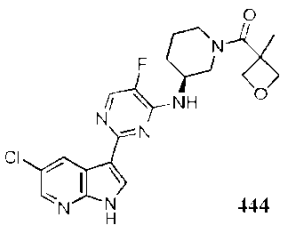
(a) 1-metilsiklopropan-1-karboksilik asit, EDAC-HCl, HOBt, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

(*S*)-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(1-metilsiklopropil)metanon (445) oluşumu

CH_2Cl_2 (1.4 mL) ve DMF (0.3 mL) içinde (*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amin hidroklorid, **5b,** (0.04 g, 0.10 mmol) solüsyonuna *N,N*-diizopropil-*N*-etilamin (0.3 mL, 1.72 mmol), akabinde 3-(etiliminometilenamino)-*N,N*-dimetil-propan-1-amin hidroklorid (0.02 g, 0.12 mmol), 1-hidroksibenzotriazol hidrat (0.02 g, 0.12 mmol) ve 1-metilsiklopropan-1-karboksilik asit (0.01 g, 0.12 mmol) eklenmiştir. Karışım vakum ile konsantre edilmiştir, 1 mL DMSO içinde çözülmüştür ve istenen ürünü **445** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 amonyum format-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 2.1 (M+1) 429.5.

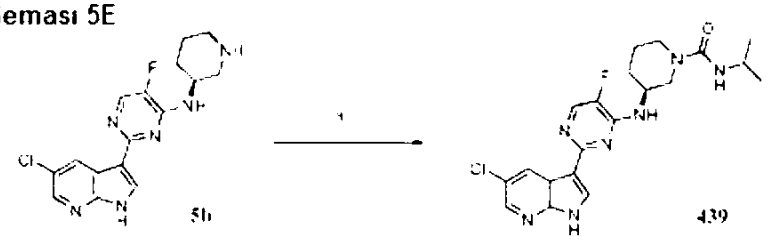
445 ile aynı şekilde hazırlanabilecek analoglar aşağıda yer almaktadır:



(*S*)-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(3-metiloksetan-3-il)metanon (444)

LCMS RT = 1.7 (M+1) 445.4.

Referans Şeması 5E



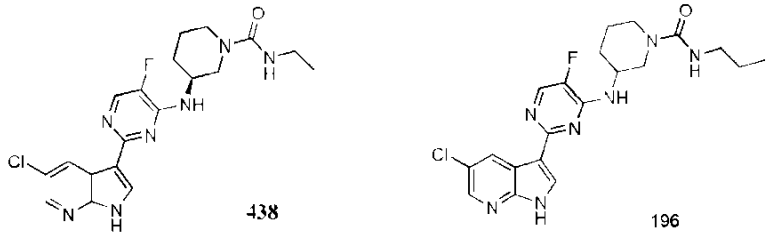
(a) izosiyanatopropan, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

(*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-N-izopropilpiperidin-1-karboksamid (439) oluşumu.

CH_2Cl_2 (1.4 mL) ve DMF (0.3 mL) içindeki (S)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amin hidroklorid, **5b,** (0.042 g, 0.100 mmol) solüsyonuna *N,N*-diizopropil-*N*-etilamin (0.300 mL, 1.720 mmol) akabinde izosiyanatopropan (0.120 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 17 saat karıştırılmıştır. Karışım vakum ile konsantre edilmiştir, 1 mL DMSO içinde çözülmüştür ve istenen ürünü **439** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 amonyum format-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 1.8 (M+1) 432.4.

439 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır:



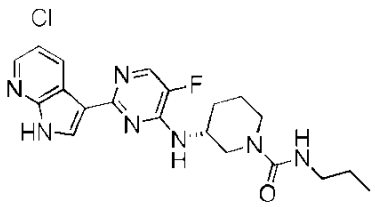
(*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*-etilpiperidin-1-karboksamid (438).

LCMS RT = 1.7 (M+1) 418.4.

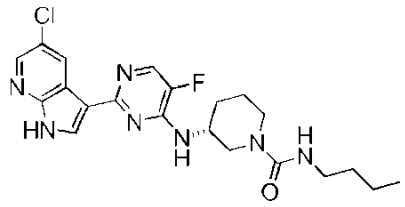
3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*-propilpiperidin-1-karboksamid (196) oluşumu.

1:1 CH_2Cl_2/piridin (2 mL) karışımı içindeki 2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amin, **5b**, (0.020 g, 0.058 mmol) solüsyonuna propilizosiyanat (0.005 mL, 0.058 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü, **196** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1TFA-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.1, (M-1) 430.1.



324



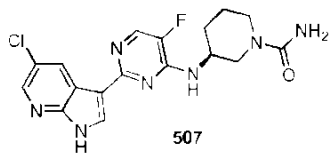
323

(*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*-propilpiperidin-1-karboksamid (324).

LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.2.

(*S*)-*N*-bütil-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-karboksamid (323).

LCMS RT = 2.7 (M+1) 446.2.

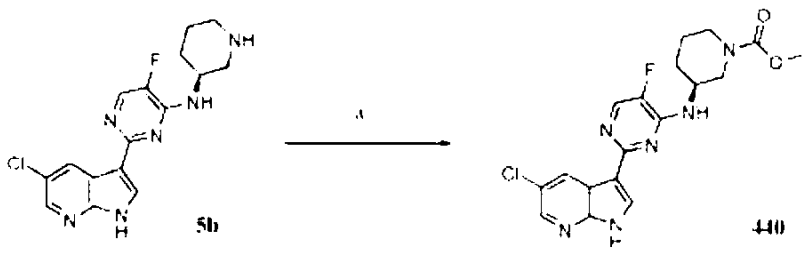


507

(S)-3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-karboksamid (507).

LCMS (TFA tampon): Rt 1.69 dakika, ES^+ 390.

Referans Şeması 5F



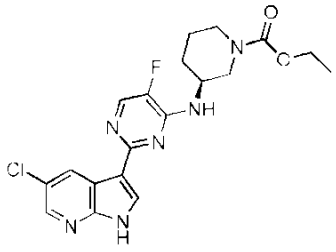
(a) metilkloroformat, $^iPr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

(*S*)-metil 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-karboksilat (440) oluşumu.

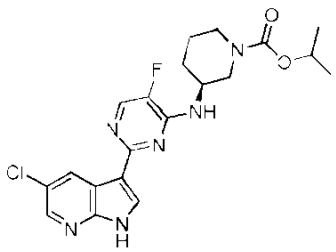
CH_2Cl_2 (1.4 mL) ve DMF (0.3 mL) içindeki (S)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amin hidroklorid, **5b,** (0.042 g, 0.100 mmol) solüsyonuna *N,N*-diizopropil-*N*-etilamin (0.300 mL, 1.720 mmol) akabinde metil kloroformat (0.009 g, 0.120 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 17 saat karıştırılmıştır. Karışım vakum ile konsantre edilmiştir, 1 mL DMSO içinde çözülmüştür ve istenen ürünü, **440** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 amonyum format-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 1.8 (M+1) 405.4.

440 ile aynı şekilde hazırlanabilecek analoglar aşağıda yer almaktadır:



441



442

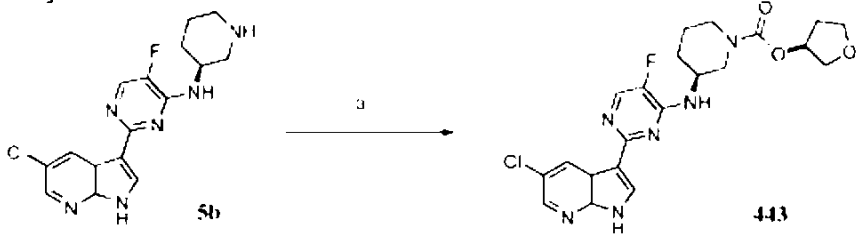
(*S*)-etil 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-karboksilat (441).

LCMS RT = 1.9 (M+1) 419.4.

(*S*)-izopropil 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-karboksilat (442).

LCMS RT = 2.1 (M+1) 433.4.

Referans Şeması 5G



5b

443

(a) (2,5-dioksopirolidin-1-il) [(3S)-tetrahidrofuran-3-il] karbonat, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

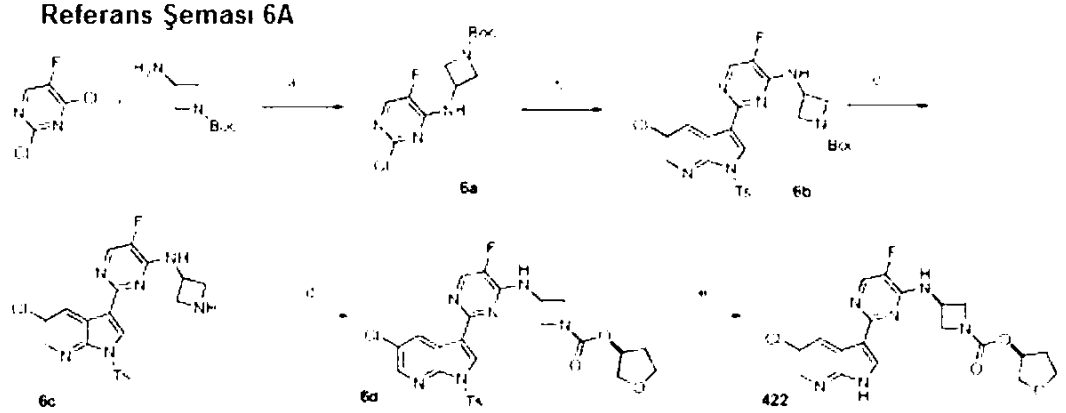
(*S*)-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il) 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-karboksilat (443) oluşumu.

CH_2Cl_2 (1.4 mL) ve DMF (0.3 mL) içinde (S)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amin hidroklorid, **5b,** (0.042 g, 0.100 mmol) solüsyonuna *N,N*-diizopropil-*N*-etilamin (0.300 mL, 1.720 mmol) akabinde (2,5-dioksopirolidin-1-il) [(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il] karbonat (0.028 g, 0.120 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 17 saat karıştırılmıştır. Karışım vakum

ile konsantre edilmiştir, 1 mL DMSO içinde çözülmüştür ve istenen ürünü, **443** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 amonyum format-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 1.8 (M+1) 463.3.

Referans Şeması 6A



(a) $^{i}Pr_2NEt$, THF (b) $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3 80 C (c) 4N HCl/dioksan, MeOH, 80°C (d) (S)-2,5-dioksopirolidin-1-il tetrahidrofuran-3-il karbonat, $^{i}Pr_2NEt$, THF (e) %25 NaOMe/MeOH veya 1M LiOH, 150°C, mikrodalga, 10 dakika.

***tert*-bütil 3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-siklobütilkarbamat (6a) oluşumu .**

THF (50 mL) içindeki 2,4-dikloro-5-floro-pirimidin (0.97 g, 5.81 mmol) ve $^{i}Pr_2NEt$ (2.53 mL, 14.50 mmol) karışımı, *tert*-bütil 3-aminoazetidin-1-karboksilat (1.00 g, 5.81 mmol) ile işlenmiştir ve oda sıcaklığında LCMS ile tamamlanana kadar karıştırılmıştır. Karışım kuruyana kadar konsantre edilmiştir akabinde su ile seyreltilmiştir ve diklorometan ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik katmanlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve silika jel kromatografisi (%0-100 petrol eter/EtOAc gradyanı) ile saflaştırılan bir yağ vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir . Solventin düşük basınç altında uzaklaştırılması vakumda kurutmadan sonra 3.36g (%89 verim) beyaz bir katı vermiştir.

LCMS: RT = 3.2 dakika, ES^+ 303.

***tert*-bütil 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azetidin-1-karboksilat (6b) oluşumu .**

DME (10 mL) ve 2M Na_2CO_3 (5 mL) içindeki *tert*-bütil 3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-siklobütilkarbamat, **6a,** (0.39 g, 1.28 mmol) ve 5-kloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin (0.60 g, 1.39 mmol) solüsyonunun argon ile gazı giderilmiştir(3x vakum ve geri doldurma) akabinde katalitik $Pd(PPh_3)_4$ ile işlenmiştir ve karışım 80°C'de argon altında işlenmiştir. 3 saat sonra solvent azaltılmış bir hacme konsantre edilmiştir akabinde EtOAc ile seyreltilmiştir ve florisil (40 mL ped) yoluyla filtrelenmiştir ve EtOAc ile yıkanmıştır. Solvent vakum ile konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan koyu kalıntı beyaz-pembe katı olarak 230 mg (%32 verim) **6b** vermek üzere silika-jel kromatografisi (%0-100 petrol eter/EtOAc gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

LCMS: RT = 4.7 dakika, ES^+ 573.

***N*-(azetidin-3-il)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin hidroklorid (6c) oluşumu .**

Metanol (10 mL) içindeki *tert*-bütil 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azetidin-1-karboksilat, **6b,**(0.23 g, 0.40 mmol) süspansiyonu 4N HCl/dioksan (5 mL, 20 mmol) ile işlenmiştir, akabinde 80°C'de 30 dakika ısıtılmıştır. Solvent uzaklaştırılmıştır ve kalıntı saflaştırılma olmadan kullanılan 240mg katı vermek üzere vakum altında kurutulmuştur.

LCMS RT = 2.4 dakika, ES^+ 473.

(*S*)-tetrahidrofuran-3-il 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azetidin-1-karboksilat (422) oluşumu.

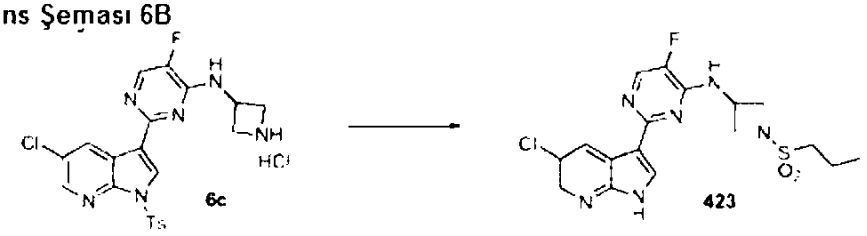
THF (1 mL) içinde *N*-(azetidin-3-il)-2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin hidroklorid, **6c,**(0.06 g, 0.11 mmol) süspansiyonu $^iPr_2NEt$ (0.30 mL, 1.70 mmol) ile işlenmiştir, akabinde katı (*S*)-2,5-dioksopirolidin-1-il tetrahidrofuran-3-il karbonat (0.03 g, 0.11 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır ve akabinde 200 µL morfolin ile söndürülmüştür ve saflaştırma olmadan kullanılan (*S*)-tetrahidrofuran-3-il 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azetidin-1-karboksilat, **6d** vermek üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır.

LCMS RT = 3.8 dakika, ES^+ 588.

(*S*)-tetrahidrofuran-3-il 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azetidin-1-karboksilat, **6d** içinde çözülmüştür metanol (2 mL) ve akabinde %25 sodyum metoksit/metanol (0.5 mL) ile tedavi edilmiştir ve 60°C'de kapalı tüpte ısıtılmıştır. LCMS 10 dakika sonra tamamlanmış reaksiyon göstermiştir. Ortaya çıkan solüsyon w aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu (0.5mL) ile söndürülmüştür akabinde kuruyana kadar buharlaştırılmıştır ve kalıntı DMSO içinde çözülmüştür ve bir katı olarak 25.9mg (%55 verim) istenen ürünü, **422** vermek üzere revers faz HPLC (amonyum format tampon) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 1.8 dakika, ES^+ 433.

Referans Şeması 6B

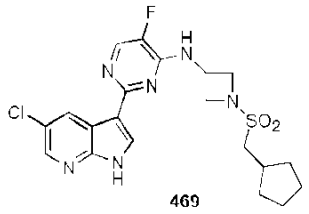


2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(1-(propilsülfonil)azetidin-3-il)pirimidin-4-amin (423) oluşumu.

THF (1 mL) içindeki karıştırılmıştır *N*-(azetidin-3-il)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin hidroklorid, **6c,** (0.055 g, 0.110 mmol) süspansiyonuna $^iPr_2NEt$ (0.300 mL, 1.720 mmol) akabinde propan-1-sülfonil klorid (0.012 mL, 0.108 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan homojen açık sarı solüsyon karışımı bir saat 50°C'de ısıtılmıştır, bu sürede LCMS tamamlanmış reaksiyon göstermiştir. Morfolin (0.20 mL) eklenmiştir ve solüsyon kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı metanol (2 mL) içinde çözülmüştür akabinde %25 sodyum metoksit/metanol (0.5 mL) içinde çözülmüştür ve 10 dakika kapatılmış tüpte 60°C'de ısıtılmıştır. Ortaya çıkan solüsyon aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu (0.5mL) ile söndürülmüştür akabinde kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı DMSO içinde çözülmüştür ve bir katı olarak19.8 mg (%43 verim) istenen ürünü, **423** vermek üzere revers faz HPLC (amonyum format tampon) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 2.6 dakika, ES^+ 425.

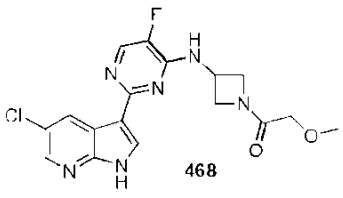
423 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır:



469

2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-(1-(siklopentil-metilsülfonil)azetidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (469) oluşumu.

Diklorometan (1 mL) içindeki karıştırılmış *N*-(azetidin-3-il)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin hidroklorid, **6c,**(0.03 g, 0.06 mmol) solüsyonuna $^1Pr_2NEt$ (0.33 µL, 1.90 mmol) akabinde siklopentilmetansülfonil klorid (0.01 g, 0.06 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılmıştır, bu sürede LCMS tamamlanmış reaksiyon göstermiştir. Morfolin (0.20 mL) eklenmiştir ve solüsyon kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı metanol (2 mL) içinde çözülmüştür akabinde %25 sodyum metoksit/metanol (0.5 mL) ile işlenmiştir ve 60°C'de kapalı tüpte 10 dakika ısıtılmıştır. Solüsyon aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu (0.5mL) ile söndürülmüştür akabinde kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı DMSO içinde çözülmüştür ve bir katı olarak27.4 mg (%88 verim) istenen ürünü, **469** vermek üzere revers faz HPLC (amonyum format tamponu) ile saflaştırılmıştır. LCMS RT = 3.1 dakika, ES^+ 465.

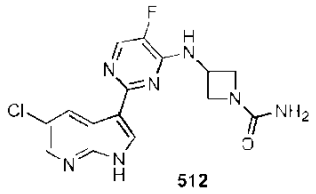


468

1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azetidin-1-il)-2-metoksietanon (468) oluşumu.

Metoksiasetil klorid kullanılarak bileşiğe **469** yönelik prosedüre göre beyaz bir katı olarak 11.7 mg (%51 verim) **468** sağlamıştır.

LCMS RT = 1.6 dakika, ES^+ 390.



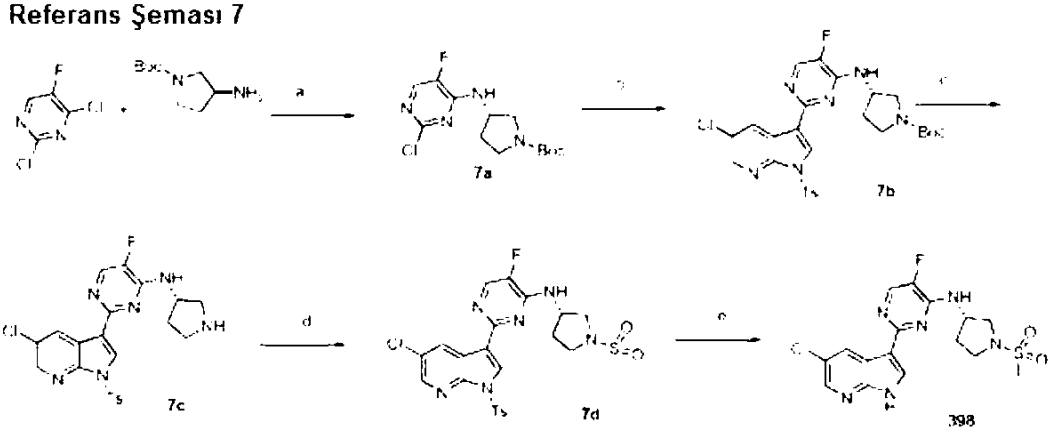
512

3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azetidin-1-karboksamid (512) oluşumu.

61mg (0.11mmol) **6c** ve izosiyanatotrimetilsilan (15.14 µL, 0.11 mmol) kullanılarak bileşiğe **469** yönelik prosedüre göre beyaz bir katı olarak 87mg (% 79 verim) **512** sağlamıştır:

LCMS RT = 2.4 dakika, ES^+ 362.

Referans Şeması 7



(a) 2,4-dikloro-5-floropirimidin, $^i Pr_2NEt$, THF (b) 5-kloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3 90 C (c) 4N HCl/dioksan, MeOH, 80°C; (d) metansülfonil klorid, $^i Pr_2NEt$, THF, RT (e) % 25NaOMe/MeOH veya 1 M LiOH, 150°C, mikrodalga, 10 dakika.

(*S*)-tert-bütil 3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-karboksilat (7a) oluşumu.

THF (50 mL) içindeki 2,4-dikloro-5-floro-pirimidin (1.75 g, 10.48 mmol) ve $^{i}Pr_2NEt$ (3.27 mL, 18.78 mmol) karışımına THF (2 mL) içindeki *tert*-bütil (3*S*)-3-aminopirolidin-1-karboksilat (1.83 mL, 10.48 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon oda sıcaklığında 2 saat karıştırmaya bırakılmıştır. Karışım kuruyana kadar konsantre edilmiştir, diklorometan ile seyreltilmiştir ve su ile yıkanmıştır. Organik katman Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve beyaz köpüklü bir katı olarak 3.41g 7a vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir.

LCMS RT = 3.0 dakika ES^+ 317.

(*S*)-tert-bütil 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-karboksilat (7b) oluşumu.

DME (34 mL) ve 2M Na_2CO_3(8.5 mL) içindeki 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (2.41 g, 5.60 mmol) ve *tert*-bütil (3S)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]pirolidin-l-karboksilat, 7a, (1.69 g, 5.30 mmol) solüsyonunun nitrojen ile gazı giderilmiştir(5 dakika) akabinde $Pd(PPh_3)_4$ (0.31 g, 0.27 mmol) ile işlenmiştir akabinde 90°C'de bir gece karıştırılmıştır. Ortaya çıkan koyu solüsyon florisil yoluyla filtrelenmiştir, EtOAc ile yıkanmıştır akabinde vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı silika-jel kromatografisi (%0-100) petrol eter: EtOAc gradyanı ile saflaştırılmıştır. Solventin düşük basınç altında uzaklaştırılması 1 vakumda kurutmadan sonra.33g (%42 verim) beyaz bir katı vermiştir.

LCMS RT = 4.4 dakika ES^+ 588.

2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-*N*-[(3S)-pirolidin-3-il]pirimidin-4-amin (7c) oluşumu.

THF (25 mL) içindeki *tert*-bütil (3,*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]pirolidin-1-karboksilat, **7b,** (1.33 g, 2.27 mmol) solüsyonu hidrojen klorid (dioksan içindeki 12 mL 4M solüsyonu, 48.00 mmol) ile oda sıcaklığında işlenmiştir. Reaksiyon akabinde, LCMS reaksiyonun tamamlandığını gösterene kadar

90°C'de ısıtılmıştır. Karışım kuruyana kadar konsantre edilmiştir akabinde ten rengi bir katı olarak 1.04g (%88 verim) **7c** vermek üzere vakum altında kurutulmuştur.

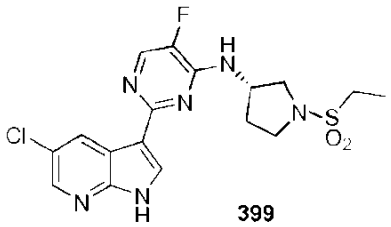
LCMS RT = 2.3 dakika ES^+ 487.

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(1-(metilsülfonil)pirolidin-3-il)pirimidin-4-amin (398) oluşumu.

THF (1 mL) içindeki karıştırılmış 2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-*N*-[(3S)-pirolidin-3-il]pirimidin-4-amin hidroklorid, **7c,** (0.05 g, 0.10 mmol) süspansiyonuna $^{i}Pr_2NEt$ (0.10 mL, 0.57 mmol) akabinde metansülfonil klorid (0.04 mL, 0.57 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan homojen açık sarı karışım 50°C'de bir saat ısıtılmıştır, bu sürede LCMS tamamlanmış reaksiyon göstermiştir. Morfolin (0.20 mL) eklenmiştir ve solüsyon kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı metanol (2 mL) içinde çözülmüştür akabinde %25 sodyum metoksit/metanol (0.5 mL) ile işlenmiştir ve 60°C'de kapalı tüpte LCMS reaksiyon tamamlandığı gösteren kadar ısıtılmıştır. Ortaya çıkan solüsyonu aköz doymuş NH_4Cl (0.5mL) ile söndürülmüştür akabinde kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Kalıntı DMSO içinde çözülmüştür ve bir katı olarak 15.8 mg (%37 verim) **398** vermek üzere revers faz HPLC (amonyum format tamponu) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 1.7 dakika ES^+ 411.

398 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır:

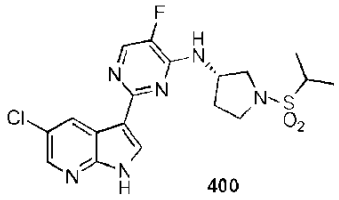


399

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-(l-(etilsülfonil)pirolidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (399) oluşumu.

50 mg (0.10mmol) **7c** ve etansülfonil klorid (54 µL, 0.57 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 21.7mg (%49 verim) **399** sağlamıştır.

LCMS RT = 1.8 dakika ES^+ 425.

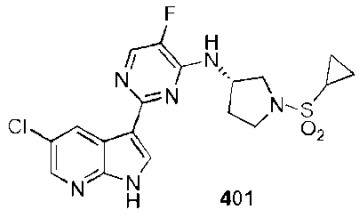


400

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(1-(izopropilsülfonil)pirolidin-3-il)pirimidin-4-amin (400) oluşumu.

2-propansülfonil klorid (82 mg, 0.57 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 17.9 mg (%39 verim) **400** sağlamıştır.

LCMS RT = 1.9 dakika ES^+ 439.

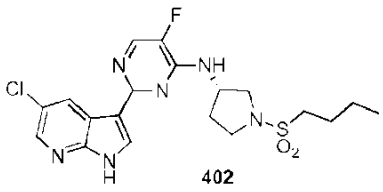


401

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-(1-(siklopropilsülfonil)pirolidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (401) oluşumu.

Siklopropansülfonil klorid (81 mg, 0.57 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 17.1 mg (%37 verim) **401** sağlamıştır.

LCMS RT = 1.9 dakika ES^+ 437.

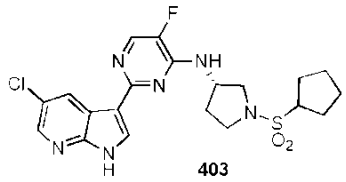


402

(*S*)-*N*-(1-(bütilsülfonil)pirolidin-3-il)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (402) oluşumu.

1-bütansülfonil klorid (90mg, 0.57 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 21mg (%45 verim) **402** sağlamıştır.

LCMS RT = 2.1 dakika ES^+ 453.

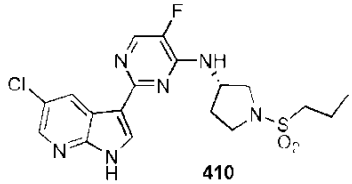


403

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(siklopentilsülfonil)pirolidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin(403) oluşumu.

Siklopentansülfonil klorid (97 mg, 0.57 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 9.7 mg (%20 verim) **403** sağlamıştır.

LCMS RT = 2.1 dakika ES^+ 465.

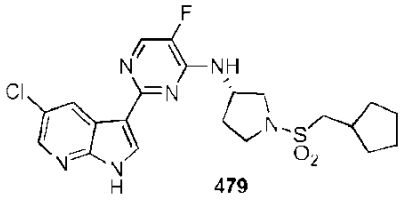


410

(S)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-N-(1-(propilsülfonil)pirolidin-3-il)pirimidin-4-amin (410) oluşumu.

Propilsülfonil klorid (20 mg, 0.14 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 15.5 mg (%36 verim) **410** sağlamıştır.

LCMS RT = 2.0 dakika ES^+ 439.

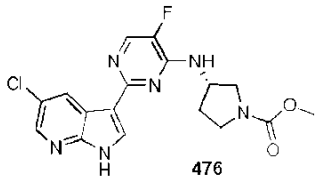


479

(S)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(siklopentilmetilsülfonil)pirolidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (479) oluşumu.

Siklopentilmetil sülfonil klorid (30 mg, 0.16 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak26.7 mg (%58 verim) **479** sağlamıştır,

LCMS RT = 2.3 dakika ES^+ 479.

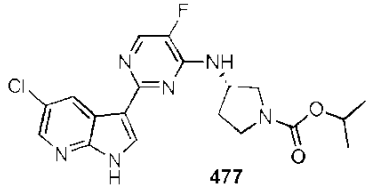


476

(*S*)-metil 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-karboksilat (476) oluşumu.

Metilkloroformat (20 mg, 0.21 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre preparatif HPLC saflaştırmasından sonra trifloroasetik asit tuzu olarak 13.6 mg (%52 verim) **476** sağlamıştır.

LCMS (amonyum format tampon) RT = 2.6 dakika ES^+ 391.

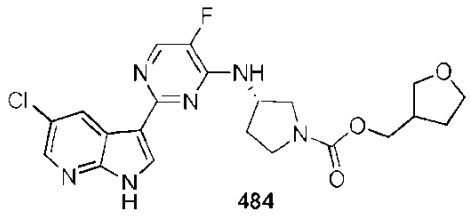


477

(*S*)-izopropil 3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-karboksilat (477) oluşumu.

İzopropil kloroformat (20mg, 0.21 mmol) kullanılarak bileşiğe **476** yönelik prosedüre göre preparatif HPLC saflaştırmasından sonra trifloroasetik asit tuzu olarak 11.3mg (%42 verim) **477** sağlamıştır.

LCMS (amonyum format tamponu) RT = 2.0 dakika ES^+ 419.

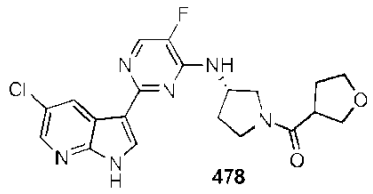


484

(3*S*)-(tetrahidrofuran-3-il)metil 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-karboksilat oluşumu

(484). 2,5-dioksopirolidin-1-il (tetrahidrofuran-3-il)metil karbonat (0.023 g, 0.096 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre preparatif HPLC saflaştırmasından sonra trifloroasetik asit tuzu olarak 5.7 mg (%10 verim) **484** sağlamıştır.

LCMS (amonyum format tamponu) RT = 2.6 dakika ES^+ 461.

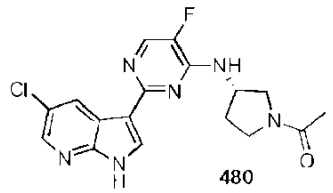


478

((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanon (478) oluşumu.

Tetrahidrofuran-3-karboksilik asit (35 mg, 0.30 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak22.2mg (%52 verim) **478** sağlamıştır.

LCMS (TFA tamponu) RT = 1.6 dakika ES^+ 431.

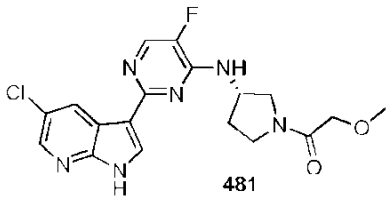


480

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-il)etanon (480) oluşumu .

Asetil klorid (45 uL, 0.64 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 4.2 mg (18% verim) **480** sağlamıştır.

LCMS (TFA tamponu) RT = 1.6 dakika, ES^+ 375.

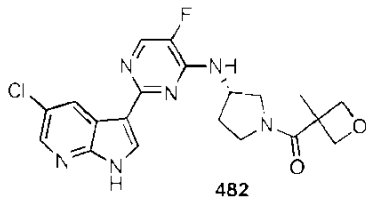


481

(*S*)-1-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-il)-2-metoksietanon (481) oluşumu.

Metoksiasetil klorid (50 mg, 0.46 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 8.6 mg (%33 verim) **481** sağlamıştır.

LCMS (TFA tamponu) RT = 1.6 dakika, ES^+ 405.

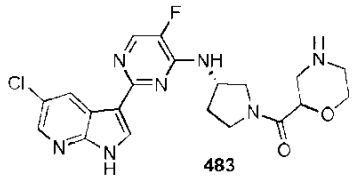


482

(*S*)-(3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo [2,3-6]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-il)(3-metiloksetan-3-il)metanon (482) oluşumu .

3-metiloksetan-3-karboksilik asit (15 mg, 0.13 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 17.7 mg (%42 verim) **482** sağlamıştır.

LCMS (TFA tamponu) RT =1.6 dakika, ES^+ 431.



483

((*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-il)(morfolin-2-il)metanon (483) oluşumu.

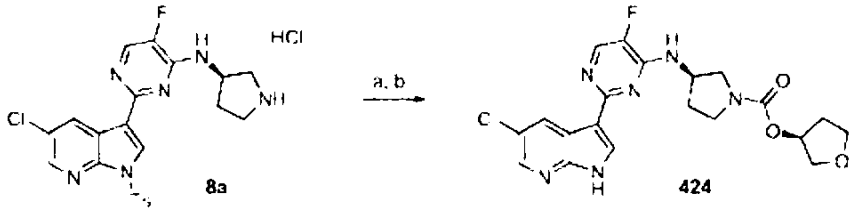
Morfolin 2-karboksilik asit (25mg, 0.11 mmol) kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 3.6mg (%8 verim) **483** sağlamıştır.

LCMS (TFA tamponu): Rt 1.4 dakika, ES^+ 446.

7c hazırlanışına yönelik olana eş değer bir prosedür kullanılarak, diğer enantiyomer (8a) elde edilebilir.

Bileşikten **8a** elde edilebilen analoglar aşağıda yer almaktadır.

Referans Şeması 8



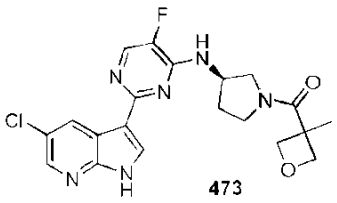
8a 424

(a) (*S*)-2,5-dioksopirolidin-1-il tetrahidrofuran-3-il karbonat, $^iPr_2NEt$, THF, RT (b) %25 NaOMe/MeOH veya 1M LiOH, 150°C, mikrodalga, 10 dakika

(*R*)-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il) 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-karboksilat oluşumu

(424). (*R*)-*tert*-bütil 3-aminopirolidin-1-karboksilat ve (*S*)-2,5-dioksopirolidin-1-il tetrahidrofuran-3-il karbonat kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak19.8mg (%47 verim) **424** sağlamıştır.

LCMS (TFA tamponu) RT = 1.8 dakika, ES^+ 447.

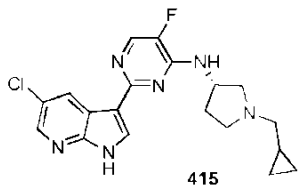


473

(*R*)-(3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-1-il)(3-metiloksetan-3-il)metanon (473) oluşumu.

(R)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H* pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(pirolidin-3-il)pirimidin-4-amin hidroklorid, **8a ve** 3-metiloksetan-3-karboksilik asit (50 mg, 0.46 mmol) kullanılarak bileşiğe **482** yönelik prosedüre göre bir katı olarak 18.6 mg (%44 verim) **473** sağlamıştır.

LCMS (TFA tamponu) RT = 1.6 dakika, ES^+ 431.



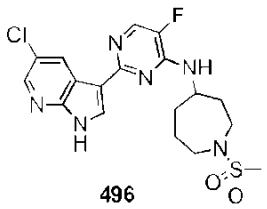
415

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(siklopropilmetil)pirolidin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (415) oluşumu.

Metanol (3 mL) içindeki (*S*)-2-(5-kloro-l-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(pirolidin-3-il)pirimidin-4-amin hidroklorid, **7c,** (0.05 g, 0.10 mmol) solüsyonu siklopropan karboksaldehit (0.30 mmol), sodyum siyanoborohidrid (0.30 mmol) ve potasyum asetat (0.04 g, 0.30 mmol) ile işlenmiştir akabinde reaksiyon tamamlana kadar 60°C'De karıştırılmıştır. Aköz çalışma metanol (2 mL) içinde çözülen bir yağ

vermiştir akabinde %25 sodyum metoksit/metanol (0.5 mL) işe işlenmiştir ve 60°C'de kapalı tüpte ısıtılmıştır. LCMS tamamlanmış reaksiyon göstermiştir. Ortaya çıkan solüsyon aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu (0.5mL) ile söndürülmüştür akabinde kuruyana kadar buharlaştırılmıştır ve kalıntı DMSO içinde çözülmüştür ve bir katı olarak 6.2mg (%17 verim) **415** vermek üzere revers faz HPLC (amonyum format tampon) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 1.5 dakika, ES^+ 387.

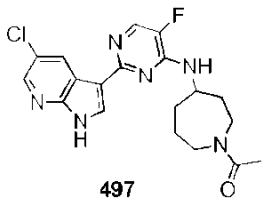


496

***N*-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)-1-(metilsülfonil)azepan-4-amin (496) oluşumu.**

Metansülfonil klorid kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak istenen ürünü, **496** sağlamıştır.

LCMS RT = 1.8 dakika, ES^+ 439.

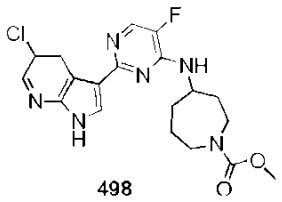


497

1-(4-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azepan-1-il)etanon (497) oluşumu.

Asetil klorid kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak istenen ürün, **497** sağlamıştır.

LCMS RT = 1.7 dakika, ES^+ 403.

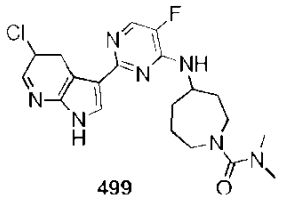


498

Metil 4-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azepan-1-karboksilat (498) oluşumu.

Metil kloroformat kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak istenen ürünü, **498** sağlamıştır.

LCMS RT = 1.9 dakika, ES^+ 419.

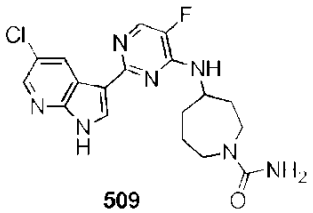


499

4-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilazepan-1-karboksamid (499) oluşumu.

Dimetil karbamoil klorid kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak istenen ürünü **499** sağlamıştır.

LCMS RT = 1.8 dakika, ES^+ 432.

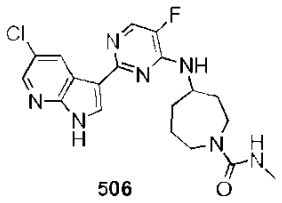


509

4-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azepan-1-karboksamid (509) oluşumu.

Trimetilsililizosiyanat kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre bir katı olarak istenen ürünü, **509** sağlamıştır.

LCMS RT = 1.6 dakika, ES^+ 404.



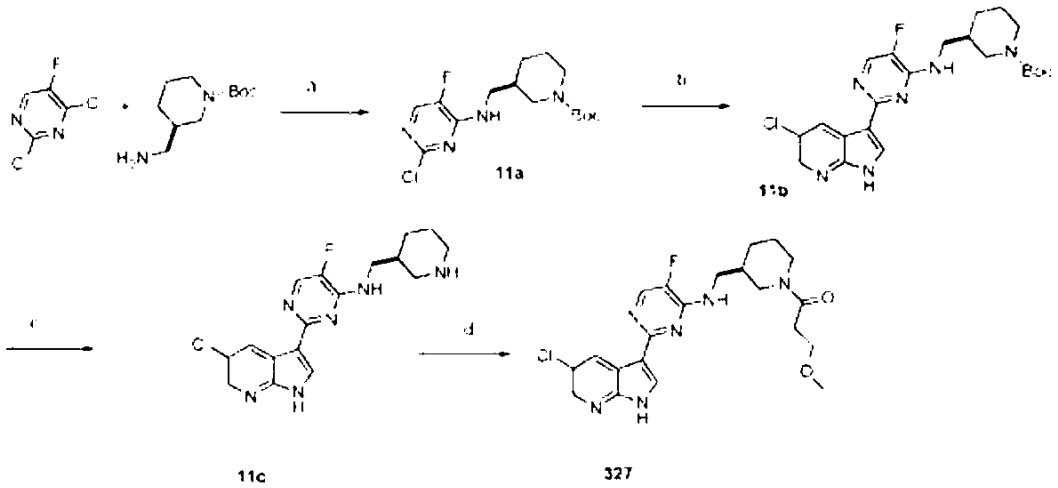
506

4-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*-metilazepan-1-karboksamid (506) oluşumu.

Metil izosiyanat kullanılarak bileşiğe **398** yönelik prosedüre göre HCl/dioksan ile işlendikten sonra hidroklorid tuzu olarak istenen ürünü, **506** sağlamıştır.

LCMS RT = 2.1 dakika, ES^+ 418.

Referans Şeması 11



(a)$^1Pr_2NEt$, THF (b) 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin, Pd $(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, DME, 130°C (c) HCl/dioksan, CH_2Cl_2 (d) 3-metoksipropanoil klorid, $^1Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

(*R*)-*tert*-bütil 3-((2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-piperidin-1-karboksilat (11a) oluşumu.

THF (50 mL) içindeki 2,4-dikloro-5-floropirimidin (0.43 g, 2.59 mmol) ve (*R*)-*tert*-bütil 3-(aminometil)piperidin-1-karboksilat (0.56 g, 2.59 mmol) solüsyonuna $^{i}Pr_2NEt$ (0.45 mL, 2.59 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80°C'de 8 saat ısıtılmıştır. Solvent düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü, **11a** vermek üzere silika jel kromatografisi (%5-30 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır.

LCMS (M+1) 345.1.

(*R*)-tert-bütil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat(11b) oluşumu

THF (30 mL) içindeki gazı giderilmiş 5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.71 g, 1.65 mmol), (*R*)-*tert*-bütil 3-((2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-piperidin-1-karboksilat, **11a**, (1.19 g, 3.60 mmol) ve aköz K_2CO_3(2.48 mL 2 M solüsyon, 4.97 mmol) solüsyonuna bis(tri-*tert*-bütilfosfin)paladyum(0) (0.17 g, 0.33 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımının 15 dakika daha gazı giderilmiştir. Karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır, *vakum ile konsantre edilmiştir ve* ortaya çıkan ham kalıntı istenen ürünü, **11b** vermek üzere silika jel kromatografisi (%10-%80 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır.

LCMS (M+1) 461.4, (M-1) 460.7.

2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amin (11c) oluşumu.

%5 MeOH/CH_2Cl_2 içindeki (*R*)-*tert*-bütil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat, **11b,** (0.13 g, 2.8 mmol) solüsyonuna 0.7 ml 4N solüsyonu HCl/dioksan eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmıştır. Ortaya çıkan çökelti filtrelenmiştir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır.

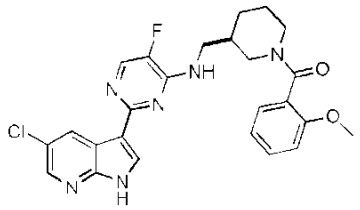
LCMS (M+1) 361.1.

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metoksipropan-1-on (327) oluşumu.

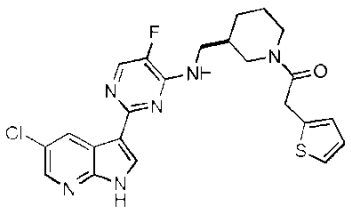
10:1 CH_2Cl_2/DMF (1 mL) karışımı içindeki 2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amin, **11c,** (0.04 g, 0.11 mmol) solüsyonuna $^{i}Pr_2NEt$ (0.058 mL, 0.33 mmol) ve 3-metoksipropanoil klorid (0.02 g, 0.17 mmol) eklenmiştir. 12 saat sonra, solvent vakum ile konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan ham ürün istenen ürünü, **327** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 TFA-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS (M+1) 447.3.

327 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır :



113



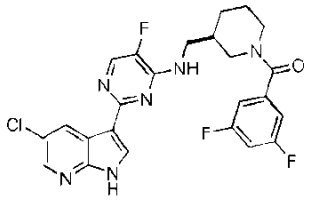
104

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoksifenil)metanon (113).

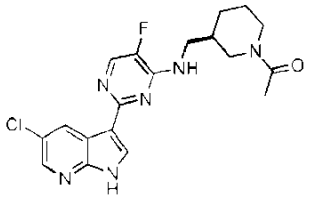
LCMS RT = 2.9 (M+1) 479.4, (M-1) 477.6.

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo *[2,3-b]*piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-l-il)-2-(tiyofen-2-il)etanon (104).

LCMS RT = 2.8 (M+1) 485.3, (M-1) 483.4.



108



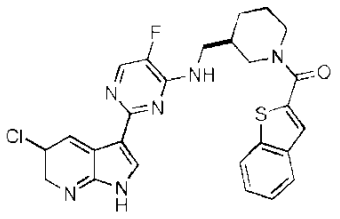
111

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,5-diflorofenil)metanon (108).

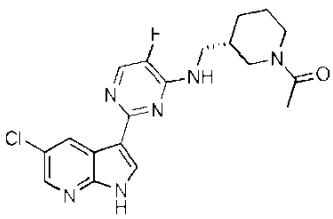
LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.3.

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanon (111).

LCMS RT = 2.5 (M+1) 403.4.



107



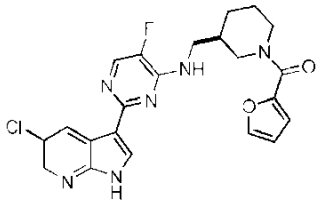
37

(*R*)-benzo[b]tiyofen-2-il(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)metanon (107).

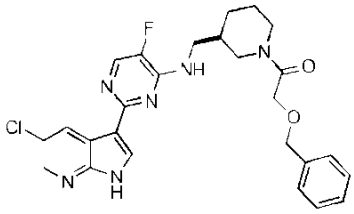
LCMS RT = 3.2 (M+1) 521.3.

(S)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanon (37).

LCMS RT = 2.5 (M+1) 403.3.



102



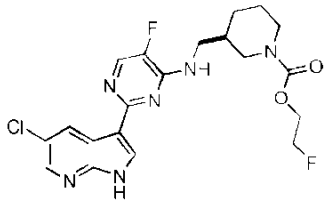
106

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(furan-2-il)metanon (102).

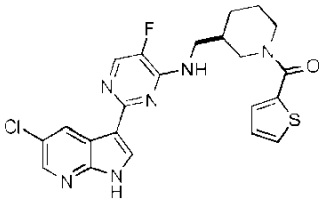
LCMS RT = 2.7 (M+1) 455.3, (M-1) 453.3.

(*R*)-2-(benziloksi)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanon (106).

LCMS RT = 3.0 (M+1) 509.3, (M-1) 507.5.



126



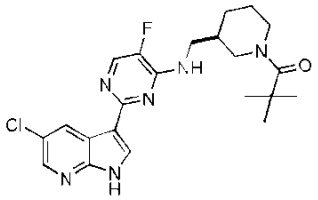
97

(*R*)-2-floroetil 3-((2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (126).

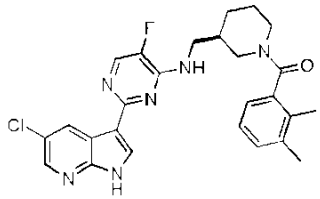
LCMS RT = 2.1 (M+1) 451.4.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(tiyofen-2-il)metanon (97).

LCMS RT = 2.9 (M+1) 471.2, (M-1) 469.6.



105



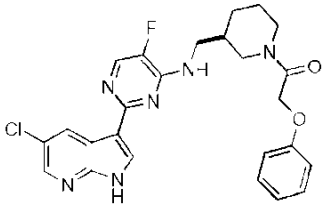
157

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-on (105).

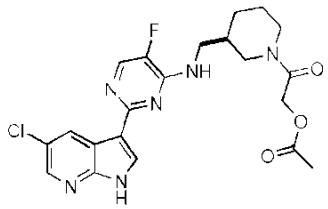
LCMS RT = 3.0 (M+1) 445.3, (M-1) 443.4.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,3-dimetilfenil)metanon(157).

LCMS RT = 2.0 (M+1) 493.1.



94



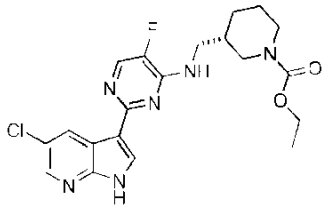
110

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-fenoksietanon (94).

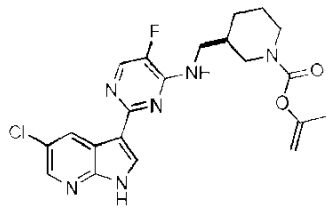
LCMS RT = 2.9 (M+1) 495.3, (M-1) 493.5.

(*R*)-2-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oksoetil etanoat (110).

LCMS RT = 2.5 (M+1) 461.3, (M-1) 459.4.



33



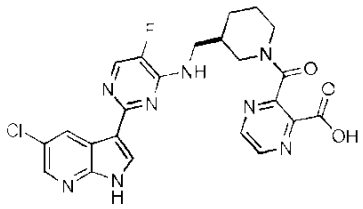
74

(*S*)-etil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (33).

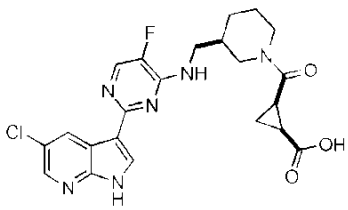
LCMS RT = 3.0 (M+1) 433.3, (M-1) 431.4.

(*R*)-prop-1-en-2-il 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (74).

LCMS RT = 3.1 (M+1) 445.2, (M-1) 443.4.



82



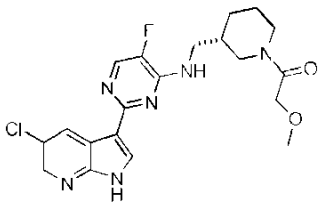
83

(*R*)-3-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karbonil)pirazin-2-karboksilik asit (82).

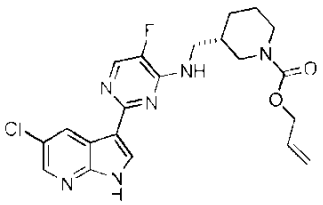
LCMS RT = 1.6 (M+1) 511.3.

(1*S*,2*R*)-2-((R)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karbonil)siklopropankarboksilik asit (83).

LCMS RT = 1.6 (M+1) 473.4.



45



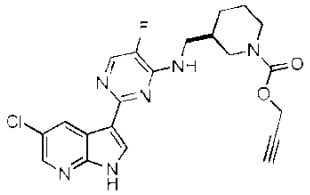
17

(*S*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metoksietanon (45).

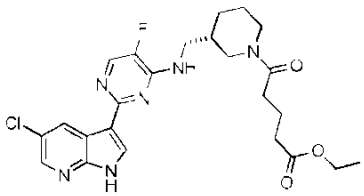
LCMS RT = 2.4 (M+1) 433.3, (M-1) 431.4.

(*S*)-allil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (17).

LCMS RT = 3.1 (M+1) 445.3, (M-1) 443.4.



122



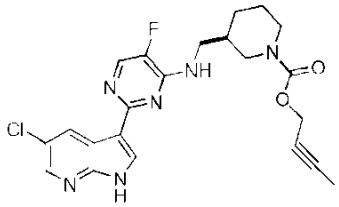
19

(*R*)-prop-2-inil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (122).

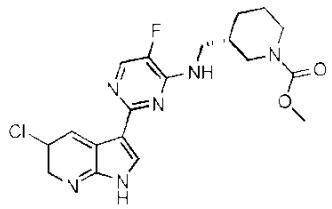
LCMS RT = 2.9 (M+1) 443.3, (M-1) 441.5.

(*S*)-etil 5-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-5-oksopentanoat (19).

LCMS RT = 2.8 (M+1) 503.4, (M-1) 501.5.



127



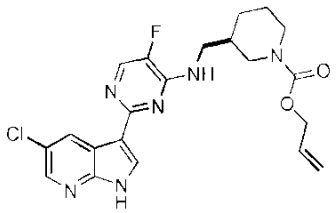
23

(*R*)-but-2-inil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (127).

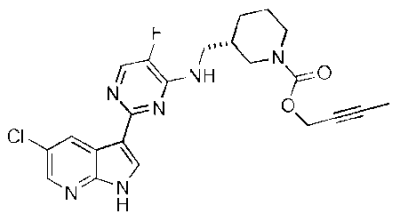
LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.6.

(*S*)-metil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (23).

LCMS RT = 2.8 (M+1) 419.3, (M-1) 417.3.



119



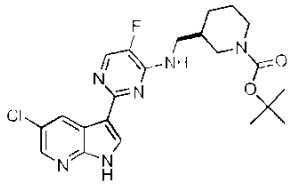
30

(*R*)-allil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (119).

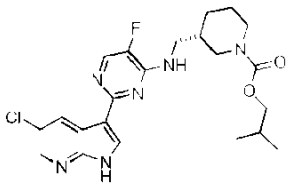
LCMS RT = 3.1 (M+1) 445.4, (M-1) 443.5.

(*S*)-but-2-inil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (30).

LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.6.



15



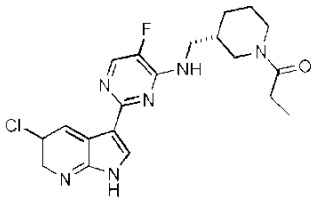
28

(R)-*tert*-bütil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (15).

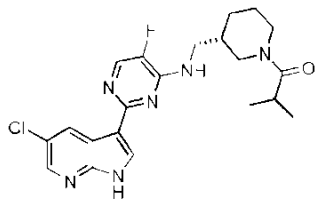
LCMS RT = 2.7 (M+1) 461.3.

(*S*)-izobütil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (28).

LCMS RT = 3.3 (M+1) 461.4.



32



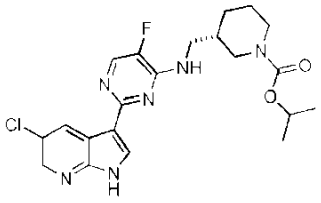
34

(S)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-on (32).

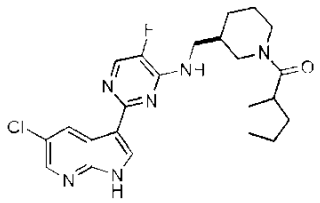
LCMS RT = 1.9 (M+1) 417.2.

(S)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-on (34).

LCMS RT = 3.2 (M+1) 447.4, (M-1) 445.5.



35



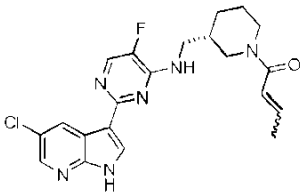
99

(*S*)-izopropil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (35).

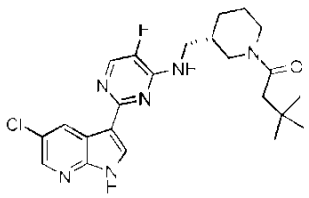
LCMS RT = 3.0 (M+1) 447.3, (M-1) 445.4.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(siklopentil)metanon (99).

LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.4.\



41



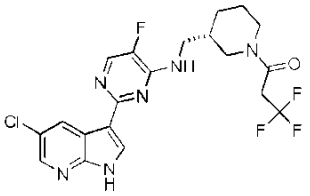
42

(*S*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)but-2-en-1-on (41)

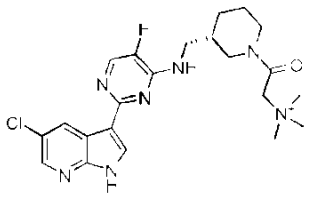
LCMS RT = 2.7 (M+1) 429.3, (M-1) 427.4.

(S)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbütan-1-on (42)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 459.3, (M-1) 457.4.



44



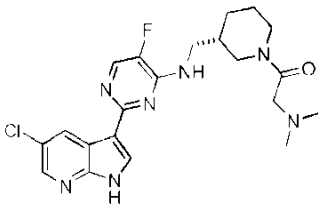
43

(*S*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3,3-trifloropropan-1-on (44)

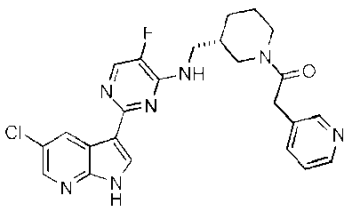
LCMS RT = 2.8 (M+1) 471.3, (M-1) 469.4.

(*S*)-2-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-*N,N,N* trimetil-2-oksoetanaminyum (43)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 460.3, (M-1) 458.5.



46



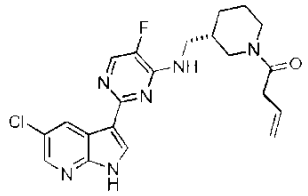
47

(*S*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanon (46)

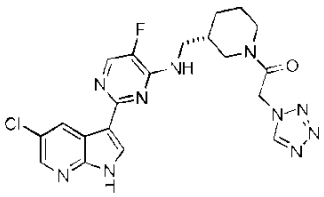
LCMS RT = 2.2 (M+1) 446.4, (M-1) 444.5.

(*S*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)etanon (47)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 480.3, (M-1) 478.6.



49



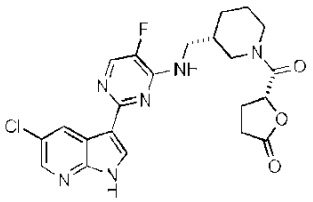
48

(*S*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)but-3-en-1-on (49)

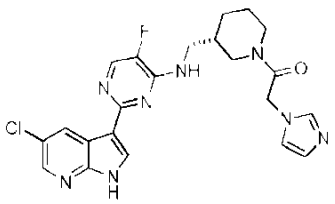
LCMS RT = 2.7 (M+1) 429.3, (M-1) 427.4.

(*S*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)etanon (48)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 471.3, (M-1) 469.4.



51



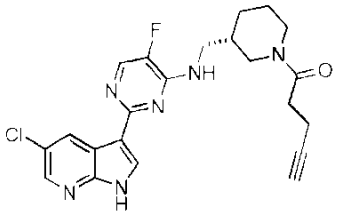
50

(*R*)-5-((S)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karbonil)dihidrofuran-2(3H)-on (51)

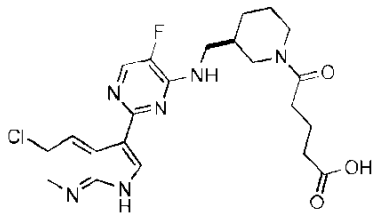
LCMS RT = 1.7 (M+1) 472.9.

(5)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4 ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon (50)

LCMS RT = 2.3 (M+1) 469.3, (M-1) 467.4.



52



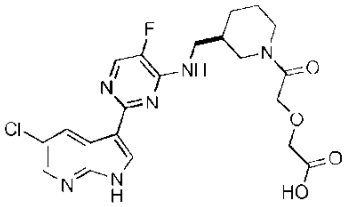
53

(*S*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)pent-4-in-1-on (52)

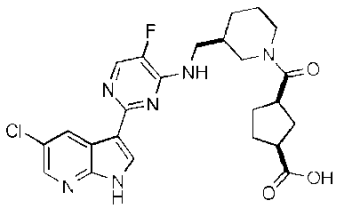
LCMS RT = 1.9 (M+1) 441.3.

(*R*)-5-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-5-oksopentanoik asit (53)

LCMS RT = 1.8 (M+1) 475.3, (M-1) 473.4.



54



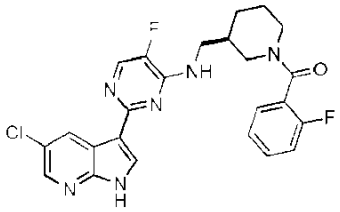
55

(*R*)-2-(2-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oksoetoksi)etanoik asit (54)

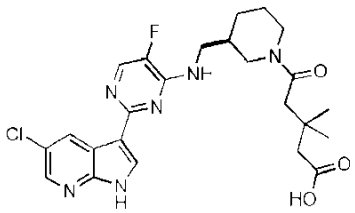
LCMS RT = 1.7 (M+1) 477.3, (M-1) 475.4.

(1*S*, 3*R*)-3-((*R*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karbonil)siklopentankarboksilik asit (55)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 501.3, (M-1) 499.6.



58



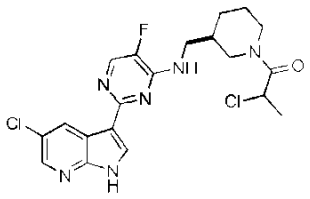
80

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-florofenil)metanon (58)

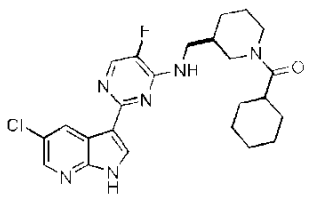
LCMS RT = 2.9 (M+1) 483.3, (M-1) 481.5.

***(R)*-5-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-5-oksopentanoik asit (80)**

LCMS RT = 1.9 (M+1) 503.3.



93



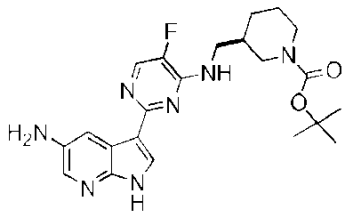
95

2-kloro-1-((*R*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-on (93)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 451.2, (M-1) 449.4.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(siklohekzil)metanon (95)

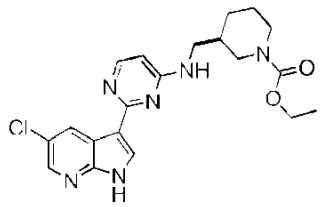
LCMS RT = 3.2 (M+1) 471.3, (M-1) 449.4.



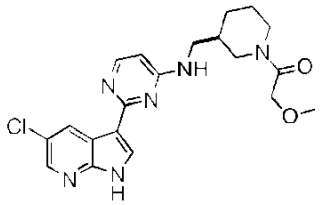
114

(*R*)-*tert*-bütil3-((2-(5-amino-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (114)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 461.3.



495



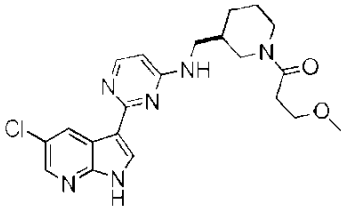
491

(*R*)-etil3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (495)

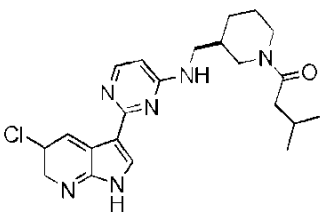
LCMS RT = 1.7 (M+1) 385.4.

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metoksietanon (491)

LCMS RT = 1.7 (M+1) 415.4.



493



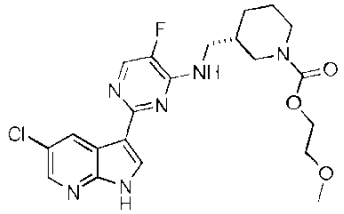
494

(R)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metoksipropan-1-on (493)

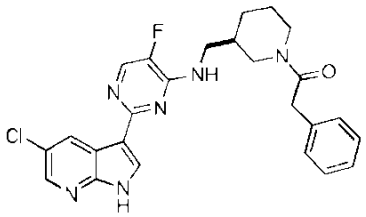
LCMS RT = 1.7 (M+1) 429.5.

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metilbütan-1-on (494)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 427.5.



24



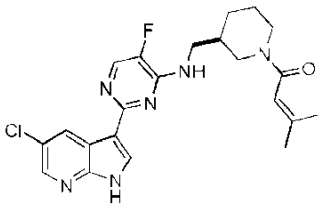
56

(*S*)-2-metoksietil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (24)

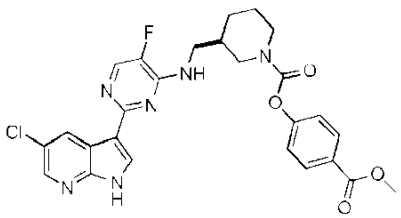
LCMS RT = 2.8 (M+1) 463.2, (M-1) 461.3.

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-feniletanon (56)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 479.3, (M-1) 477.4.



57



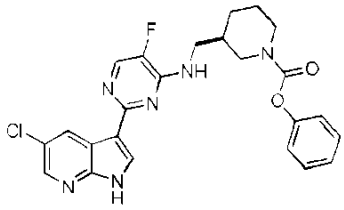
63

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metilbüt-2-en-1-on (57)

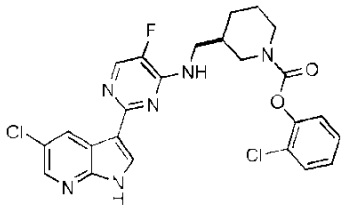
LCMS RT = 2.8 (M+1) 443.3, (M-1) 441.4.

(*R*)-4-(metoksikarbonil)fenil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (63)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 539.3, (M-1) 537.4.



68



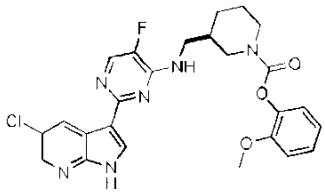
70

(*R*)-fenil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (68)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 481.4, (M-1) 479.4.

(*R*)-2-klorofenil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (70)

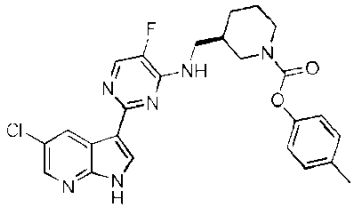
LCMS RT = 3.3 (M+1) 515.3, (M-1) 513.3.



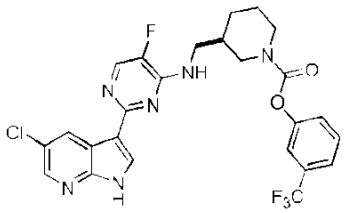
69

(*R*)-2-metoksifenil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (69)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 511.3.



71



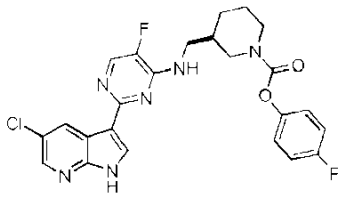
72

(*R*)-p-tolil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (71)

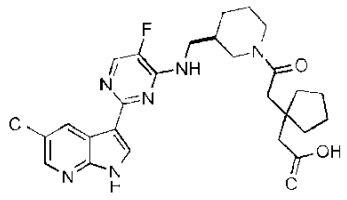
LCMS RT = 3.4 (M+1) 495.3, (M-1) 493.4.

(*R*)-3-(trifloprometil)fenil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (72)

LCMS RT = 3.5 (M+1) 549.3, (M-1) 547.4.



73



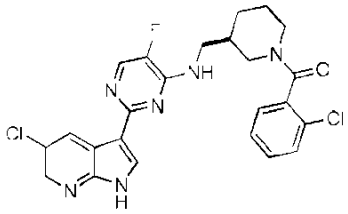
81

(*R*)-4-florofenil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (73)

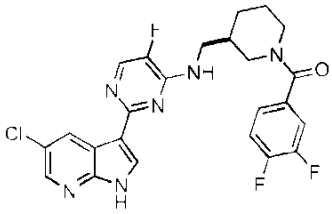
LCMS RT = 3.3 (M+1) 499.3, (M-1) 497.4.

(*R*)-2-(1-(2-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oksoetil)siklopentil)etanoik asit (81)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 529.3.



84



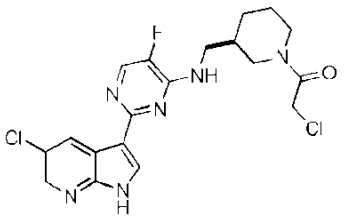
85

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-klorofenil)metanon (84)

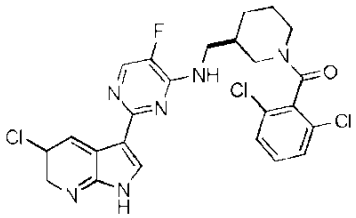
LCMS RT = 2.0 (M+1) 499.4.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,4-diflorofenil)metanon (85)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.3.



92



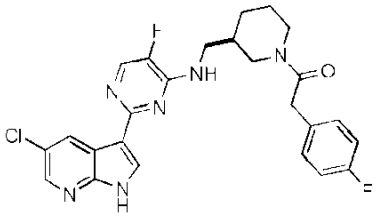
96

(*R*)-2-kloro-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanon (92)

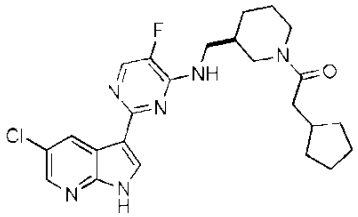
LCMS RT = 2.7 (M+1) 437.2, (M-1) 435.3.

(R)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,6-diklorofenil)metanon (96)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 535.2, (M-1) 533.2.



98



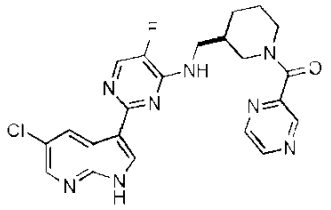
100

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(4-florofenil)etanon (98)

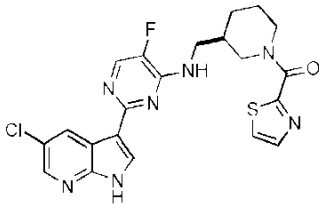
LCMS RT = 2.9 (M+1) 497.3, (M-1) 495.4.

(*R*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-siklopentiletanon (100)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 471.3, (M-1) 469.5.



111



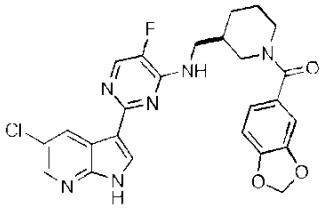
186

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(pirazin-2-il)metanon (111)

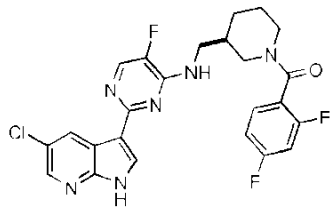
LCMS RT = 2.5 (M+1) 467.2, (M-1) 465.4.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(furan-2-il)metanon (186)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 455.3, (M-1) 453.3.



103



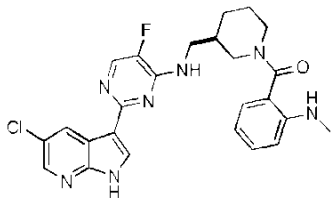
152

(*R*)-benzo[d] [1,3]dioksol-5-il(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)metanon (103)

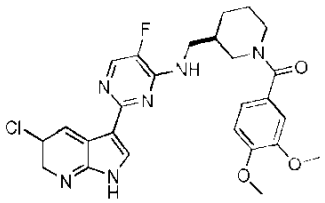
LCMS RT = 2.8 (M+1) 509.3, (M-1) 507.5.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,4-diflorofenil)metanon (152)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 501.3, (M-1) 499.4.



112



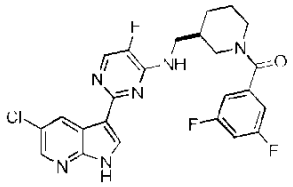
109

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-(metilamino)fenil)metanon (112)

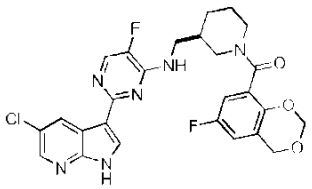
LCMS RT = 3.0 (M+1) 494.3, (M-1) 492.5.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,4-dimetoksifenil)metanon (109)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 525.3, (M-1) 523.4.



86



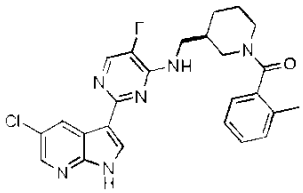
142

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,5-diflorofenil)metanon (86)

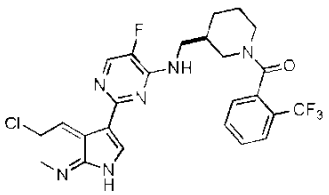
LCMS RT = 2.8 (M+1) 501, (M-1) 499.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(6-floro-4H-benzo[d][1,3]dioksin-8-il)metanon (142)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 541.5.



143



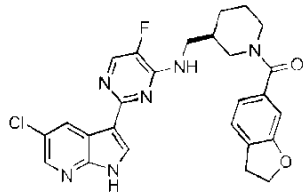
146

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(o-tolil)metanon (143)

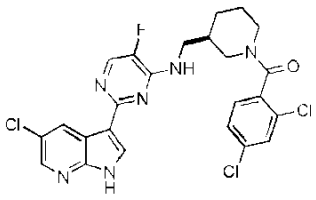
LCMS RT = 2.9 (M+1) 479.4, (M-1) 477.6.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-(trifluorometil)fenil)metanon (146)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 533.3, (M-1) 531.5.



145



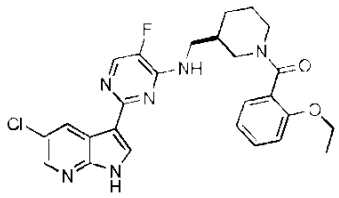
147

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metanon (145)

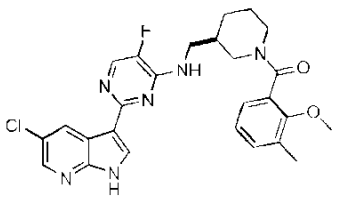
LCMS RT = 2.9 (M+1) 507.3, (M-1) 505.5.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,4-diklorofenil)metanon (147)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 533.3, (M-1) 531.4.



158



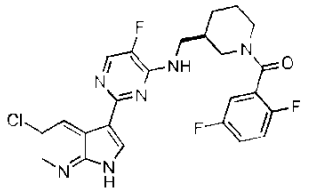
148

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-etoksifenil)metanon (158)

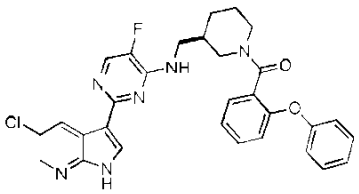
LCMS RT = 3.0 (M+1) 509.4, (M-1) 507.5.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoksi-3-metilfenil)metanon (148)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 509.3, (M-1) 507.5.



151



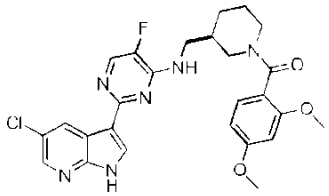
150

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,5-diflorofenil)metanon (151)

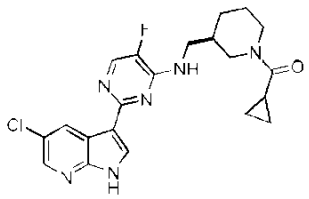
LCMS RT = 2.9 (M+1) 501.2, (M-1) 499.5.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-fenoksifenil)metanon (150)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 557.3, (M-1) 555.6.



154



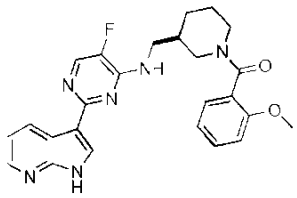
325

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,4-dimetoksifenil)metanon (154)

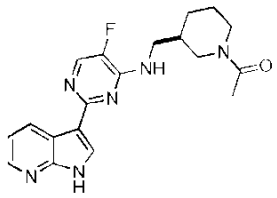
LCMS RT = 2.3 (M+1) 525.3, (M-1) 523.2.

(*R*)-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(siklopropil)metanon (325)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 429.2.



272



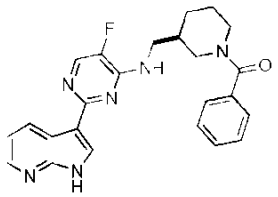
268

(*R*)-(3-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoksifenil)metanon (272)

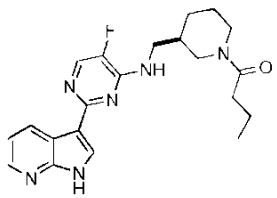
LCMS RT = 2.5 (M+1) 461.3.

(*R*)-1-(3-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanon (268)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 369.3.



271



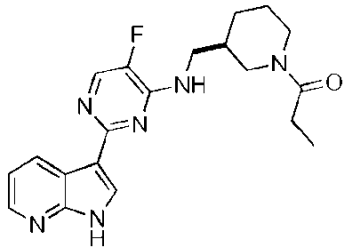
270

(*R*)-(3-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(fenil)metanon (271)

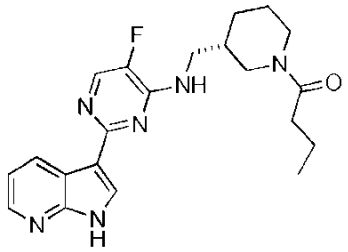
LCMS RT = 2.5 (M+1) 431.4.

(*R*)-1-(3-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)bütan-1-on (270)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 397.3.



269



225

(*R*)-(3-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(fenil)propan-1-on (269)

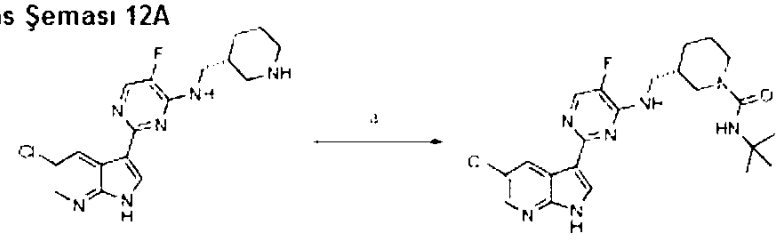
LCMS RT = 2.3 (M+1) 383.3.

(*S*)-1-(3-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)bütan-1-on (225)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 397.4.

Bileşiğin **327** hazırlanışına benzer bir şekilde, farklı mutlak stereokimyaya sahip bileşikler aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır:

Referans Şeması 12A



12a 20

(a) *tert*-bütilizosiyanat, piridin, CH_2Cl_2

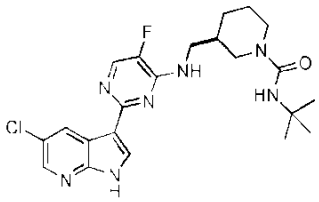
(*S*)-*N*-tert-bütil-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksamid (20) oluşumu.

Piridin/CH_2Cl_2 karışımı (1 mL 1:1 karışım) içindeki (*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amin, **12a,** (0.013 g, 0.036 mmol)

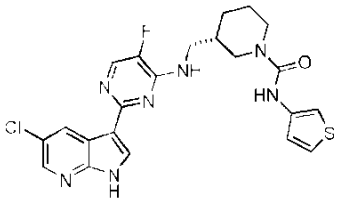
solüsyonuna *tert*-bütil izosiyanat (0.005 mL, 0.046 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 40°C'de 12 saat karıştırılmıştır. Solvent düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü, **20** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 TFA-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 3.0 (M+1) 460.4, (M-1) 458.4.

20 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır:



128



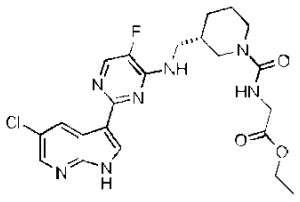
22

(*R*)-*N*-tert-bütil-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksamid (128)

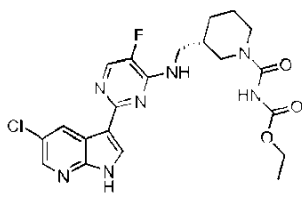
LCMS RT = 3.0 (M+1) 460.4, (M-1) 458.4.

(*S*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(tiyofen-3-il)piperidin-1-karboksamid (22)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 486.3, (M-1) 484.6.



25



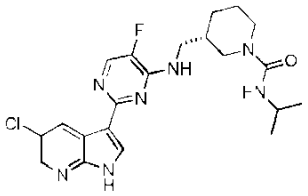
26

(*S*)-etil 2-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksamido)etanoat (25)

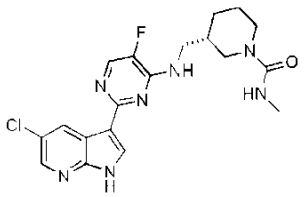
LCMS RT = 2.6 (M+1) 490.3, (M-1) 488.4.

(*S*)-etil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo [2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karbonilkarbamat (26)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 476.3, (M-1) 474.5.



27



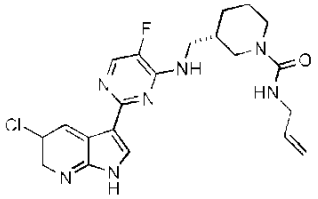
29

(*S*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-izopropilpiperidin-1-karboksamid (27)

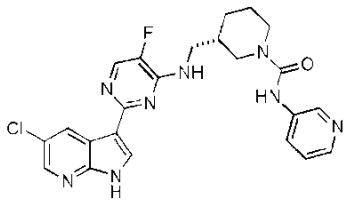
LCMS RT = 2.7 (M+1) 446.4, (M-1) 444.5.

(*S*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-metilpiperidin-1-karboksamid (29)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 418.3, (M-1) 416.1.



39



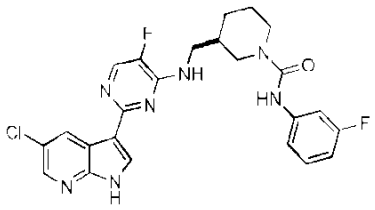
40

(*S*)-*N*-allil-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksamid (39)

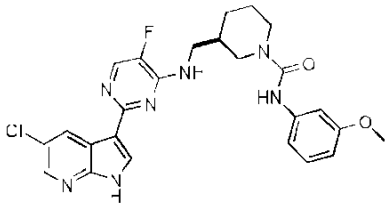
LCMS RT = 2.6 (M+1) 444.4, (M-1) 442.4.

(*S*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(piridin-3-il)piperidin-1-karboksamid (40)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 481.3, (M-1) 479.4.



75



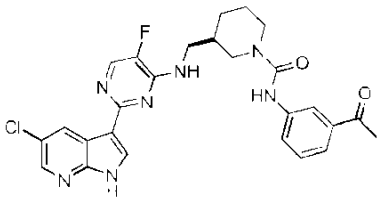
76

(*R*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(3-florofenil)piperidin-1-karboksamid (75)

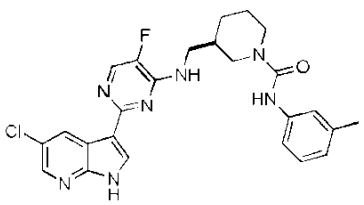
LCMS RT = 3.0 (M+1) 498.3, (M-1) 496.5.

(*R*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(3-metoksifenil)piperidin-1-karboksamid (76)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 510.3, (M-1) 508.5.



77



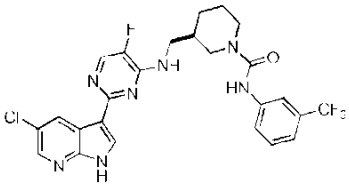
78

(*R*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(3-etanoilfenil)piperidin-1-karboksamid (77)

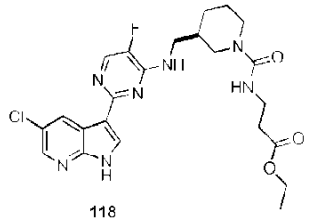
LCMS RT = 2.8 (M+1) 522.3, (M-1) 520.4.

(*R*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-m-tolilpiperidin-1-karboksamid (78)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 494.3, (M-1) 492.4.



79



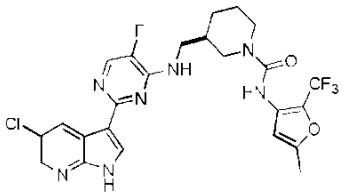
118

(*R*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-karboksamid (79)

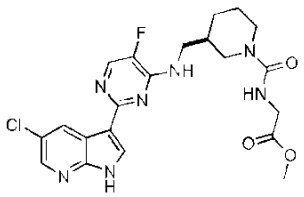
LCMS RT = 3.3 (M+1) 548.3, (M-1) 546.4.

(*R*)-etil 3-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksamido)propanoat (118)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 504.2, (M-1) 502.5.



120



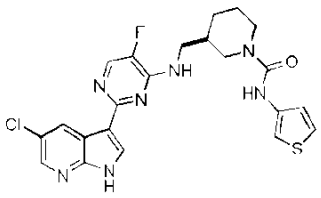
125

(*R*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il)piperidin-1-karboksamid (120)

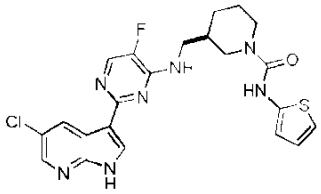
LCMS RT = 3.2 (M+1) 552.4, (M-1) 550.5.

(*R*)-metil 2-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksamido)etanoat (125)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 490.4, (M-1) 488.6.



117



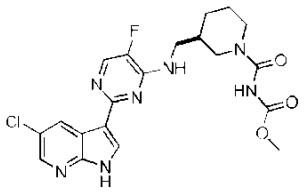
129

(*R*)-*N*-*tert*-bütil-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksamid (117)

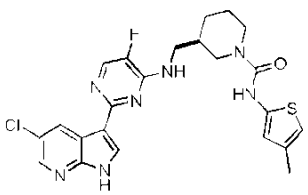
LCMS RT = 2.8 (M+1) 486.3, (M-1) 484.5.

(*R*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(tiyofen-2-il)piperidin-1-karboksamid (129)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 486.3, (M-1) 484.5.



131



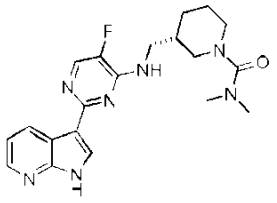
130

(*R*)-metil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karbonilkarbamat (131)

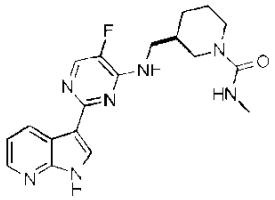
LCMS RT = 1.6 (M+1) 462.7.

(*R*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(4-metiltiyofen-2-il)piperidin-1-karboksamid (130)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 500.6.



228



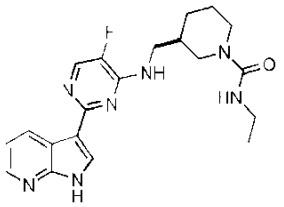
274

(*S*)-3-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-*N*,*N*-dimetilpiperidin-1-karboksamid (228)

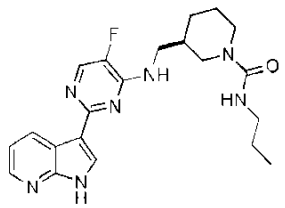
LCMS RT = 2.3 (M+1) 398.3.

(*R*)-3-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-metilpiperidin-1-karboksamid (274)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 384.3.



275



276

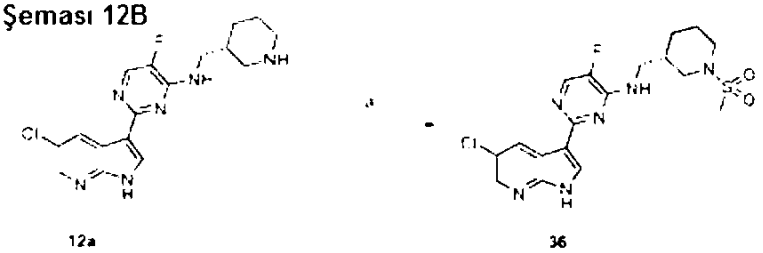
(*R*)-Netil-3-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksamid (275)

LCMS RT = 2.2 (M+1) 398.4.

(*R*)-3-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-propilpiperidin-1-karboksamid (276)

LCMS RT = 2.3 (M+1) 412.4.

Referans Şeması 12B



12a 36

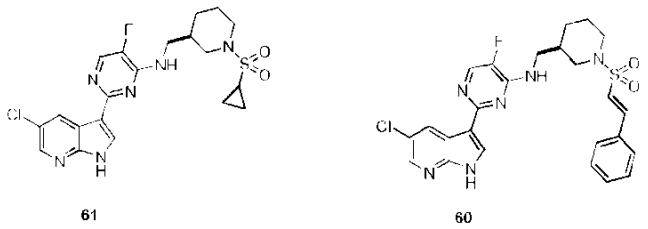
(b) propilizosiyanat, $^{i}Pr_2NEt$, piridin, CH_2Cl_2

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(metilsülfonil)-piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (36).

CH_2Cl_2 (0.7 mL) içindeki of **(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-**(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amin, **12a,** (0.018 g, 0.050 mmol) ve piridin (0.7 mL) solüsyonuna metansülfonil klorid (0.004 mL, 0.050 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmıştır. Solvent düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü, **36** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 TFA-H_2O/asetonitril) .

LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.3, (M-1) 437.3.

36 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır:



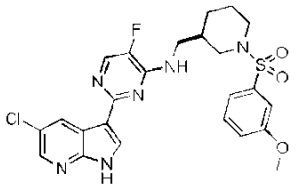
61 60

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-((1-(siklopropilsülfonil)piperidin-3-il)metil)-5-floropirimidin-4-amin (61)

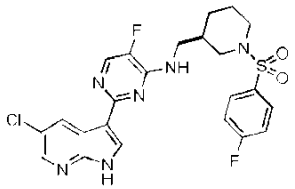
LCMS RT = 2.8 (M+1) 465.3, (M-1) 463.3.

(*R,E*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(stirilsülfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (60)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 525.3.



62



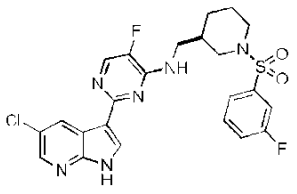
64

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(3-metoksifenilsülfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (62)

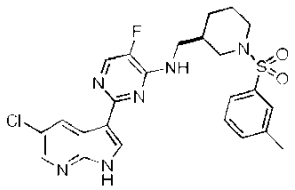
LCMS RT = 3.1 (M+1) 531.3, (M-1) 529.4.

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(4-florofenilsülfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (64)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 519.3, (M-1) 517.4



65



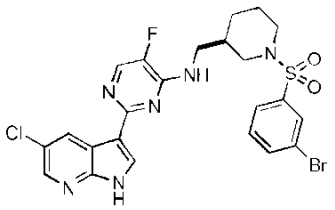
66

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(3-florofenilsülfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (65)

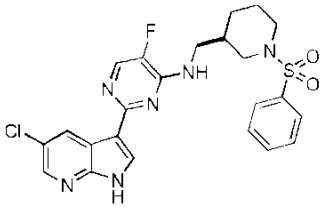
LCMS RT = 3.1 (M+1) 519.2, (M-1) 517.4.

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(m-tolilsülfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (66)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 515.3, (M-1) 513.4



67



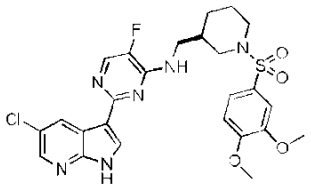
87

(*R*)-*N*-((1-(3-bromofenilsülfonil)piperidin-3-il)metil)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (67)

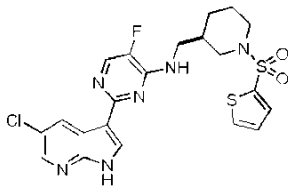
LCMS RT = 3.3 (M+1) 579.2, (M-1) 577.2.

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(fenilsülfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (87)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.3.



88



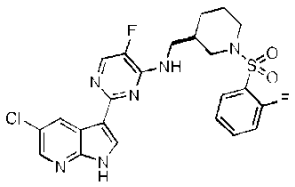
89

(*R*)-*N*-((1-(3-bromofenilsülfonil)piperidin-3-il)metil)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (88)

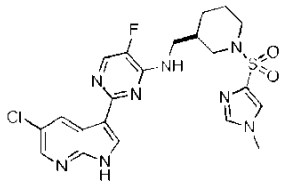
LCMS RT = 2.0 (M+1) 561.3.

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(fenilsülfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (89)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 507.2.



90



91

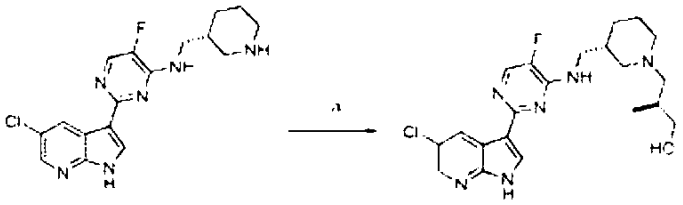
(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(2-florofenilsülfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (90)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 519.2.

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*((1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsülfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (91)

LCMS RT = 1.8 (M+1) 505.3.

Referans Şeması 12C



12a

135

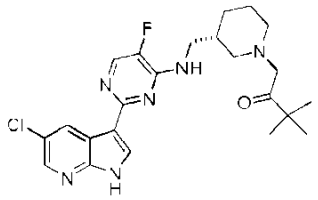
(a) (*R*)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol, $^{i}Pr_2NEt$, THF

(*S*)-3-((*S*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol (135) oluşumu.

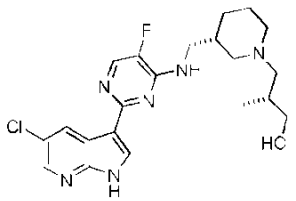
CH_3CN (2 mL) içindeki (*R*)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol (0.006 mL, 0.055 mmol) ve (*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(piperidin-3-ilmetil)-pirimidin-4-amin, **12a**, (0.020 g, 0.055 mmol) solüsyonuna K_2CO_3 (0.023 g, 0.165 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80°C'de 24saat ısıtılmıştır. Solvent düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü, **135** vermek üzere preparatif HPLC (0.1%TFA-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 2.5 (M+1) 433.4, (M-1) 431.6.

135 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda yer almaktadır:



140



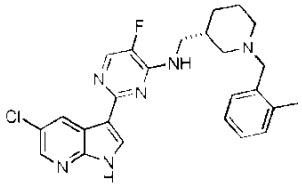
141

(*S*)-1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbütan-2-on (140)

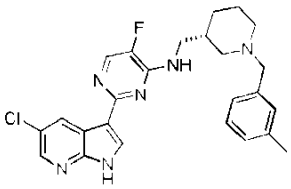
LCMS RT = 2.9 (M+1) 459.3, (M-1) 457.5.

(*R*)-3-((*S*)-3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol (141)

LCMS RT = 1.4 (M+1) 433.5.



139



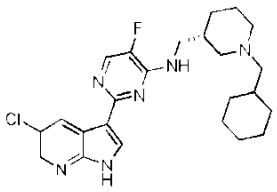
137

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(2-metilbenzil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (139)

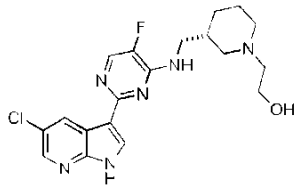
LCMS RT = 3.2 (M+1) 465.3, (M-1) 463.4.

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(3-metilbenzil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (137)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 465.4, (M-1) 463.6.



134



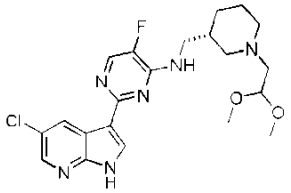
133

(S)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-((1-(siklohekzilmetil)piperidin-3-il)metil)-5-floropirimidin-4-amin (134)

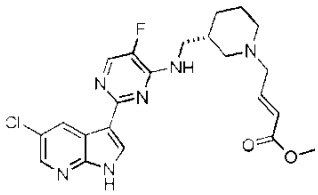
LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.5.

(*S*)-2-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanol (133)

LCMS RT = 2.3 (M+1) 405.3, (M-1) 403.6.



132



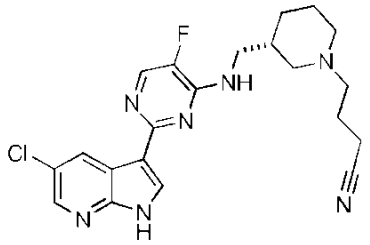
138

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-((1-(2,2-dimetoksietil)piperidin-3-il)metil)-5-floropirimidin-4-amin (132)

LCMS RT = 2.2 (M+1) 449.7.

(*S,E*)-metil 4-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)büt-2-enoat (138)

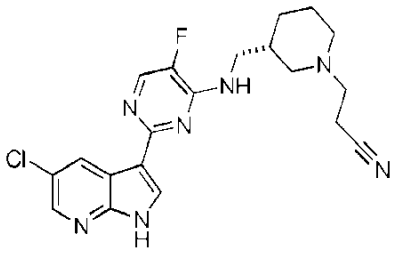
LCMS RT = 2.8 (M+1) 459.3, (M-1) 457.7.



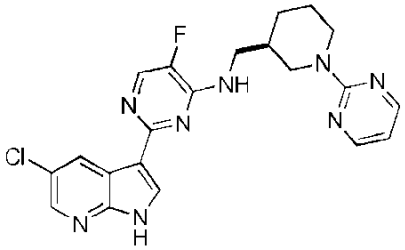
666

(*S*)-4-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)bütannitril (666)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 428.3, (M-1) 426.5.



667



124

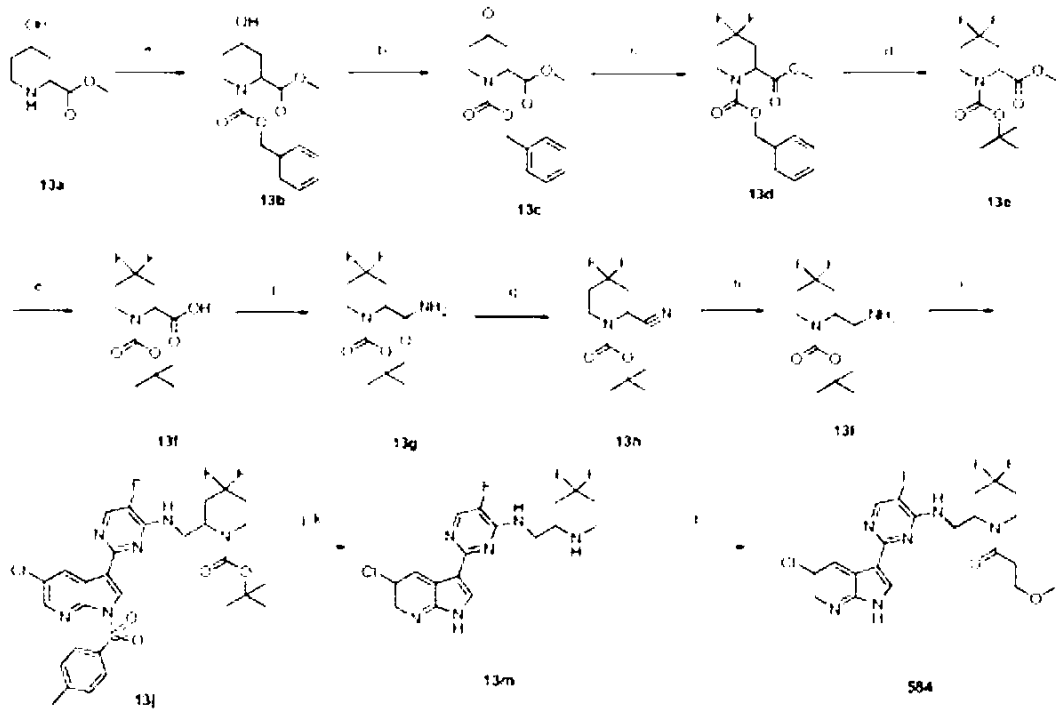
(*S*)-3-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propannitril (667)

LCMS RT = 1.4 (M+1) 414.5.

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (124)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 439.3 (M-H) 437.4.

Referans Şeması 13



(a) Benzil kloroformat, trietilamin, CH_2Cl_2; (b) dimetilsülfoksit, oksalil klorid, trietilamin, CH_2Cl_2; (c) DAST, THF; (d) %10 Pd/C, MeOH, H_2, di-*tert*-bütil dikarbonat (e) LiOH, THF/MeOH/Su; (f) Piridin, di-*tert*-bütil dikarbonat, NH_4HCO_3, 1,4-Dioksan; (g) trietilamin, TFAA, CH_2Ch; (h) Raney Ni, MeOH, H_2; (i) 5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin,$^iPr_2NEt$, THF, mikrodalga, 130°C 15 dakika; (j) NaOMe, MeOH (k) izoproponal/HCl, 45°C; (1) 3-metoksi propanoil klorid, ^iPrNEt, CH_2Cl_2, DMF.

1-benzil 2-metil 4-hidroksipiperidin-1,2-dikarboksilat (13b) oluşumu.

CH_2Cl_2 (135 mL) içindeki soğuk (5°C) metil 4-hidroksipiperidin-2-karboksilat, 13a, (5.17 g, 32.48 mmol) ve trietilamin (6.00 mL, 43.05 mmol) solüsyonuna 10 dakika boyunca benzil kloroformat (6.20 mL, 43.43 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon 5°C'de 1 saat karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığın ılınmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı su ile seyreltilmiştir ve katmanlar ayrılmıştır. Aköz CH_2Cl_2 ile yeniden ekstrakte edilmiştir ve kombine organikler $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham ürün istenen ürünü, **13b** vermek üzere %30 - 80 EtOAc/Hekzan ile ayrıştırılarak silika jel pedinden geçirilmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.33 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.96 -1.91 (m, 1H) ve 1.71 (s, 2H) ppm.

1-benzil 2-metil 4-oksopiperidin-1,2-dikarboksilat(13c) oluşumu.

500 ml'lik bir balona, yakılmış kuru N_2 altında CH_2Cl_2 (65 mL) akabinde oksalil klorid (5.2 mL, 59.6 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımını -78°C'ye soğutmadan sonra, dimetil sülfoksit (8.4 mL, 118.4 mmol), akabinde CH_2Cl_2 (65 mL) içindeki 1-benzil 2-metil 4-hidroksipiperidin-1,2-dikarboksilat, **13b,** (8.6 g, 29.2 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon -78°C 45 dakika karıştırmaya bırakılmıştır. Karışıma trietilamin (24.4 mL, 175.1 mmol) eklenmiştir ve karışım oda sıcaklığına ılımaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı CH_2Cl_2 ve 1N HC1 ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz faz CH_2Cl_2 ile yeniden ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar su ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham ürün istenen ürünü, **13c** vermek üzere silika jel kromatografisi (%30 -50 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (s, 5H), 5.24 - 5.18 (m, 3H), 5.02 (s, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 2.79 (d, *J* =7.0 Hz, 2H) ve 2.53 (s, 2H) ppm.

1-benzil 2-metil 4,4-difloropiperidin-1,2-dikarboksilat (13d) oluşumu.

THF (75 mL) içindeki soğuk 1-benzil 2-metil 4-oksopiperidin-1,2-dikarboksilat, **13c,** (7.4 g, 25.4 mmol) solüsyonuna, (dietilamino)sülfür triflorid (25.0 mL, 189.2 mmol) eklenmiştir. 0°C'de 2 saat sonra, reaksiyon dikkatli bir şekilde su eklenerek söndürülmüştür. Karışım EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katı $NaHCO_3$ pH değerini nötre ayarlama üzere eklenmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik su, tuzlu su ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham ürün istenen ürünü, **13d** vermek üzere %15-20 EtOAc/hekzan ila ayrıştırılarak silika jel pedinden geçirilmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.31 (m, 5H), 5.30 - 5.06 (m, 3H), 4.45 - 4.22 (m, 1H), 3.76 - 3.52 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H) ve 2.23 - 1.93 (m, 3H) ppm.

1-*tert*-bütil 2-metil 4,4-difloropiperidin-1,2-dikarboksilat (13e) oluşumu.

Parr balonuna (1L) karbon üzerinde %10 paladyum (0.57 g) ve di-*tert*-bütil dikarbonat (4.47 g, 20.49 mmol) doldurulmuştur. Metanol (150 mL) içindeki 1-benzil 2-metil-4,4-difloropiperidin-1,2-dikarboksilat, **13d,** (4.28 g, 13.66 mmol) solüsyonu eklenmiştir ve hidrojen parr çalkalayıcı (46 PSI) vasıtasıyla uygulanmıştır. Reaksiyon karışımı hafta sonu boyunca oda sıcaklığında çalkalanmıştır. Karışım Celite pedi yoluyla filtrelenmiştir ve CH_2Cl_2 ile iyice yıkanmıştır. Filtrat kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve %10 EtOAc/hekzan içinde yeniden çözülmüştür. Ham ürün 5.1 g istenen ürün karışımını, **13e,** ve yaklaşık 840 mg kontamine ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%10-20 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. Ortaya çıkan ham karışım daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki adımda doğrudan kullanılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.04 (m, 1H) ve 1.53 (s, 9H) ppm.

1-(*tert*-bütoksikarbonil)-4,4-difloropiperidin-2-karboksilik asit (13f) oluşumu

THF (18 mL), metanol (18 mL) ve H_2O (9 mL) içindeki 1-*tert*-bütil 2-metil 4,4-difloropiperidin-1,2-dikarboksilat, **13e,** (4.6 g, 16.5 mmol) solüsyonuna lityum hidroksit (3.45 g, 82.22 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Tüm uçucu maddeler düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Kalıntı az miktarda su ve eter ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik faz atılmıştır. Aköz faz aköz doymuş $KHSO_4$ solüsyonunun eklenmesi ile pH 3'e asitleştirilmiştir. Ürün EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz su ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ortaya çıkan ürün daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.14 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.28

(d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 1H) ve 1.47 (s, 9H) ppm.

tert-bütil 2-karbamoil-4,4-difloropiperidin-1-karboksilat (13g) oluşumu

1,4-dioksan (12 mL) içindeki 1-*tert*-bütoksikarbonil-4,4-difloro-piperidin-2-karboksilik asit, **13f,** (1.67 g, 6.30 mmol) solüsyonuna piridin (0.35 mL, 4.33 mmol), akabinde di-*tert*-bütil dikarbonat (1.78 g, 8.17 mmol) ve amonyum bikarbonat (0.63 g, 7.86 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve kalıntı EtOAc içine alınmıştır. Organik faz su, aköz doymuş $KHSO_4$ solüsyonu, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham kalıntı daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır.

tert-bütil 2-siyano-4,4-difloropiperidin-1-karboksilat (13h) oluşumu

CH_2Cl_2 (50 mL) içindeki *tert*-bütil 2-karbamoil-4,4-difloro-piperidin-1-karboksilat, **13g,** (1.72 g, 6.51 mmol) solüsyonuna *N,N*-trietilamin (2.03 mL, 14.61 mmol) eklenmiştir, akabinde damlatılarak (2,2,2-trifloroasetil)-2,2,2-trifloroasetat (1.02 mL, 7.32 mmol) eklenmiştir. 15 dakika sonra, karışım aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu ile seyreltilmiştir ve katmanlar ayrılmıştır. Organik faz su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham kalıntı silika jel pedinden geçirilmiştir ve istenen ürünü, **13h** vermek üzere %10 - 30 EtOAc/hekzan ile ayrıştırılmıştır.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.70 (s, 1H) ve 1.53 - 1.46 (m, 9H) ppm.

tert-bütil 2-(aminometil)-4,4-difloropiperidin-1-karboksilat (13i) oluşumu

Raney nikeli (0.36 mL, 5.40 mmol) MeOH (2X) ile yıkanmıştır ve bir parr çalkalayıcıya doldurulmuştur. Metanol (50 mL) içindeki *tert*-bütil 2-siyano-4,4-difloro-piperidin-1-karboksilat, **13h,** (1.33 g, 5.40 mmol) solüsyonu. Reaksiyon karışımı parr çalkalayıcı (46PSI) üzerinde bir gece hidrojenleme koşullarına tabi tutulmuştur. Karışım selit

yoluyla filtrelenmiştir ve CH_2Cl_2 ile tamamen yıkanmıştır. Tüm uçucu maddeler düşük basınçta uzaklaştırılmıştır ve ham materyal daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır.

tert-bütil 2-((2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difloropiperidin-1-karboksilat (13j) oluşumu

THF (2 mL) içindeki *tert*-bütil 2-(aminometil)-4,4-difloro-piperidin-1-karboksilat, 13i, (0.10 g, 0.41 mmol) ve 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin (0.18 g, 0.38 mmol) solüsyonuna $^{i}Pr_2NEt$ (0.20 mL, 1.15 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı mikrodalgada 130°C'de 15 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur ve uçucu maddeler düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Ham kalıntı istenen ürünü, **13j** vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/hekzan) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

LCMS (M-1) 649.52.

tert-bütil 2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difloropiperidin-1-karboksilat (13k) oluşumu .

Metanol (4 mL) içindeki *tert*-bütil 2-[[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]metil]-4,4-difloro-piperidin-1-karboksilat, **13j,** (0.23 g, 0.35 mmol) solüsyonuna sodyum metanolat (4 mL %25 w/v, 18.51 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 15 dakika karıştırmaya bırakılmıştır. Tüm uçucu maddeler düşük basınçta uzaklaştırılmıştır ve kalıntı su ile söndürülmüştür. EtOAc eklenmiştir ve katmanlar ayrılmıştır. Organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham kalıntı daha fazla saflaştırma olmadan kullanılmak üzere yeterince saftır.

LCMS (M+1) 497.44, (M-1) 495.52.

2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-((4,4-difloropiperidin-2-il)metil)-5-floropirimidin-4-amin (13m) oluşumu

2-propanol (2 mL) içindeki *tert*-bütil 2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difloropiperidin-1-karboksilat, **13k,** (0.09 g, 0.18

mmol) solüsyonuna propan-2-ol hidroklorid (2 mL of 6 M, 12.00 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 17 saat karıştırıldıktan sonra, 1 mL daha IPA/HCl eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 45°C'de 1 saat ısıtılmıştır. Tüm uçucu maddeler düşük basınçta uzaklaştırılmıştır ve kalıntı daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adımda doğrudan kullanılmıştır.

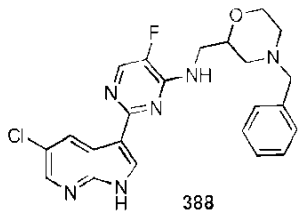
LCMS (M+1) 397.40, (M-1) 395.44.

1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difloropiperidin-1-il)-3-metoksipropan-1-on (584) oluşumu

CH_2Cl_2 (1 mL), DMF (0.5 mL) ve $^1Pr_2NEt$ (0.10 mL, 0.57 mmol) içindeki 2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-[(4,4-difloro-2-piperidil)metil]-5-floro-pirimidin-4-amin, **13k,** (0.086 g, 0.198 mmol) solüsyonuna 3-metoksipropanoil klorid (2.43 g, 0.20 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 17 saat karıştırılmıştır. Tüm uçucu maddeler düşük basınçta uzaklaştırılmıştır ve kalıntı preparatif HPLC yoluyla saflaştırılan istenen ürün, 13 içinde zenginleştirilen bir karışımı vermek üzere silika jel kromatografisi yoluyla saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.45 (m, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 2H), 4.39 - 3.72 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.33 (s, 2H) ve 2.08 (s, 2H) ppm: LCMS (M+1) 483.44, (M-1) 481.52.

584 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda açıklanmaktadır:

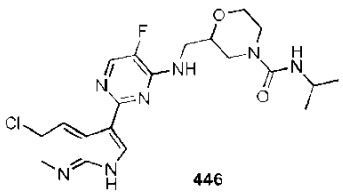


388

***N*-((4-benzilmorfolin-2-il)metil)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (388).**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 - 9.09 (m, 1H), 8.81 - 8.71 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 5H), 5.58 - 5.41 (m, 1H), 3.92 - 3.43 (m, 4H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 2H) ve 1.62 (m, 2H) ppm.

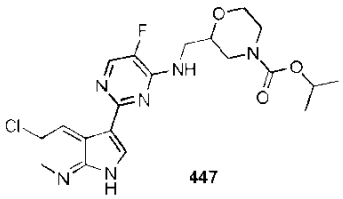
LCMS RT = 1.8 (M+1) 453.4.



446

2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-izopropilmorfolin-4-karboksamid (446).

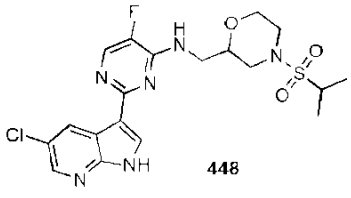
LCMS RT = 1.7 (M+1) 448.4



447

İzopropil 2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolin-4-karboksilat (447).

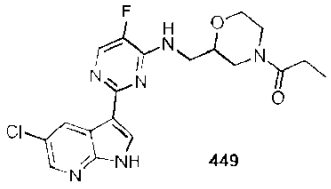
LCMS RT = 2.0 (M+1) 449.3



448

2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((4-(izopropilsülfonil)morfolin-2-il)metil)pirimidin-4-amin (448).

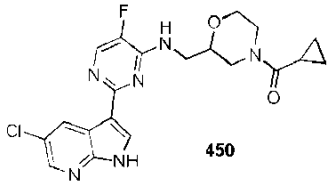
LCMS RT = 1.9 (M+1) 469.3



449

1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)propan-1-on (449).

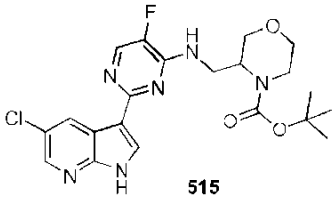
LCMS RT = 1.7 (M+1) 419.4



450

(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)(siklopropil)metanon (450).

LCMS RT = 1.7 (M+1) 431.4

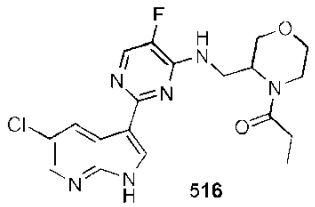


515

***tert*-Bütil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolin-4-karboksilat (515).**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.62 (m, 6H), 3.55 (dd, *J*= 2.4, 12.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H) ve 1.40 - 1.22 (m, 9H) ppm.

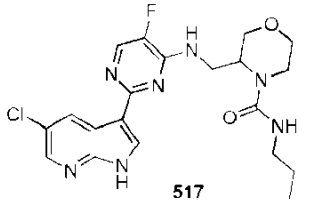
LCMS RT = 2.5 (M+1) 463.5.



516

1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)propan-1-on (516).

LCMS RT = 1.9 (M+1) 419.4

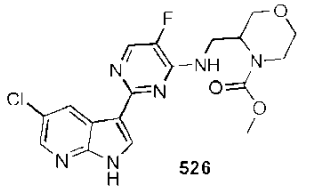


517

3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-propilmorfolin-4-karboksamid (517).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 2.95 (dd, *J* = 6.2, 13.1 Hz, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 2H) ve 0.76 (t, *J*= 7.3 Hz, 3H) ppm.

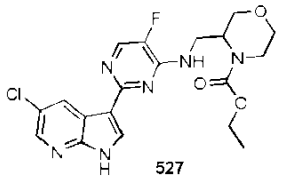
LCMS RT = 2.3 (M+1) 448.54.



526

Metil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolin-4-karboksilat (526).

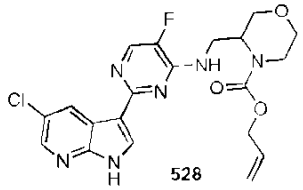
LCMS RT = 2.4 (M+1) 421.0.



527

Etil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolin-4-karboksilat (527).

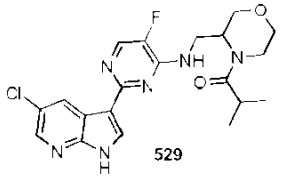
LCMS RT = 2.5 (M+1) 435.1.



528

Allil 3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolin-4-karboksilat (528).

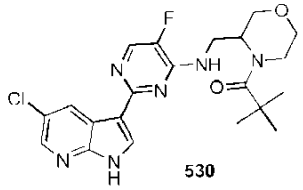
LCMS RT = 2.6 (M+1) 447.1.



529

1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)-2-metilpropan-1-on (529).

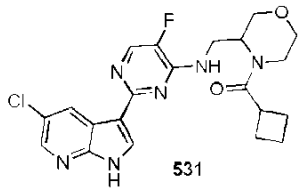
LCMS RT= 2.5 (M+1) 433.1.



530

1-(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)-2,2-dimetilpropan-1-on (530).

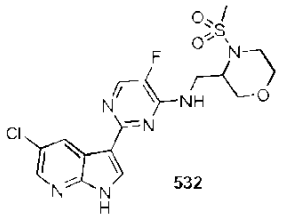
LCMS RT = 1.9 (M+1) 447.1.



531

(3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)(siklobütil)metanon (531).

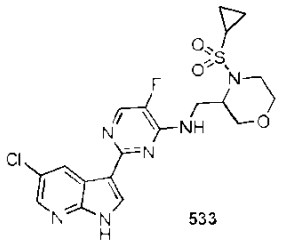
LCMS RT = 2.6 (M+1) 445.1.



532

2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((4-(metilsülfonil)morfolin-3-il)metil)pirimidin-4-amin (532).

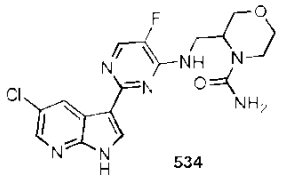
LCMS RT = 2.4 (M+1) 441.0.



533

2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-((4-(siklopropilsülfonil)morfolin-3-il)metil)-5-floropirimidin-4-amin (533).

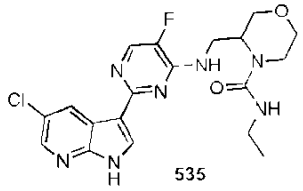
LCMS RT = 2.4 (M+1) 467.0.



534

3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)morfolin-4-karboksamid (534).

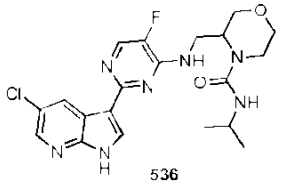
LCMS RT = 2.0 (M+1) 406.0.



535

3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-etilmorfolin-4-karboksamid (535).

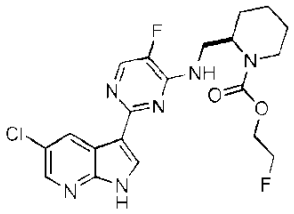
LCMS RT = 2.2 (M+1) 434.1.



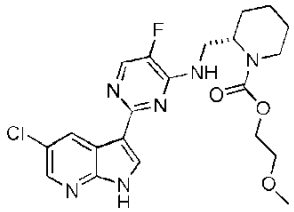
536

3-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-izopropilmorfolin-4-karboksamid (536).

LCMS RT = 2.3 (M+1) 448.1.



180



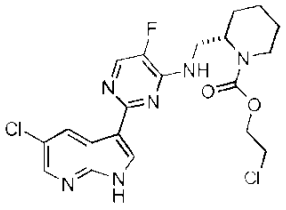
161

(*R*)-2-floroetil 2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (180).

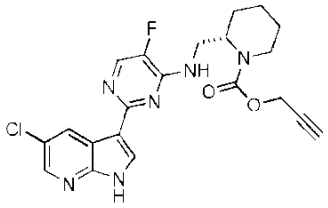
LCMS RT = 2.1 (M+1) 451.4.

(*S*)-2-metoksietil 2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (161).

LCMS RT = 2.8 (M+1) 463.4.



163



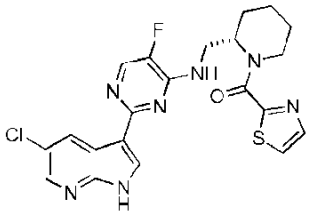
164

(*S*)-2-kloroetil 2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (163).

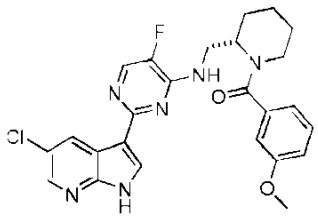
LCMS RT = 3.1 (M+1) 467.4.

(S)-prop-2-inil 2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (164).

LCMS RT = 3.0 (M+1) 443.5.



165



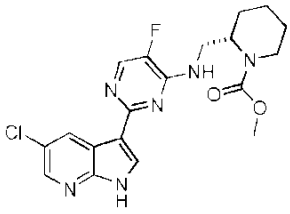
174

(*S*)-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(tiyazol-2-il)metanon (165).

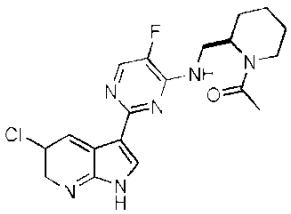
LCMS RT = 2.8 (M+1) 472.5.

(*S*)-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3-metoksifenil)metanon (174).

LCMS RT = 2.8 (M+1) 495.6.



166



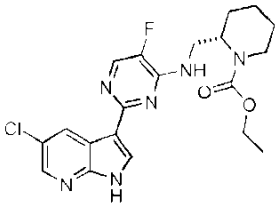
179

(*S*)-metil 2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (166).

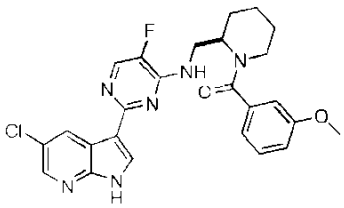
LCMS RT = 2.9 (M+1) 419.5.

(*R*)-1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanon (179).

LCMS RT = 2.5 (M+1) 403.4.



171



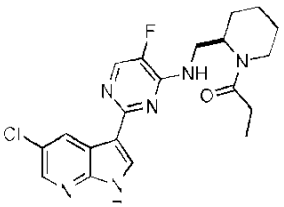
184

(*S*)-etil 2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-karboksilat (171).

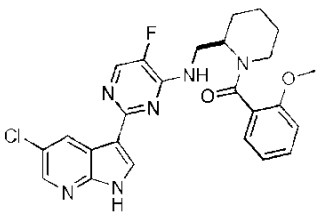
LCMS RT = 3.0 (M+1) 433.3.

(*R*)-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3-metoksifenil)metanon (184).

LCMS RT = 2.7 (M+1) 495.5.



208



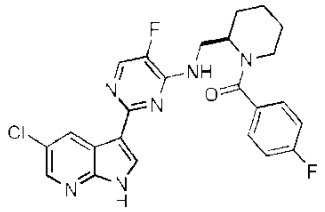
190

(*R*)-1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-on (208).

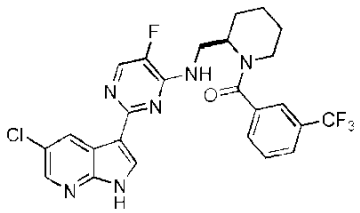
LCMS RT = 1.9 (M+1) 417.2.

(*R*)-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoksifenil)metanon (190).

LCMS RT = 2.9 (M+1) 495.4.



209



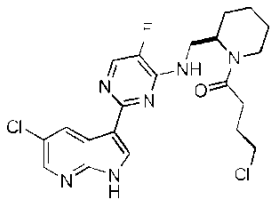
210

(*R*)-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(4-florofenil)metanon (209).

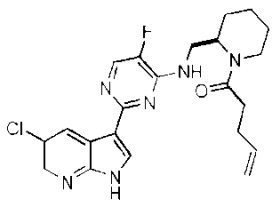
LCMS RT = 2.0 (M+1) 483.1.

(*R*)-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3-(trifluorometil)fenil)metanon (210).

LCMS RT = 2.2 (M+1) 533.1.



278



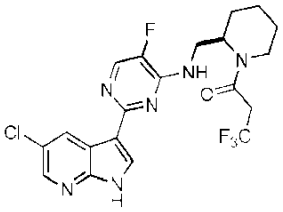
279

(*R*)-4-kloro-1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)bütan-1-on (278).

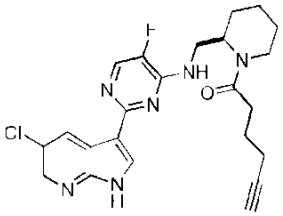
LCMS RT = 2.4 (M+1) 465.1.

(R)-1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)pent-4-en-1-on (279).

LCMS RT = 2.1 (M+1) 443.2.



280



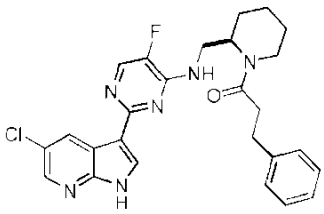
281

(*R*)-1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3,3-trifloropropan-1-on (280).

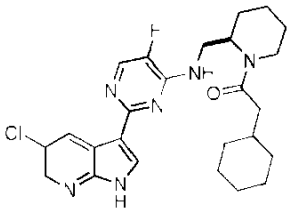
LCMS RT = 2.1 (M+1) 471.2.

(*R*)-1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)hekz-5-in-1-on (281).

LCMS (M+1) 454.2.



293



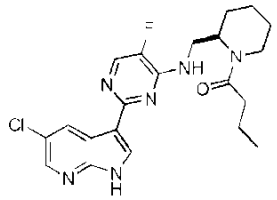
294

(*R*)-1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-on (293).

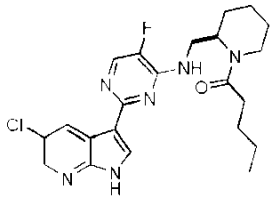
LCMS RT = 3.1 (M+1) 493.2.

(R)-1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-siklohekziletanon (294).

LCMS RT = 3.3 (M+1) 485.2.



295



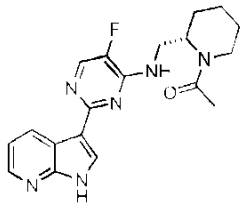
326

(R)-1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)bütan-1-on (295).

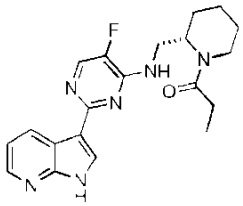
LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.2.

(*R*)-1-(2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)pentan-1-on (326).

LCMS RT = 3.0 (M+1) 445.2.



256



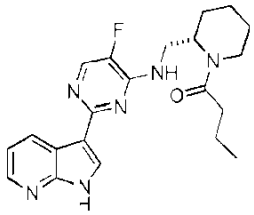
257

(*S*)-1-(2-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanon (256).

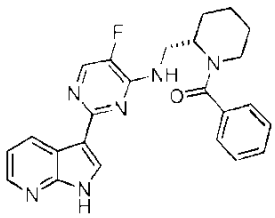
LCMS RT = 2.2 (M+1) 369.3.

(*S*)-1-(2-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-on (257).

LCMS RT = 2.3(M+1) 383.3.



258



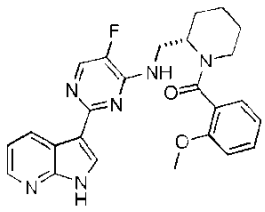
259

(*S*)-1-(2-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)bütan-1-on (258).

LCMS RT = 2.5(M+1) 397.3.

(*S*)-(2-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(fenil)metanon (259).

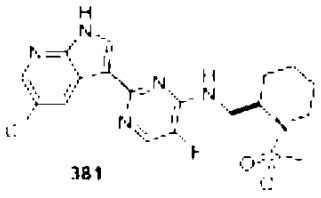
LCMS RT = 2.4 (M+1) 431.3.



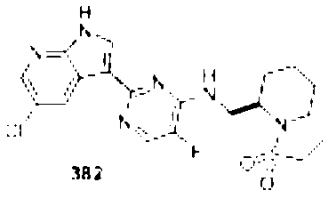
260

(*S*)-(2-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoksifenil)metanon (260).

LCMS RT = 2.4 (M+1) 461.3.



381



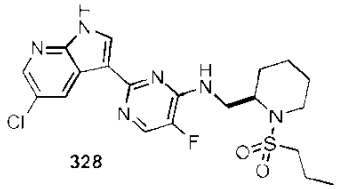
382

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(metilsülfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amin (381).

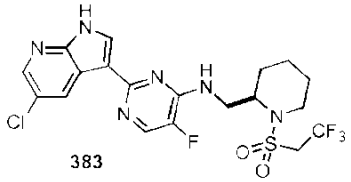
LCMS RT = 2.7 dakika , (M+H) 439.3

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(etilsülfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amin (382).

LCMS RT = 2.9 dakika, (M+H) 453.3.



328



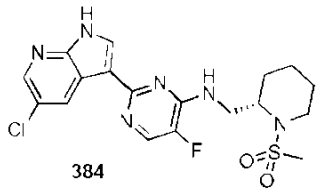
383

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(propilsülfonil)piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amin (328).

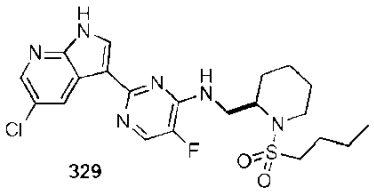
LCMS RT = 2.2 dakika, (M+H) 467.1.

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(2,2,2-trifloro-etilsülfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amin (383).

LCMS RT = 3.0 dakika, (M+H) 507.3.



384



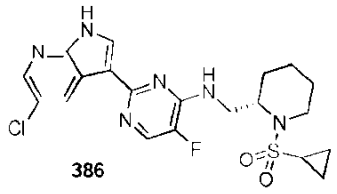
329

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(metilsülfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amin (384).

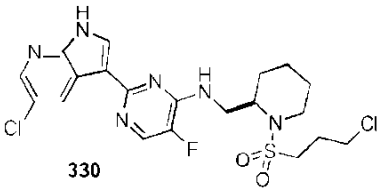
LCMS RT = 2.7 dakika, (M+H) 439.3.

(*R*)-*N*-((1-(bütilsülfonil)piperidin-2-il)metil)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (329).

LCMS RT = 2.3 dakika, (M+H) 481.2.



386



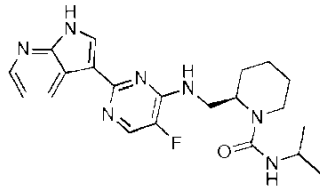
330

(*S*)-2-(5-kloro-1*H*-pyirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1-(siklopropilsülfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amin (386).

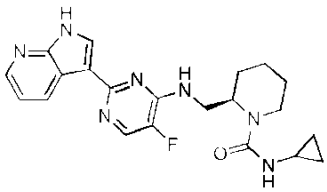
LCMS RT = 2.9 dakika, (M+H) 465.3.

(*R*)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-((1-(3-kloropropilsülfonil)piperidin-2-il)metil)-5-floropirimidin-4-amin (330).

LCMS RT = 2.2 dakika, (M+H) 501.1.



371



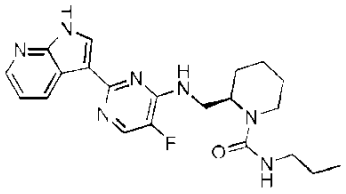
372

(R)-2-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-izopropilpiperidin-1-karboksamid (371).

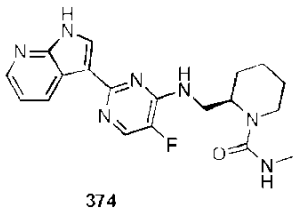
LCMS RT = 1.8 dakika, (M+H) 412.2.

(*R*)-*N*-siklopropil-2-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-metil)piperidin-1-karboksamid (372).

LCMS RT = 1.9 dakika, (M+H) 424.2.



373



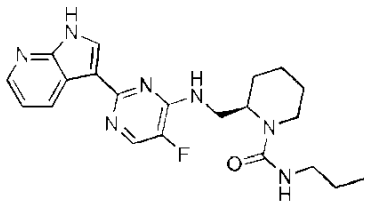
374

(*R*)-*N*-etil-2-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-metil)piperidin-1-karboksamid (373).

LCMS RT = 1.7 dakika, (M+H) 398.2.

(*R*)-2-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-N-metilpiperidin-1-karboksamid (374).

LCMS RT = 1.6 dakika, (M+H) 384.2.

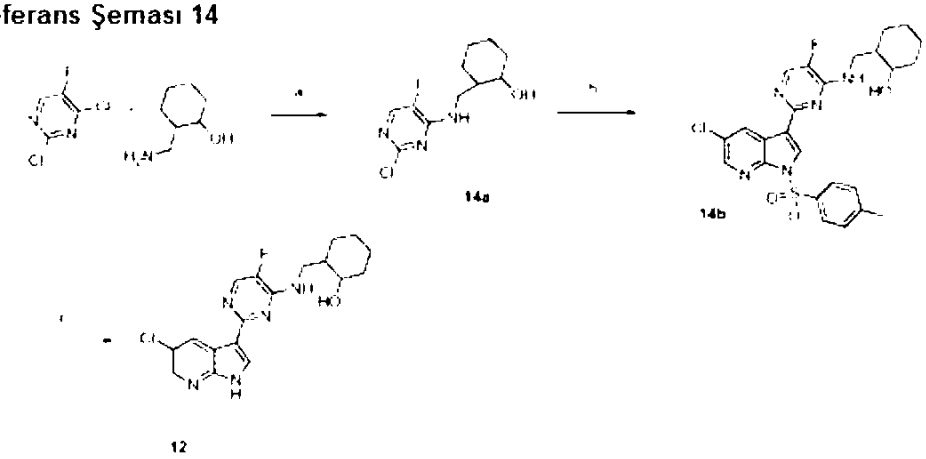


375

(*R*)-2-((5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-N-propilpiperidin-1-karboksamid (375).

LCMS RT = 1.8 dakika, (M+H) 412.2.

Referans Şeması 14



(a) $^{i}Pr_2NEt$, izopropanol, 80°C (b) 5-kloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, DME, 130°C (c) HCl/dioksan, CH_2Cl_2 (d) propilizosiyanat, piridin, CH_2Cl_2

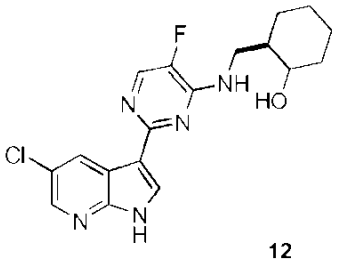
1-((2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)siklohekzanol (14a) oluşumu.

İzopropanol (2 mL) içindeki 2-(aminometil)siklohekzanol hidroklorid (0.09 g, 0.54 mmol) ve 2,4-dikloro-5-floro-pirimidin (0.10 g, 0.60 mmol) solüsyonuna $^{i}Pr_2NEt$ (0.21 mL, 1.20 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80°C'de 12 saat ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü, **14a** vermek üzere silika jel kromatografisi (%25-%75 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. LCMS (M+1) 260.1, (M-1) 258.3.

2-((2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)siklohekzanol (14b) oluşumu

Dimetilasetamid içindeki gazı giderilmiş 5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.15 g, 0.35 mmol), 1-((2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)siklohekzanol, 14a, (0.09 g, 0.35 mmol) ve aköz KOAc solüsyonu (1.04 mL of 1M solüsyonu, 1.04 mmol) solüsyonuna paladyum trifenilfosfin (0.04 g, 0.03 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 140°C'de mikrodalgada 15 dakika ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Reaksiyon karışımı selit yoluyla filtrelenmiştir, *vakum ile konsantre edilmiştir ve* ortaya çıkan ham kalıntı istenen

ürünü, **14b** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 TFA-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır: LCMS RT = 2.6 (M+1) 530.3.

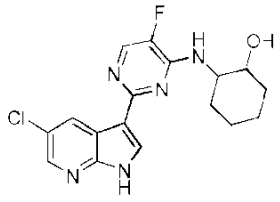


12

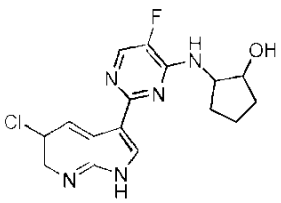
(2*R*)-2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)siklohekzanol (12) oluşumu

THF (3 mL) içindeki 2-((2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)siklohekzanol, **14b,** (0.10 g, 0.19 mmol) solüsyonuna aköz lityum hidroksit (1 mL 1N solüsyon) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü, **12** vermek üzere preparatif HPLC (%0.1 TFA-H_2O/asetonitril) ile saflaştırılmıştır.

LCMS FIA RT = 1.9 (M+1) 376.2.



13



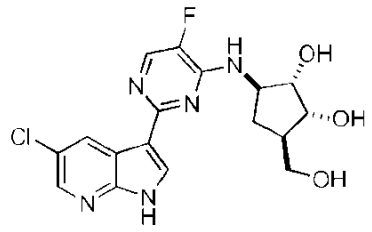
14

2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanol (13)

LCMS FIA RT = 1.8 (M+1) 362.2.

2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklopentanol (14)

LCMS FIA RT = 1.0 (M+1) 348.3.



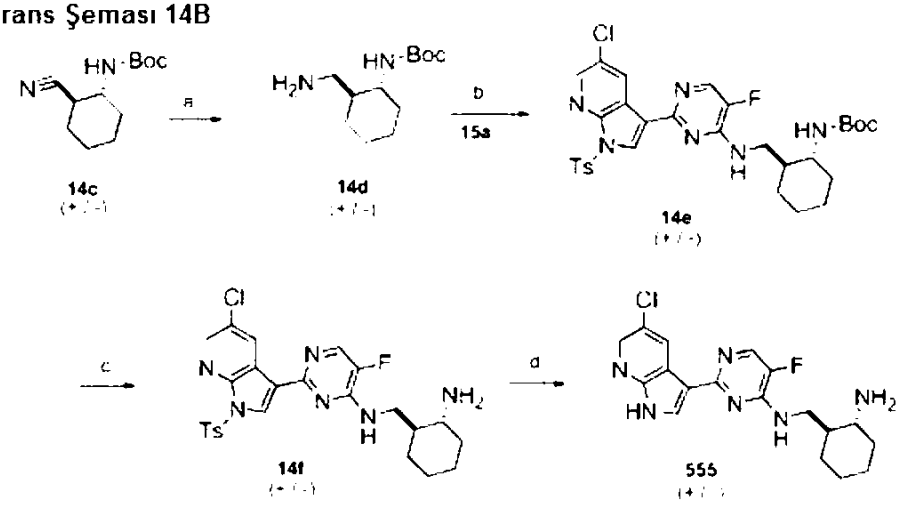
657

(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-5-(hidroksimetil)siklopentan-1,2-diol (657)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.80 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.80 - 4.50 (m, 3H), 4.47 (dd, *J*= 7.5, 14.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=5.3, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*= 5.1, 5.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.04 (dd, *J* = 8.3, 13.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.27 (td, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H) ve 1.21 (s, 1H) ppm.

LCMS RT = 3.0 (M+1) 399.4.

Referans Şeması 14B



(a) Raney-Ni, H_2 (50 PSI), EtOH (b) 15a, THF, 70°C (c) TFA, CH_2Cl_2 (d) 1N LiOH, THF, 120°C

***tert*-bütil *trans*-2-(aminometil)sikloheksilkarbamat (14d) oluşumu**

Salt EtOH içindeki *tert*-bütil *trans*-2-siyanosiklohekzilkarbamat solüsyonu ve Raney-Ni 24 saat H_2 atmosferi (50 PSI) karıştırılmıştır. Solventin filtrasyonu ve buharlaştırılması, akabinde flaş kromatografi (SiO_2, %0-20 MeOH-CH_2Cl_2, gradyanı elüsyonu) trans izomerlerin rasemik karışımı (286 mg, %66 verim) olarak hedef bileşiği, **14d** sağlamıştır: FIA (M+H) 229.33.

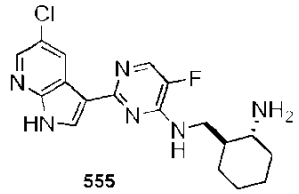
tert-bütil _trans_-2-((2-(5-kloro-1-tosil-1_H_-pirolo[2,3-_b_]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il-amino)metil)siklohekzilkarbamat (14e) oluşumu

5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, **15a,** (0.42 g, 0.90 mmol) ve *tert*-bütil *trans*-2-(aminometil) siklohekzilkarbamat (0.24 g, 1.06 mmol) karışımı, 70°C'ye THF (10 mL) içinde ısıtılmıştır. 1.3 saat sonra, karışım *vakum ile konsantre edilmiştir.* Flaş kromatografi (SiO_2, %0-60 EA/Hekzan, gradyanı elüsyonu) daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki reaksiyona alınan trans izomerlerin rasemik karışımı (0.52g , %92 verim) olarak istenen ara ürünü, *tert*-bütil *trans*-2-((2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)siklohekzilkarbamat, **14e** sağlamıştır.

_N_-((_trans_-2-aminosiklohekzil)metil)-2-(5-kloro-1-tosil 1_H_-pirolo[2,3-_b_]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (14f) oluşumu

CH_2Cl_2 (5mL) içindeki *tert*-bütil *trans*-2-((2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)siklohekzilkarbamat, **14e,** (0.52g) solüsyonu30 dakika TFA (2.5 mL) ile işlenmiştir. Solüsyon *vakum ile konsantre edilmiştir* ve ortaya çıkan ham materyal CH_3CN içine alınmıştır ve fazla TFA'yı uzaklaştırmak üzere ve bir sonraki reaksiyonda kullanılmaya yönelik yeterince saf olan TFA tuzu olarak trans izomerlerin rasemik karışımı olarak istenen amini **14f** sağlamak üzere birkaç kez *vakum ile konsantre edilmiştir.*

LCMS RT = 1.93 dakika, (M+H) 529.0



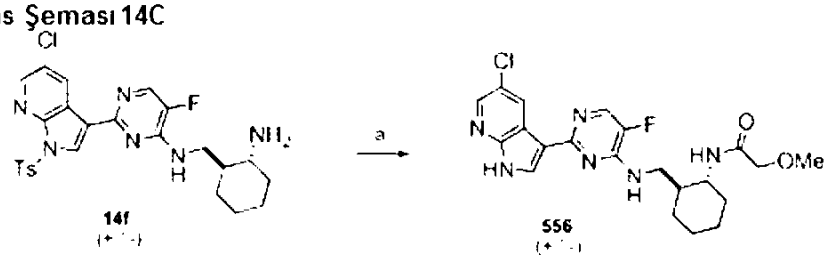
555

N-((*trans*-2-aminosiklohekzil)metil)-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (555) oluşumu

THF içindeki N-((*trans*-2-aminosiklohekzil)metil)-2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin, **14f,**(0.050g, 0.077 mmol) solüsyonu, LiOH (0.5 mL, 1.0M) ile 60°C'de işlenmiştir. 5 dakika sonra, 120°C'de, solüsyon EtOAc ile seyreltilmiştir ve tuzlu su ile yıkanmıştır, filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Preparatif HPLC trans izomerlerin rasemik karışımı (12 mg, %33 verim) olarak istenen bileşiği **555** sağlamıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 5.8, 14.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 4.3, 14.3 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.80 (m, 3H) ve 1.48 - 1.39 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 1.9 dakika, (M+H) 375.0.

Referans Şeması 14C



14f

556

(a) i: RCOCl, DIEA, CH_2Cl_2 ii: 1N LiOH, THF, 120°C.

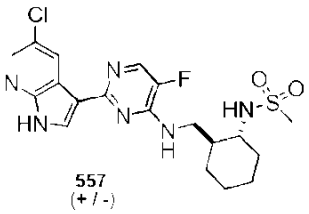
***N*-(*trans*-2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)siklohekzil)-2-metoksietanamid (556) oluşumu**

0°C'de CH_2Cl_2(2mL) içindeki soğutulmuş *N*-((*trans*-2-aminosiklohekzil)metil)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (0.060 g, 0.093 mmol) ve

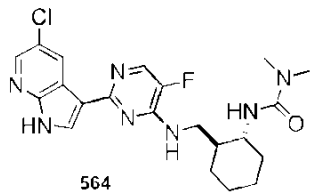
$^{i}Pr_2NEt$ (0.057 mL, 0.330 mmol) karışımına 2-metoksiasetil klorid (0.010 g, 0.098 mmol) eklenmiştir. 5 dakika sonra, solüsyon oda sıcaklığına ılımaya bırakılmıştır. 3 saat sonra, karışım *vakum ile konsantre edilmiştir,* THF (1 mL) içine alınmıştır ve LiOH (0.326 mL, 1.0 M solüsyonu) ile 120°C'de 10 dakika işlenmiştir. Ortaya çıkan karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur ve bölünmüştür ve aköz katman EtOAc ile ekstrakte edilmiştir ve kombine organikler *vakum ile konsantre edilmiştir.* Preparatif HPLC TFA tuzlarının rasemik karışımı (8.6 mg, %17 verim) olarak istenen ürünü, **556** sağlamıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.97 - 1.77 (m, 5H) ve 1.43 - 1.35 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.8 dakika, (M+H) 446.8.

Aşağıdaki analoglar 556 ile aynı şekilde hazırlanabilir.



557
(+/-)



564
(+/-)

N-(*trans*-2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)siklohekzil)metansülfonamid (557) oluşumu

Sülfonamid **557** trans izomerlerin rasemik karışımı olarak istenen ürünü, **557** sağlayan *N*-((*trans*-2-aminosiklohekzil)metil)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin, **14f ve** metan sülfonil klorid kullanılarak bileşiğe **36** yönelik prosedüre göre hazırlanmıştır (Şema 12B).

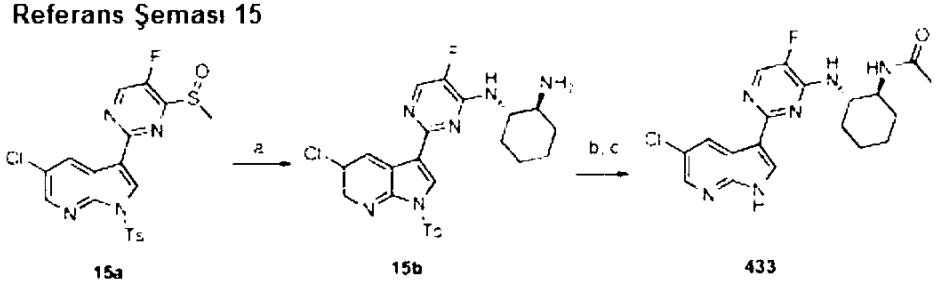
^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, *J*= 4.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 7.1, 13.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 2H) ve 1.50 - 1.25 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.8 dakika, (M+H) 452.6.

3-(*trans*-2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)siklohekzil)-1,1-dimetilüre (564) oluşumu

Üre **564** trans izomerlerin rasemik karışımı olarak istenen ürünü, **564** sağlayan *N*-((*trans*-2-aminosiklohekzil)metil)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin, **14f ve** dimetilkarbamoil klorid kullanılarak bileşiğe **20** yönelik prosedüre göre hazırlanmıştır (Şema 12A).

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, *J*= 4.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 7.1, 13.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 2H) ve 1.50 - 1.25 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 1.9 dakika, (M+H) 445.7.

Referans Şeması 15



(a) (1 S,2S)-siklohekzan-1,2-diamin, THF, 140°C (b) AcCl, ^{i}Pr$_2$NEt, CH_2Cl_2 (c) 1M LiOH, DCE, 150°C, mikrodalga 20 dakika

(1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)siklohekzan-1,2-diamin (15b) oluşumu

5-Kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, **15a,** (0.25 g, 0.53 mmol) ve (1*S*,2*S*)-siklohekzan-1,2-diamin (0.12 g, 1.08 mmol) THF (3.0 mL) içinde çözülmüştür ve kapatılmış şişede 20 dakika 140°C'ye ısıtılmıştır. Solvent *vakumda* buharlaştırılmıştır ve kalıntı beyaz köpüklü bir katı olarak ürünü, **15b,** (220 mg, %79 verim) sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-%15 MeOH/CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır.

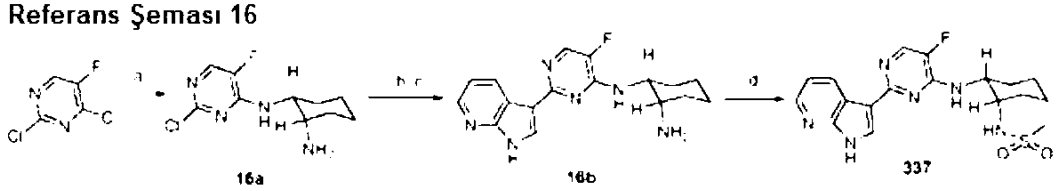
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 3H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 5.14 (d, *J* =6.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 2.69 (td, *J* =10.2, 4.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (d, *J* =5.6 Hz, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 2H) ve 1.60 - 1.21 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.33 (M+1) 515.2.

***N*-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]asetamid (433) oluşumu.**

(1*S*,2*S*)-*N*-[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-1,2-diamin, **15b**, (0.100 g, 0.194 mmol) diklorometan (2 mL) içinde çözülmüştür ve $^{i}Pr_2NEt$ (0.075 g, 0.101 mL, 0.583 mmol) ile tedavi edilmiştir. Asetil klorid (0.021 mL, 0.291 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon oda sıcaklığında 30 dakika karıştırmaya bırakılmıştır. Uçucu maddeler düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı dikloroetan (2 mL) içinde çözülmüştür ve LiOH (0.097 mL 1 M solüsyonu, 0.971 mmol) ile işlenmiştir. Reaksiyon karışımı mikrodalgada 150°C'de 10 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon EtOAc (5 mL) ve su (5 mL) ile seyreltilmiştir ve katmanlar ayrılmıştır. The aköz katman EtOAc (2x5 mL) ile ekstrakte edilmiştir ve kombine organik ekstraktlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve *N*-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]asetamid, **433,** (34 mg, %44 verim) sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-%15 $MeOH/CH_2Cl_2$) ile saflaştırılan ham ürün sağlamak üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

^1H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 13.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (d, *J* =2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* =5.4 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* =2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* =7.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.74 (s, 3H) ve 1.52 - 1.36 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.41 (M+1) 403.4.

Referans Şeması 16



(a) siklohekzan-cis-1,2-diamin, izopropanol, $^{i}Pr_2NEt$ (b) 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME: DCE, 150°C, mikrodalga; (c) 1M LiOH 150°C, mikrodalga; (d) $MeSO_2Cl$, $^{i}Pr_2NEt$, DMF:DCM.

***N*1-(2-kloro-5-floropirimidin-4-il)siklohekzan-*cis*-1,2-diamin (16a) oluşumu**

2,4-Dikloro-5-floropirimidin (0.50 g, 2.99 mmol) izopropanol (7 mL) içinde çözülmüştür ve $^{i}Pr_2NEt$ (1.50 mL, 8.98 mmol) ile işlenmiştir. Siklohekzan-*cis*-1,2-diamin (0.46 g, 4.03 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon oda sıcaklığında bir gece karıştırmaya bırakılmıştır. Solvent buharlaştırılmıştır ve reaksiyon karışımı EtOAc (15 mL) içinde seyreltilmiştir ve aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu ile yıkanmıştır. Aköz katman EtOAc (15 mL) ile ekstrakte edilmiştir ve kombine organik katmanlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir . Ortaya çıkan ham ürün beyaz bir katı olarak **16a** (370 mg, %50 verim) sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%5-%30 $MeOH/CH_2Cl_2$) ile saflaştırılmıştır.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.13 (d,J=3.9Hz, 1H) ve 1.84 - 1.44 (m, 8H) ppm; LCMS RT = 0.8 (M+1) 245.1.

_N_1-(5-floro-2-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)siklohekzan-1,2-diamin (16b) oluşumu

3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1H-pirolo[2,3-b]piridin (0.26 g, 0.65 mmol) DME (8 mL) içinde çözülmüştür ve *N*1-(2-kloro-5-floropirimidin-4-il)siklohekzan-cis-1,2-diamin, **16a,** (0.16 g, 0.65 mmol) ile işlenmiştir. $Pd(PPh_3)_4$ (0.10 mg, 0.08 mmol) ve 2M aköz Na_2CO_3 (3.25 mL) eklenmiştir ve süspansiyon mikrodalgada 150°C'ye 20 dakika ısıtılmıştır. 1M aköz LiOH (5 mL) eklenmiştir ve reaksiyon mikrodalgada 150°C'ye 15 dakika daha ısıtılmıştır. Organik solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve aköz faz CH_2Cl_2(2x20 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı kahverengi köpük olarak ürünü **16b** (140 mg, %66 verim) sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-%100 CH_2Cl_2/EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

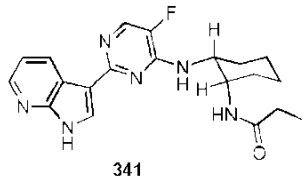
^1H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.14 (s, 1H), 8.66 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 3H), 7.81 (s, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.74 (s, 1H) ve 1.92 - 1.49 (m, 8H) ppm; LCMS RT = 1.8 (M+1) 327.2.

_N_-[cis-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]metansülfonamid (337) oluşumu

*N*1-(5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)siklohekzan-1,2-diamin, **16b,** (0.009 g, 0.027 mmol) 8:2 CH_2Cl_2/DMF (1 mL) karışımı içinde çözülmüştür ve $^iPr_2NEt$ (0.019 mL, 0.110 mmol) ve metansülfonil klorid (0.006 mL, 0.083 mmol) ile işlenmiştir . Reaksiyon oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, vakum ile konsantre edilmiştir ve kalıntı bileşiği **337** sağlamak üzere %0.03 TFA ile %10-%90 asetonitril/su ile HPLC ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, *J* =7.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* =4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 6H) ve 1.49 - 1.24 (m, 2H) ppm.; LCMS RT = 2.3 (M+1) 405.3.

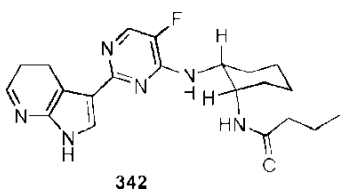
Aşağıdaki bileşikler, Şema **15** veya Şema **16**'da açıklanana benzer bir şekilde hazırlanabilir:



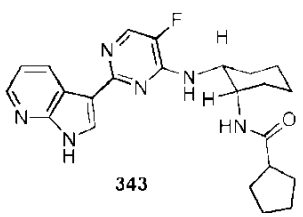
341

N-[*cis*-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il] amino]-siklohekzil]propanamid (341)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 8.65 (d, *J* =8.1 Hz, 1H), 8.49 - 8.23 (m, 3H), 7.61 (d, *J* =7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* =4.7, 8.0 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* =19.5 Hz, 2H), 2.10 (q, *J* =7.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 6H), 1.48 (d, *J* =6.4 Hz, 2H) ve 0.91 (t, *J* =7.6 Hz, 3H) ppm; LCMS RT = 2.3 (M+1) 383.4.



342



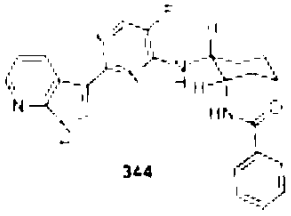
343

N-[*cis*-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]butanamid (342)

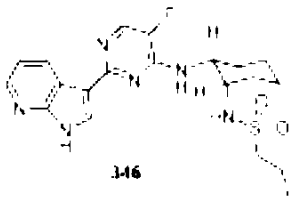
LCMS RT = 2.5 (M+1) 397.4.

***N*-[*cis*-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]siklopentankarboksamid (343)**

LCMS RT = 2.7 (M+1) 423.4.



344



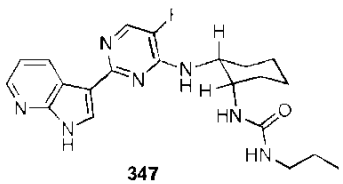
346

***N*-[cis-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]benzamid (344)**

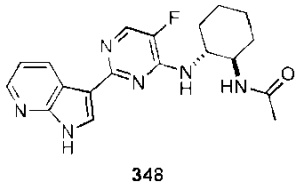
LCMS RT = 2.7 (M+1) 431.4.

***N*-[cis-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]propan-1-sülfonamid (346)**

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.65 (d, *J* =7.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* =4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.83 (t, *J* =7.7 Hz, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 6H), 1.59 (q, *J* =7.8 Hz, 2H), 1.47 - 1.24 (m, 2H) ve 0.82 (t, *J*=7.4 Hz, 3H) ppm; LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.3.



347



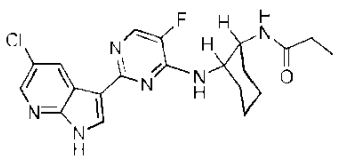
348

1-[*cis*-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-propil-üre (347)

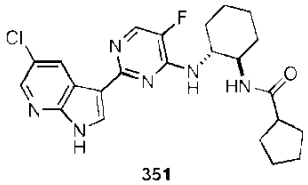
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 6H) ve 1.49 - 1.24 (m, 2H) ppm; LCMS RT = 2.4 (M+1) 412.4.

_N_-[(1_R_, 2_R_)-2-[[5-floro-2-(1_H_-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]asetamid (348)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 8.66 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 2H), 7.91 (d, *J* =7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* =4.7, 7.9 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.86 *(d, J* =8.4 Hz, 1H), 2.13 *(d, J* =24.3 Hz, 1H), 1.95 *(d, J* =10.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H) ve 1.43 - 1.14 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.2 (M+1) 369.4.



349



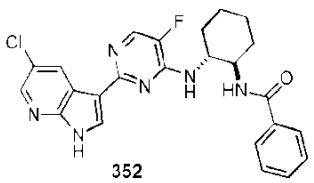
351

_N_-[*trans*-2-[[2-(5-kloro-1_H_-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]propanamid (349)

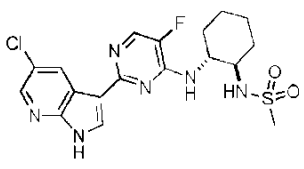
LCMS RT = 2.7 (M+1) 417.3.

_N_-[(1_R_, 2_R_)-2-[[2-(5-kloro-1_H_-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]siklopentankarboksamid (351)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3.



352



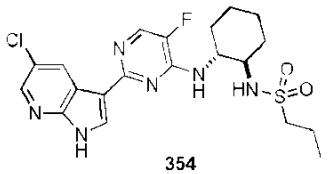
353

***N*-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]benzamid (352)**

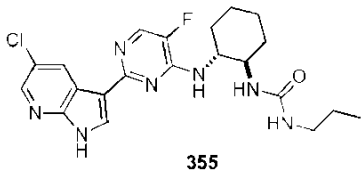
LCMS RT = 3.0 (M+1) 465.3.

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]metansülfonamid (353)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.4.



354



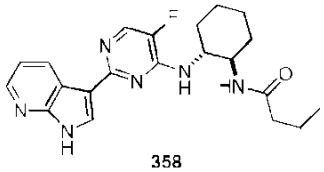
355

***N*-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]propan-1-sülfonamid (354)**

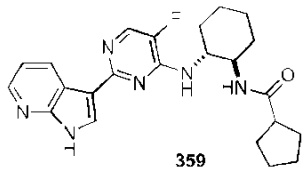
LCMS RT = 3.0 (M+1) 467.3.

1-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-propil-üre (355)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 446.3.



358



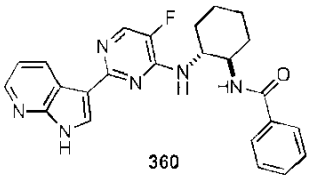
359

***N*-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]bütanamid (358)**

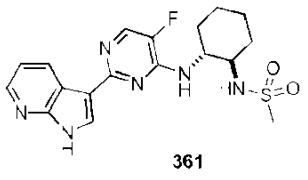
LCMS RT = 2.5 (M+1) 397.4.

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]siklopentankarboksamid (359)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 423.4.



360



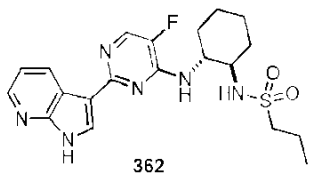
361

***N*-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]benzamid (360)**

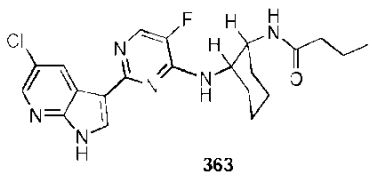
LCMS RT = 2.63 (M+1) 431.4.

***N*-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]metansülfonamid (361)**

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.66 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 3H), 7.32 (dd, *J* =4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* =9.3 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* =9.8 Hz, 1H), 2.91 (d, *J*=8.9 Hz, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 2H) ve 1.64 - 1.15 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.4 (M+1) 405.3.



362



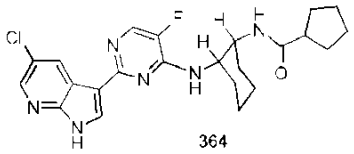
363

***N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]propan-1-sülfonamid (362)**

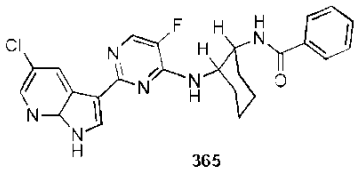
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.68 (d, *J* =7.9 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* =4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* =6.9 Hz, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 2.89 (m, 2H), 2.07 *(d, J* =12.6 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* =7.9 Hz, 2H), 1.61 - 1.33 (m, 6H) ve 0.90 (t, *J* =7.4 Hz, 3H) ppm; LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.3.

N-[trans-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]bütanamid (363)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.3.



364



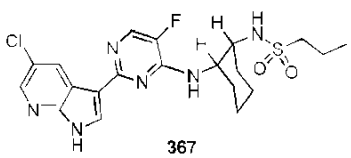
365

***N*-[(*trans*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]siklopentankarboksamid (364)**

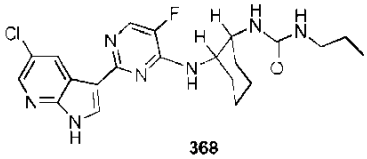
LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3.

N-[*trans*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]benzamid (365)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 465.3.



367



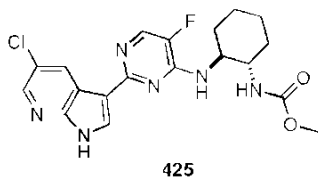
368

N-[*trans*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]propan-1-sülfonamid (367)

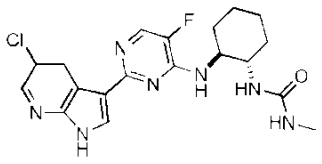
LCMS RT = 3.0 (M+1) 467.3.

1-[trans-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-propil-üre (368)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 446.3.



425



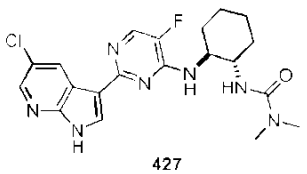
426

Metil *N*-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamat (425)

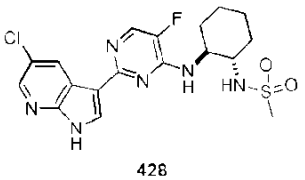
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 13.02 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 2H), 7.26 (d, *J* =6.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (d, *J* =9.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.02 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* =9.6 Hz, 2H) ve 1.47 - 1.34 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.1 (M+1) 419.2.

1-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-metil-üre (426)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 8.70 (d, *J* =2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* =2.4, 6.8 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* =4.2 Hz, 1H), 5.99 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 5.80 - 5.63 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (d, *J* =13.0 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* =46.9 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* =8.5 Hz, 2H) ve 1.56 - 1.23 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.5 (M+1) 419.5.



427



428

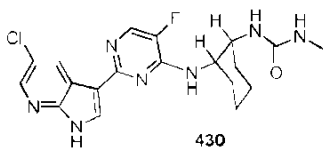
3-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-1,1-dimetil-üre (427)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 8.72 (d, *J* =2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* =2.7 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* =2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* =4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.19 (d, *J* =7.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.31 (d, *J* =11.6 Hz, 1H),

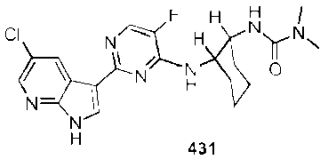
1.95 (d, *J* =9.8 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* =10.4 Hz, 2H) ve 1.60 - 1.32 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.7 (M+1) 432.4.

N-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]metansülfonamid (428)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.72 (d, *J* =2.3 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.21 (d, *J* =8.3 Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (d, *J* =12.8 Hz, 2H), 1.78 (brs, 2H) ve 1.49 - 1.39 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.4.



430



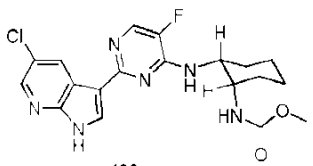
431

1-[*cis*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il] amino] siklohekzil]-3-metil-üre (430)

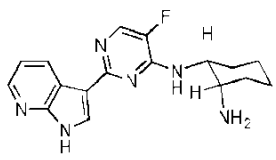
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 8.68 (d, *J* =2.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 4H), 6.12 (d, *J* =6.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.83 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (d, *J* =12.8 Hz, 1H) ve 1.74 - 1.53 (m, 7H) ppm; LCMS RT = 2.6 (M+1) 418.5.

3-[*cis*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-1,1-dimetil-üre (431)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.68 (d, *J* =2.3 Hz, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 5.72 (d, *J* =6.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 4H) ve 1.55 - 1.45 (m, 2H) ppm; LCMS RT = 2.8 (M+1) 432.4.



432



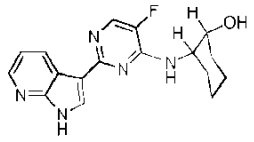
206

Metil *N*-[*cis*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino] siklohekzil] karbamat (432)

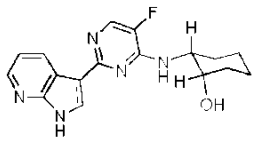
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.67 (d, *J* =2.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.05 (d, *J* =7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.87 (d, *J* =10.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 4H) ve 1.43 (d, *J* =7.4 Hz, 2H) ppm; LCMS RT = 2.9 (M+1) 419.4.

N-[5-floro-2-(1*H*-pirolo[5,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]siklohekzan-*cis*-1,2-diamin (206)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 327.2.



207



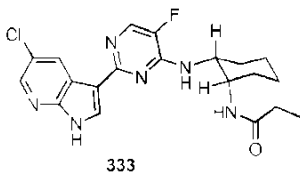
277

Trans-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzanol (207)

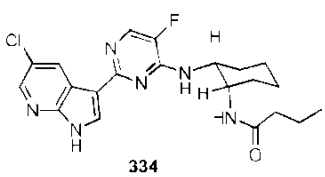
LCMS RT = 2.2 (M+1) 328.2.

***cis*-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzanol (277)**

LCMS RT = 1.6 (M+1) 328.2.



333



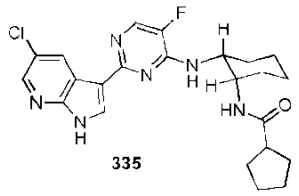
334

***N*-[*cis*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]propanamid (333)**

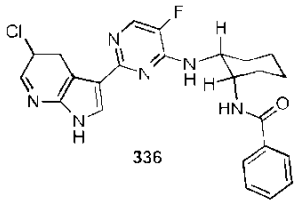
LCMS RT = 2.7 (M+1) 417.4.

N-[*cis*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]butanamid (334)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.4.



335



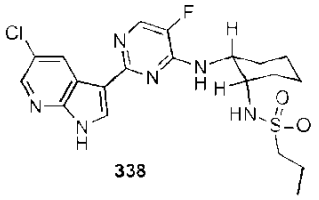
336

N-[*cis*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]siklopentankarboksamid (335)

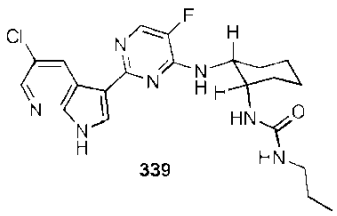
LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3.

N-[*cis*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]benzamid (336)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 465.4.



338



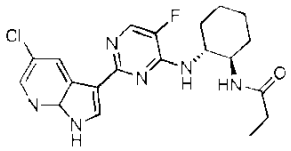
339

***N*-[*cis*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]propan-1-sülfonamid (338)**

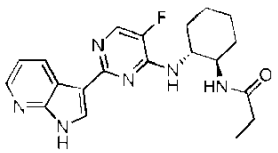
LCMS RT = 2.9 (M+1) 467.3.

1-[*cis*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-propil-üre (339)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 446.3.



350



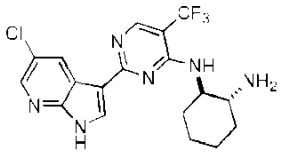
356

1-[*trans*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-propil-üre (350)

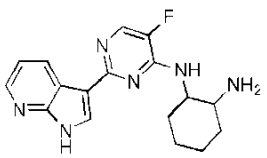
LCMS RT = 2.6 (M+1) 403.3.

***N*-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]propanamid (356)**

LCMS RT = 2.3 (M+1) 383.4.



31



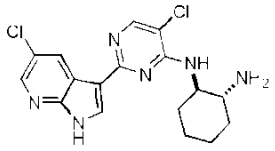
4

(1*R*, 2*R*)-*N*1-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)siklohekzan-l,2-diamin (31)

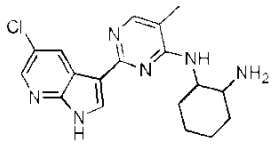
LCMS RT = 2.2 (M+1) 411.2.

***N*1-(5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)siklohekzan-1,2-diamin (4)**

LCMS RT = 2.2 (M+1) 327.2.



115



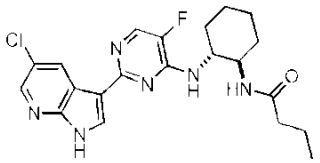
116

(*1R, 2R*)-*N*1-(5-kloro-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)siklohekzan-1,2-diamin (115)

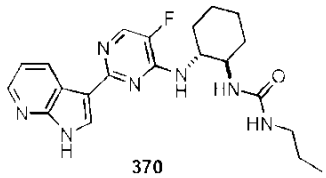
LCMS RT = 1.3 (M+1) 377.2.

N1-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-4-il)siklohekzan-1,2-diamin (116)

LCMS RT = 3.3 (M+1) 357.2.



369



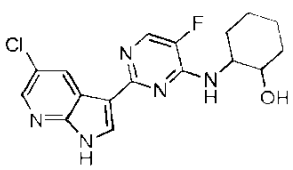
370

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]butanamid (369)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.3.

1-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-floro-2-(1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-propil-üre (370)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 412.4.

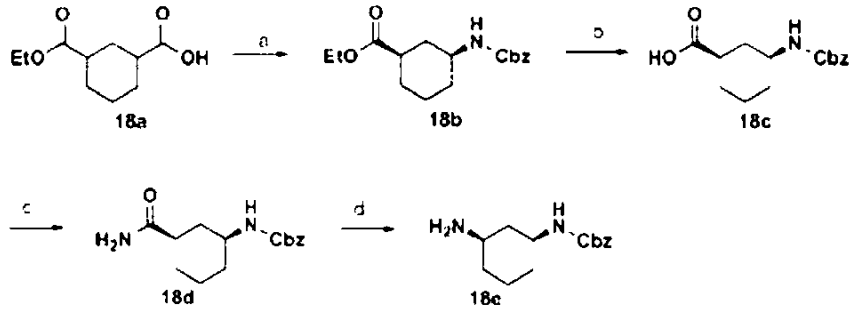


412

2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-(2-metoksisiklohekzil)-pirimidin-4-amin (412)

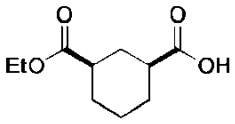
LCMS RT = 3.5 (M+1) 376.4.

Referans Şeması 18



i. DPPA, Et_3N, tolüen, 110°C; ii BnOH, 85°C (b) LiOH, THF: H_2O (c) Boc_2O, piridin, NH_4HCO_3, dioksan (d) BTIB, CH_3CN:H_2O.

(1*S*, 3*R*)-3-(etoksikarbonil)siklohekzankarboksilik asit (18a) oluşumu



(1*S*, 3*R*)-3-(etoksikarbonil)siklohekzankarboksilik asit siklohekzil amin derivelerinin hazırlanmasına yönelik Barnett, C. J., Gu, R. L., Kobierski, M. E., WO-2002024705, Stereoselective process'te açıklanan literatür prosedürler takip edilerek hazırlanabilir.

etil (1*R*, 3*S*)-3-benziloksikarbonilaminosiklohekzankarboksilat (18b) oluşumu

(1*S*, 3*R*)-3-(Etoksikarbonil)siklohekzankarboksilik asit, **18a,**(10.0 g, 49.9 mmol) tolüen (100 mL) içinde çözülmüştür ve trietilamin (7.6 mL, 54.9 mmol) ve DPPA (12.2 mL, 54.9 mmol) ile işlenmiştir. Ortaya çıkan solüsyonu 110°C'ye ısıtılmıştır ve 1 saat karıştırılmıştır. 70°C'ye soğutmadan sonra, benzil alkol (7.7 mL, 74.9 mmol) eklenmiştir ve karışım 85°C'ye bir gece ısıtılmıştır. Ortaya çıkan solüsyon oda sıcaklığına

soğutulmuştur, EtOAc (150 mL) ve suya (150 mL) dökülmüştür ve katmanlar ayrılmıştır. Aköz katman EtOAc (2x75 mL) ile ekstrakte edilmiştir ve kombine organik ekstraktlar su (100mL) ve tuzlu su (100 mL) ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham materyal daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adıma yönelik kullanılan **18b** (15.3 g, ~%25 benzil alkol içerir) sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-%50 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır.

(1*R*, 3*S*)-3-benziloksikarbonilaminosiklohekzankarboksilik asit (18c) oluşumu

Etil (1*R*, 3*S*)-3-benziloksikarbonilaminosiklohekzankarboksilat, **18b,** (36 g, 117.9 mmol) THF (144.0 mL) içinde çözülmüştür ve su (216.0 mL) içinde LiOH (5.647 g, 235.8 mmol) solüsyonu ile işlenmiştir. Bir gece karıştırıldıktan sonra, reaksiyon karışımı su (100 mL) ile seyreltilmiştir, metil *tert*-bütil eter (150 mL) ile yıkanmıştır ve 3N HCl eklenerek pH 3'e getirilmiştir. Asidik solüsyon EtOAc (3x100 mL) ile ekstrakte edilmiştir ve kombine organik katmanlar su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve *vakum ile konsantre edilmiştir.*

Ham ürün metil *tert*-bütil eter (30 mL) ile öğütülmüştür ve birinci kristal mahsulünü sağlamak üzere filtrelenmiştir. Filtrat heptan (20 mL) ile işlenmiştir, 30 mL'ye konsantre edilmiştir ve toplam 14.4 g (%44yield) **18c** için filtrasyon ile toplanan ikinci kristal mahsulünü sağlamak üzere 3 saat oda sıcaklığında beklemeye bırakılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.33 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.44 *(d, J* =11.0 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* =11.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 3H) ve 1.48 - 0.88 (m, 4H) ppm.

benzil N-[(1*S*, 3*R*)-3-karbamoilsiklohekzil]karbamat (18d) oluşumu

1,4-dioksan (300 mL) içinde (1*R*, 3*S*)-3-Benziloksikarbonilaminosiklohekzankarboksilik asit, 18c, (10.0 g, 36.1 mmol) solüsyonuna piridin (2.9 mL, 36.1 mmol), akabinde di-*tert*-bütil dikarbonat (10.7 mL, 46.9 mmol) ve amonyum bikarbonat (10.1 g, 126.2 mmol) eklenmiştir. 3 saat sonra, bir başka di-*tert*-bütil dikarbonat (1.5 g, 6.8 mmol) ve amonyum bikarbonat (1.5 g, 6.8 mmol) parçası eklenmiştir ve karıştırma bir gece sürdürülmüştür. Reaksiyon 2N HCl (400 mL) eklenerek söndürülmüştür ve 1 saat karıştırılmıştır. Ortaya çıkan süspansiyon düşük basınç altında filtrelenmiştir, 2N HCl

(50mL), su (8x50mL) ve hekzan (3x50mL) ile yıkanmıştır ve beyaz bir katı olarak benzil N-[(1*S*, 3*R*)-3-karbamoilsiklohekzil]karbamat, **18d,** (9.1 g, %91) sağlamak üzere vakumda kurutulmuştur.

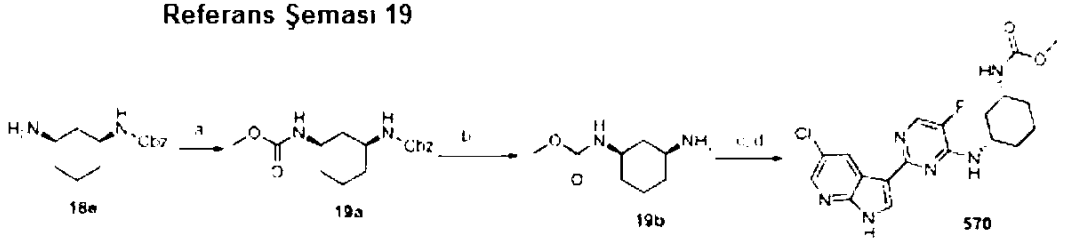
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.24 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 12.7, 1H), 2.05 - 1.78 (m, 8H), 1.54 - 0.97 (m, 5H).

Benzil N-[(1*S*, 3*R*)-3-aminosiklohekzil] karbamat (18e) oluşumu

Benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-karbamoilsiklohekzil]karbamat, **18d,** (9.1 g, 32.9 mmol) asetonitril (100 mL) ve su (100 mL) karışımı içinde süspanse edilmiştir ve bis(trifloroasetoksi)iyodobenzen (15.5 g, 36.1 mmol) ile işlenmiştir. Süspansiyon oda sıcaklığında bir gece karıştırmaya bırakılmıştır ve akabinde 1N HCl (100mL) ile söndürülmüştür. Asetonitril buharlaştırıldıktan sonra, asidik aköz solüsyonu EtOAc (2x150mL) ile yıkanmıştır. pH katı KOH eklenerek bazik olacak şekilde ayarlanmıştır ve ortaya çıkan emülsiyon EtOAc (3x200 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik katmanlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve ürünü **18e** (6.2 g, %75 verim) *vakum ile konsantre edilmiştir* .

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.45 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.72 - 2.97 (m, 1H), 2.14 *(d, J* =11.90 Hz, 1H), 1.87 - 2.02 (m, 1H), 1.73 - 1.87 (m, 2H), 1.21 - 1.46 (m, 1H), 0.89 - 1.18 (m, 3H).

Referans Şeması 19



(a) MeOCOCl, Et_3N, THF (b) H_2, Pd/C, EtOH (c) 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, THF,130°C, mikrodalga (d) LiOH, 130°C, mikrodalga.

Metil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-benziloksikarbonil-aminosiklohekzil]karbamat (19a) oluşumu

Benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-aminosiklohekzil]karbamat, **18e,** (0.99 g, 3.99 mmol) THF (20 mL) içinde çözülmüştür ve metil kloroformat (0.62 mL, 7.97 mmol), akabinde trietilamin (1.67 mL, 11.96 mmol) ile işlenmiştir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı 1:3 CH_2Cl_2:EtOAc (130 mL) karışımı içinde seyreltilmiştir ve 1N HCl (50 mL) ve 2N Na_2CO_3 (50 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve beyaz bir katı olarak istenen ürünü vermek üzere, **19a** (1.09g, %89 verim) vermek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.37 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.26 - 4.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.34 - 3.54 (m, 2H), 2.24 (d, J =11.71 Hz, 1H), 1.82 - 2.03 (m, 2H), 1.72 (dt, J =3.14, 13.93 Hz, 1H), 1.23 - 1.44 (m, 1H), 0.79 - 1.02 (m, 3H).

Metil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-aminosiklohekzil]karbamat (19b) oluşumu

Metil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-benziloksikarbonilaminosiklohekzil]karbamat, 19a, (1.09 g, 3.56 mmol) etanol (100 mL) içinde çözülmüştür ve %10 Pd/C (0.38 g, 0.36 mmol) ile işlenmiştir. Balon kapatılmıştır, gazdan arındırılmıştır ve hidrojen balonu ile donatılmıştır ve bir gece karıştırılmaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı nitrojen altında filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak ürünü, **19b** vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.31 - 3.56 (m, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.81 (t, J =10.67 Hz, 1H), 2.03 - 2.20 (m, 1H), 1.71 - 2.01 (m, 3H), 1.27 - 1.49 (m, 1H), 0.92 - 1.14 (m, 3H).

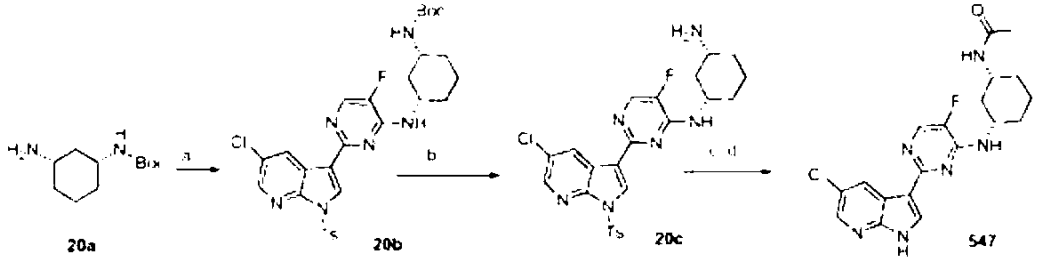
metil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino] siklohekzil] karbamat (570) oluşumu

5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsülfonil)-pirolo[2,3-b]piridin, **19b,** (2.04 g, 4.39 mmol) ve metil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-amino-siklohekzil]karbamat (0.60 g, 3.14 mmol) THF (16 mL) içinde süspanse edilmiştir ve mikrodalgada 130°C'ye 20 dakika ısıtılmıştır. Lityum hidroksit (15.67 mL 1M solüsyonu, 15.67 mmol) eklenmiştir ve ortaya çıkan karışım mikrodalgada 20 dakika 130°C'de ısıtılmıştır. Ortaya çıkan solüsyon su (150 mL) ve etil asetat (200 mL) ile seyreltilmiştir ve katmanlar ayrılmıştır. Aköz katman EtOAc (100 mL) ile ekstrakte edilmiştir ve organik

katmanlar kombine edilmiştir, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham ürün silika jel kromatografisi (%40-100 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır akabinde beyazımsı bir katı olarak bileşiğin hidrokloridini **570** sağlamak üzere dioksan içinde 4N HCl içeren saf fraksiyonlar ile işlenmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (d, *J* =2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, *J* =4.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.71 - 3.52 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (d, *J* =10.5 Hz, 1H), 2.18 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.57 (s, 1H) ve 1.43 - 1.15 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 2.0 (M+1) 419.4 (M-1) 417.3.

Referans Şeması 20



(a) 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, THF (b) CH_2Cl_2, trifloroasetik asit (c) asetil klorid, Et_3N, THF (d) LiOH, 130°C, mikrodalga.

tert-bütil _N_-[(1_R_, 3_S_)-3-[[2-[5-kloro-1-(_p_-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamat (20b) oluşumu

tert-Bütil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-aminosiklohekzil]karbamat, **20a,** (0.15 g, 0.70 mmol) ve 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, **1a,** (0.49 g, 1.05 mmol) THF (30 mL) içinde çözülmüştür ve oda sıcaklığında bir gece karıştırılmaya bırakılmıştır. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı *tert*-bütil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamat **(20b)** (330 mg, %38) sağlamak üzere iki aşamalı silika jel kromatografisi - ilk olarak (%0-%10 MeOH/CH_2Cl_2) ile ve ikinci olarak (%10-%50 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (t, *J* =3.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.02 (d, *J* = 7.1 Hz,

1H), 4.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (d, *J*= 12.8 Hz, 1H), 2.11 (d, *J*= 11.9 Hz, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 9H) ve 1.28 - 1.11 (m, 3H) ppm.

(1*R*,3*S*)-*N*1-[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin (20c) oluşumu

tert-Bütil *N*-[(1*S,* 3*R*)-3-[[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamat, **20b,**(0.33 g, 0.53 mmol) CH_2Cl_2 (10 mL) içinde çözülmüştür ve trifloroasetik asit (2 mL) ile işlenmiştir. 2 saat karıştırıldıktan sonra, solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve ortaya çıkan kalıntı (1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin, **20c,**(0.25 g, 0.43 mmol, %81) serbest baz sağlamak üzere polimer destekli karbonat kolonundan geçirilmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (dd, *J* = 2.4, 6.3 Hz, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 3H), 7.29 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 3H), 1.63 - 1.50 (m, 1H) ve 1.40 - 1.17 (m, 3H) ppm.

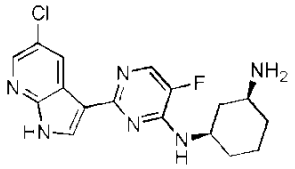
***N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil] asetamid (547) oluşumu**

(1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin, **20c,** (0.050 g, 0.097 mmol) THF (1.0 mL) içinde çözülmüştür ve trietilamin (0.041 mL, 0.290 mmol) ve asetil klorid (0.013 mL, 0.190 mmol) ile işlenmiştir. Bir gece karıştırıldıktan sonra, solvent buharlaştırılmıştır ve kalıntı THF (1.0 mL) içine alınmıştır ve 1M LiOH (1.0 mL, 1.0 mmol) ile işlenmiştir. Reaksiyon karışımı mikrodalgada 130°C'ye 10 dakika ısıtılmıştır. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı %0.1 TFA ile %5-%70 H_2O/asetonitril kullanılarak HPLC ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılmış fraksiyonlar MeOH içinde çözülen ürünün TFA tuzunu sağlamak üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve ürünün serbest bazını **547** sağlamak üzere polimer bağlı karbonat kartuşundan geçirilmiştir.

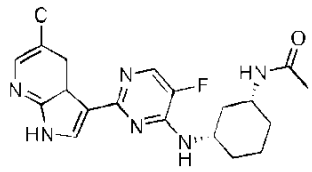
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, *J* =4.1,

1H), 4.23 (t, *J* =11.4, 1H), 3.90 (t, *J* =11.4, 1H), 2.35 (d, *J* =11.6, 1H), 2.20 (d, *J* = 12.5, 1H), 2.00 (d, *J* =15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, *J* = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 -1.06 (m, 3H) ppm LCMS RT = 2.1 (M+1) 403.2.

Aşağıdaki bileşikler, Şema 19 ve Şema 20'de açıklananlara benzer yöntemler ile hazırlanabilir:



542



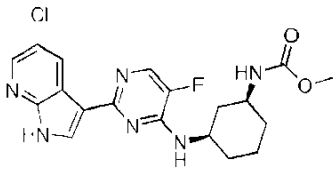
576

(1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin (542)

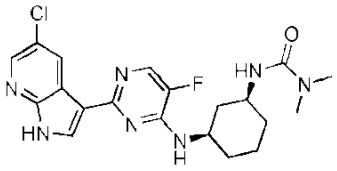
LCMS RT = 1.4 (M+1) 361.4.

***N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]asetamid (576)**

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, *J* =4.1, 1H), 4.23 (t, *J* =11.4, 1H), 3.90 (t, *J* = 11.4, 1H), 2.35 (d, *J* = 11.6, 1H), 2.20 (d, *J* = 12.5, 1H), 2.00 (d, *J* = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, *J* = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 -1.06 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1.8 (M+1) 403 (M-1) 401.4.



548



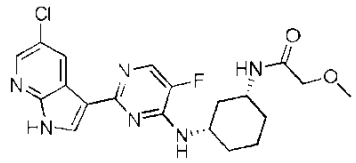
549

Metil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamat(548).

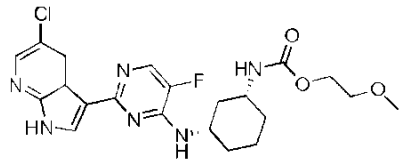
LCMS RT = 2.8 (M+1) 419.5.

3-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-1,1-dimetil-üre(549).

LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.5.



591



592

***N*-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-2-metoksi-asetamid (591)**

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 *(d, J* = 11.6 Hz, 1H), 2.21 *(d, J* = 12.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H) ve 1.54 - 1.28 (m, 3H) ppm.

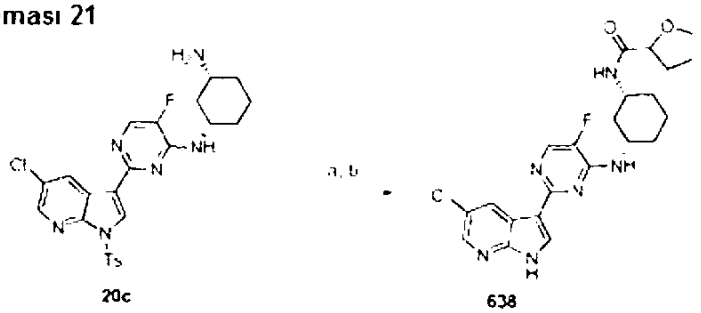
LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.4.

2-metoksietil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamat (592)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* =3.97 Hz, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.49 - 3.74 (m, 3H), 3.3 (s, 3H) 2.38 (d, *J* =9.06 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* =13.41 Hz, 1H), 1.84-2.11 (m, 2H), 1.51 - 1.78 (m, 1H), 1.12-1.47 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.5 (M+1) 463.4.

Referans Şeması 21



(a) tetrahidrofuran-2-karboksilik asit, EDC, HOBt, DIPEA, CH_2Cl_2, rt (b) LiOH, 130°C, mikrodalga

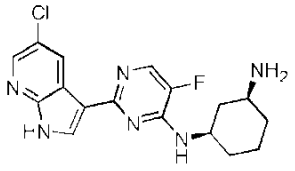
_N_-[(1_R_, 3_S_)-3-[[2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il] amino] siklohekzil] tetrahidrofuran-2-karboksamid hidroklorid (638) oluşumu .

CH_2Cl_2 (3mL) içindeki (*1*S, 3*R*)-*N*1-[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin, **20c,** (60 mg, 0.12 mmol) solüsyonuna tetrahidrofuran-2-karboksilik asit (20.3mg, 0.17 mmol), EDC (26.8 mg, 0.14 mmol), HOBt (17.8mg, 0.12 mmol) ve DIPEA (60.2mg, 0.47 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı THF (4mL) içinde çözülmüştür ve 1M aköz lityum hidroksit (3.0 mL, 3.0 mmol) ile işlenmiştir. Reaksiyon karışımı mikrodalgada 130°C'ye 20 dakika ısıtılmıştır. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı 15 dakika boyunca 6mM HCl ile %5-70 MeOH//H_2O kullanılarak HPLC ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılmış fraksiyonlar *N*-[(1*R*, 3S)-3-[[2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]tetrahidrofuran-2-karboksamid, **638** hidrokloridini sağlamak üzere konsantre edilmiştir.

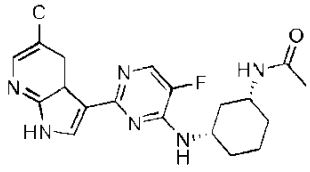
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.55 (d, *J*= 1.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 2H), 4.28 *(d, J* = 6.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 5H) ve 1.75 - 1.41 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 3.77 (M+1) 459.37, (M-1) 457.35.

Aşağıdaki bileşikler Şema 19, Şema 20 ve Şema 21'de açıklananlara benzer yöntemler ile hazırlanabilir:



542



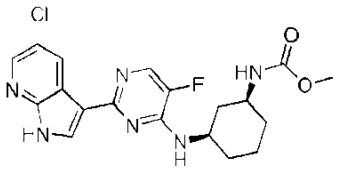
576

(1R, ***3S)-N1-[2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin (542)***

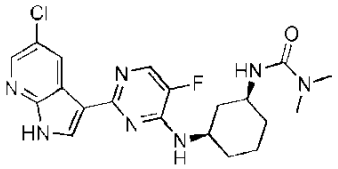
LCMS RT = 1.4 (M+1) 361.4.

N-[(1R, ***3S)-3-[[2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]asetamid (576)***

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, *J* =4.1, 1H), 4.23 (t, *J* =11.4, 1H), 3.90 (t, *J* = 11.4, 1H), 2.35 (d, *J* = 11.6, 1H), 2.20 (d, *J* = 12.5, 1H), 2.00 (d, *J* = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, *J* = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 -1.06 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1.8 (M+1) 403 (M-1) 401.4.



548



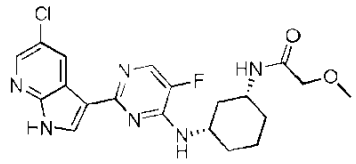
549

Metil *N*-[(1*S*, ***3R*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamat (548).**

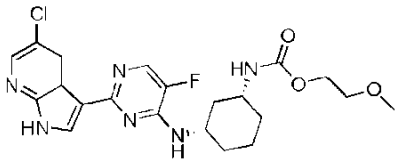
LCMS RT = 2.8 (M+1) 419.5.

3-[(1*S*, ***3R*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-1,1-dimetil-üre (549).**

LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.5.



591



592

***N*-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-2-metoksi-asetamid (591)**

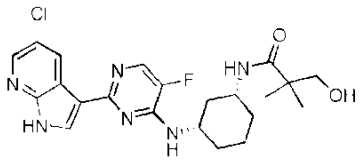
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 *(d, J* = 11.6 Hz, 1H), 2.21 *(d, J* = 12.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H) ve 1.54 - 1.28 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.4.

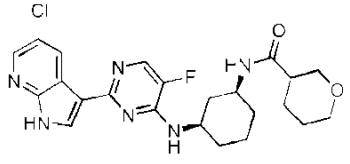
2-metoksietil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamat (592)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* =3.97 Hz, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.49 - 3.74 (m, 3H), 3.3 (s, 3H) 2.38 (d, *J* =9.06 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 13.41 Hz, 1H), 1.84-2.11 (m, 2H), 1.51 - 1.78 (m, 1H), 1.12-1.47 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.5 (M+1) 463.4.



650



633

N-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-hidroksi-2,2-dimetil-propanamid hidroklorid (650)

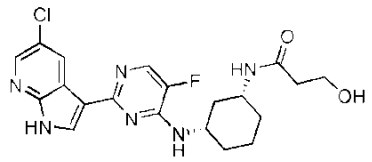
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.34 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.18 *(d, J*= 11.4 Hz, 1H), 2.01 *(d, J*= 11.3 Hz, 2H), 1.73 - 1.37 (m, 4H) ve 1.15 (s, 6H) ppm.

LCMS RT = 3.79 (M+1) 461.38, (M-1) 459.4.

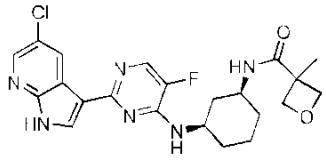
***N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]tetrahidropiran-3-karboksamid hidroklorid (633)**

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.64 *(d, J*= 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 *(d, J*= 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.54 - 3.30 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.20 *(d, J* = 11.6 Hz, 1H), 2.01 *(d, J* = 11.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 4H) ve 1.59 - 1.26 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.25 (M+1) 473.42, (M-1) 471.1.



634



635

***N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-hidroksi-propanamid hidroklorid (634)**

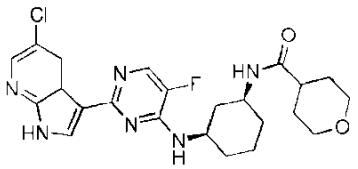
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.61 *(d, J*= 2.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 *(d, J*= 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.20 *(d, J* =11.5 Hz, 1H), 2.03 *(d, J* = 11.0 Hz, 2H) ve 1.76 - 1.29 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 3.47 (M+1) 433.21, (M-1) 431.3.

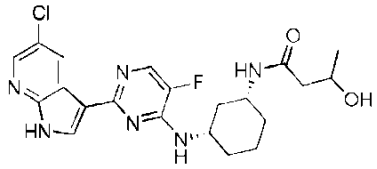
***N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-metil-oksetan-3-karboksamid hidroklorid (635)**

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 4.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3 .77 - 3.62 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.18 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.25 (m, 4H) ve 1.59 (s, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.12 (M+1) 459.38, (M-1) 457.4.



636



640

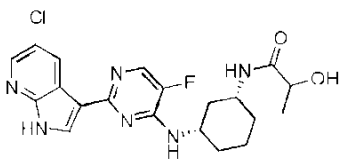
_N_-[(1_R_, 3_S_)-3-[[2-(5-kloro-1_H_-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]tetrahidropiran-4-karboksamid hidroklorid (636)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.29 *(d, J*= 5.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.21 *(d, J*= 12.4 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H) ve 1.83 - 1.23 (m, 8H) ppm. LCMS RT = 3.12 (M+1) 473.4, (M-1) 471.4.

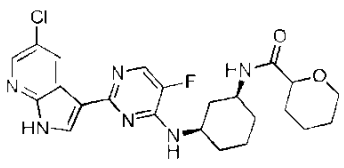
_N_-[(1_R_, 3_S_)-3-[[2-(5-kloro-1_H_-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-hidroksi-butanamid hidroklorid (640)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.69 *(d, J*= 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 *(d, J*= 2.2 Hz, 1H), 8.29 *(d, J* = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.19 (m, 4H), 2.03 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 3H) ve 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.37 (M+1) 447.41, (M-1) 445.1.



642



651

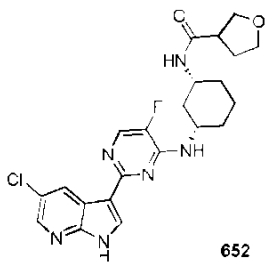
***N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-2-hidroksi-propanamid hidroklorid (642)**

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.23 *(d, J*= 10.6 Hz, 1H), 2.04 *(d, J*= 11.0 Hz, 2H) ve 1.77 - 1.36 (m, 7H) ppm.

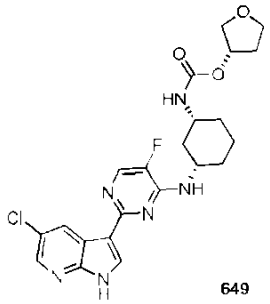
LCMS RT = 3.52 (M+1) 433.58, (M-1) 431.3.

***N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]tetrahidropiran-2-karboksamid hidroklorid (651)**

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.56 - 8.51 (m, 2H), 8.33 - 8.29 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.5, 23.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.55 (t, *J*= 8.9 Hz, 1H), 2.35 *(d, J*= 11.1 Hz, 1H), 2.19 *(d, J*= 11.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 4H) ve 1.73 - 1.37 (m, 8H) ppm. LCMS RT = 4.1 (M+1) 473.41, (M-1) 471.4.



652



649

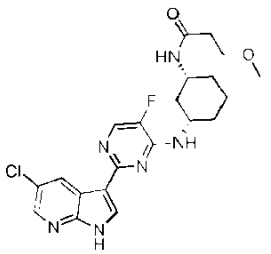
***N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]tetrahidrofuran-3-karboksamid hidroklorid (652)**

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.72 *(d, J*= 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 *(d, J*= 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.42 *(d, J* = 7.5 Hz, 1H), 2.25 *(d, J* = 12.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 4H) ve 1.79 - 1.35 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 3.9 (M+1) 459.41, (M-1) 457.4.

(*S*)-tetrahidrofuran-3-il (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzilkarbamat (649)

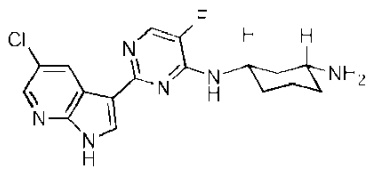
LCMS RT = 3.3 (M+1) 475.37, (M-1) 473.35.



611

***N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzil)-3-metoksipropanamid (611)**

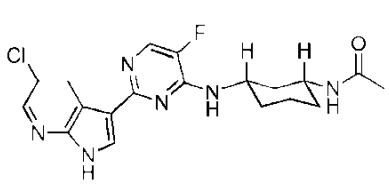
LCMS RT = 2.0 (M+1) 447.4, (M-1) 445.4.



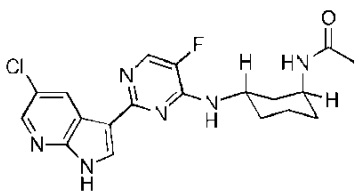
540

***N*-[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-cis-1,3-diamin (540)**

LCMS RT = 1.4 (M+1) 361.5.



452



457

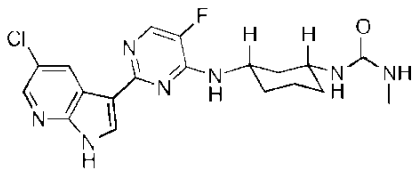
***N*-[*cis*-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il]amino]siklohekzil]asetamid (452)**

(cis/trans 1,3diamino siklohekzandan hazırlanmıştır; trans diastereomerden HPLC ile ayrılmıştır)

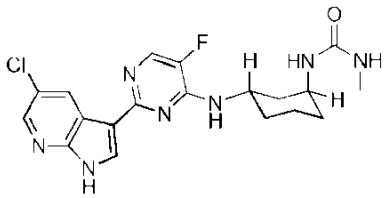
LCMS RT = 1.3 (M+1) 403.1 (M-1) 401.1.

***N*-[*trans*-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]asetamid asetamid (457)(cis diastereomerden HPLC ile ayrılmıştır)**

LCMS RT = 1.6 (M+1) 403.2 (M-1) 401.1.



455



458

1-[*cis*-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-metil-üre (455)

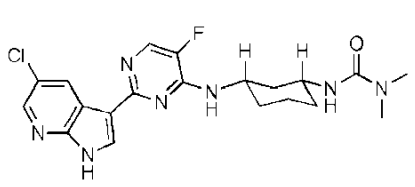
(cis/trans 1,3diamino siklohekzandan hazırlanmıştır; trans diastereomerden HPLC ile ayrılmıştır)

LCMS RT = 1.7 (M+1) 416.2.

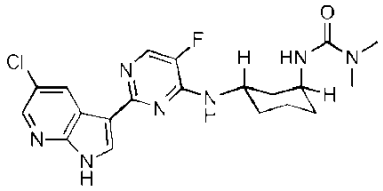
1-[*trans*-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-3-metil-üre (458)

(cis/trans 1,3-diamino siklohekzandan hazırlanmıştır; cis diastereomerden HPLC ile ayrılmıştır)

LCMS RT = 0.8 (M+1) 418.2 (M-1) 416.1.



456



459

3-[*cis*-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-1,1-dimetil-üre (456)

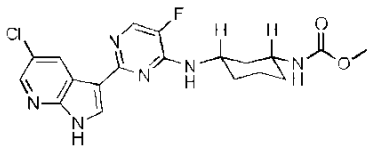
(cis/trans 1,3diamino siklohekzandan ayrılmıştır; trans diastereomerden HPLC ile ayrılmıştır)

LCMS RT = 1.5 (M+1) 432.2 (M-1) 430.2.

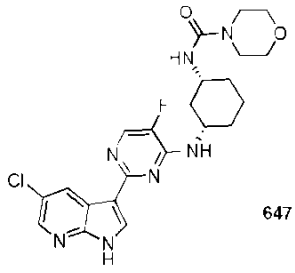
3-[*trans*-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-1,1-dimetil-üre (459)

(cis/trans I,3diamino siklohekzandan hazırlanmıştır; cis diastereomerden HPLC ile ayrılmıştır)

LCMS RT = 1.5 (M+1) 432.2 (M-1) 430.2.



514
(+/-)



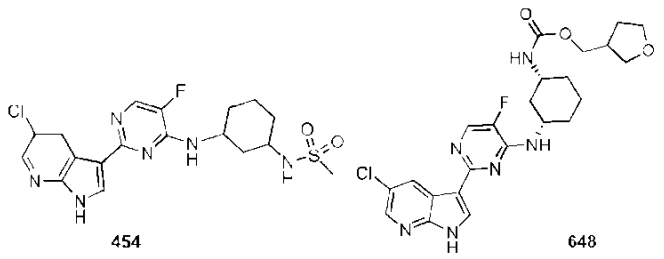
647

Metil-*cis*-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzilkarbamat (514) - (rasemik cis karışımı - cis-1,3-diaminosiklohekzandan hazırlanmıştır)

LCMS RT = 1.3 (M+1) 418.8.

***N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzil)morfolin-4-karboksamid (647)**

LCMS RT = 3.6 (M+1) 474.4 (M-1) 472.5.



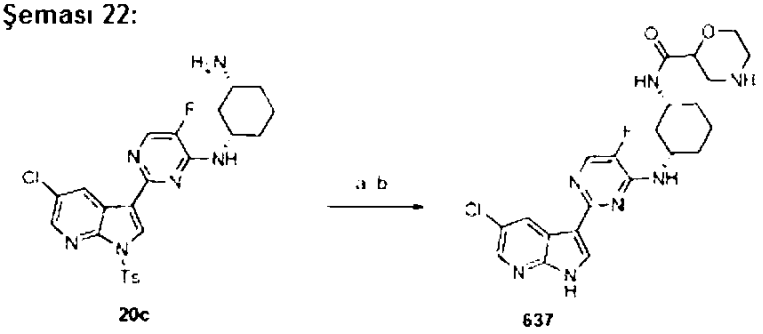
***N*-[3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]metansülfonamid (454)**

LCMS RT = 1.6 (M+1) 439.1 (M-1) 437.1.

(tetrahidrofuran-3-il)metil (1*R*,3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzilkarbamat (648)

LCMS RT = 3.7 (M+1) 489.38, (M-1) 487.49.

Referans Şeması 22:



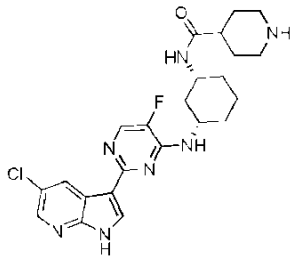
(a) 4-tert-bütoksikarbonilmorfolin-2-karboksilik asit, EDC, HOBt, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2, rt (b) CH_2Cl_2, TFA (c) LiOH, 130°C, mikrodalga

***N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]morfolin-2-karboksamid bishidroklorid (637) oluşumu**

CH_2Cl_2 (3 mL) içindeki (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin (0.06 g, 0.12 mmol) solüsyonuna4-*tert*-bütoksikarbonilmorfolin-2-karboksilik asit (40.4 mg, 0.17 mmol), EDC (0.03 g, 0.14 mmol), HOBt (0.02 g, 0.12 mmol) ve $^{i}Pr_2NEt$ (0.06 g, 0.47 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı CH_2Cl_2 (2 mL) ve TFA (2 mL) içinde çözülmüştür ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmaya bırakılmıştır. Ortaya çıkan solüsyon vakum ile konsantre edilmiştir, THF (4mL) içinde çözülmüştür ve 1N aköz lityum hidroksit (3.0 mL, 3.0 mmol) ile işlenmiştir. Reaksiyon karışımı mikrodalgada 130°C'ye 20 dakika ısıtılmıştır. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı 15 dakika boyunca 6mM HCl ile %5-70 MeOH/H_2O kullanılarak HPLC ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılmış fraksiyonlar bis-hidroklorid of *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]morfolin-2-karboksamidi sağlamak üzere konsantre edilmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.21 (d, *J*= 12.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.58 (d, *J*= 12.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.37 *(d, J* = 8.1 Hz, 1H), 2.23 *(d, J* = 11.1 Hz, 1H), 2.05 *(d, J* = 9.7 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H) ve 1.59 - 1.44 (m, 2H) ppm; LCMS RT = 2.4 (M+1) 474.43, (M-1)472.4.

637 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda açıklanmaktadır:



639

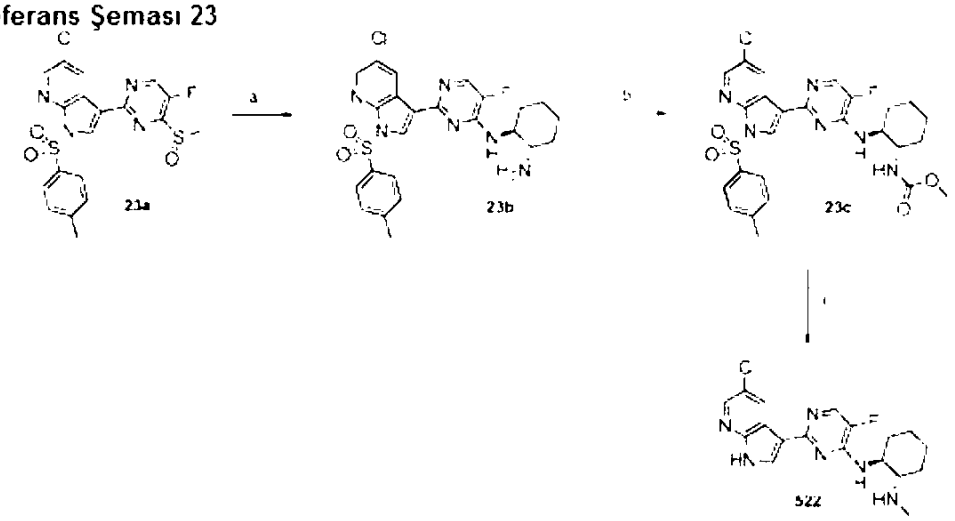
***N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]piperidin-4-karboksamid bishidroklorid (639)**

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.43 *(d, J* = 10.3 Hz, 2H), 3.03 (t, *J*

= 10.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.38 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 6H) ve 1.74 - 1.30 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 2.4 (M+1) 472.46, (M-1) 470.4.

Referans Şeması 23



(a) (1*S*, 2*S*)-siklohekzan-1,2-diamin, THF, 120°C mikrodalga (b) metil-kloroformat, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2 (c) $LiAlH_4$, THF.

(1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)siklohekzan-1,2-diamin (23b) oluşumu

THF (4 mL) içindeki 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, **23a,** (0.50 g, 1.08 mmol) solüsyonu (1*S*,2*S*)-siklohekzan-1,2-diamin (0.27 g, 2.37 mmol) ve $^{i}Pr_2NEt$ (2.15 mmol) ile 120°C'de 10 dakika işlenmiştir. Karışım *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı beyaz bir katı olarak istenen ara ürünü (410 mg) sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-20 MeOH-CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 2.2 (M+1) 515.5.

Metil (1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-ilamino)siklohekzilkarbamat (23c) oluşumu

Diklorometan (4 mL) içindeki oda sıcaklığında (*1S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)siklohekzan-1,2-diamin, **23b,** (0.18 g, 0.35 mmol) karışımına $^{i}Pr_2NEt$ (0.12 mL, 0.70 mmol) akabinde metil kloroformat (0.03 mL, 0.37 mmol) eklenmiştir. 35 dakika sonra, karışım EtOAc ile seyreltilmiştir, sırasıyla aköz doymuş NH_4Cl ve aköz doymuş $NaHCO_3$ ve tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve bir sonraki reaksiyonda kullanılmaya yönelik yeterince saf ham ürün sağlamak üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

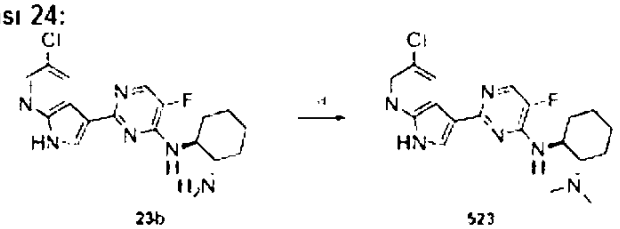
LCMS RT = 4.1 (M+1) 573.4.

(1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)-N2-metilsiklohekzan-1,2-diamin (522) oluşumu

THF (3 mL) içindeki karıştırılmış metil (1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzilkarbamat, **23c,** (0.09 g, 0.16 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında $LiAlH_4$ (0.06 g, 1.66 mmol) eklenmiştir ve karışım oda sıcaklığında 2 saat daha karıştırılmıştır. Reaksiyon 0.06 mL KOH (%5 aköz) akabinde su (3 x 0.06 mL) ile söndürülmüştür. Akabinde, ek Et_2O (6 mL) eklenmiştir ve karıştırma 20 dakika sürdürülmüştür. Süt beyazı süspansiyon filtrelenmiştir ve EtOAc ile durulanmıştır ve kek ek EtOAc ile durulanmıştır. Kombine organik fazlar *vakum ile konsantre edilmiştir* ve HCl (dioksan içinde 4N) ile işlem yoluyla HCl tuzuna dönüştürülen serbest baz olarak istenen ürünü sağlamak üzere preparatif HPLC akabinde preparatif TLC ile saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 1.7 (M+1) 375.5.

Referans şeması 24:



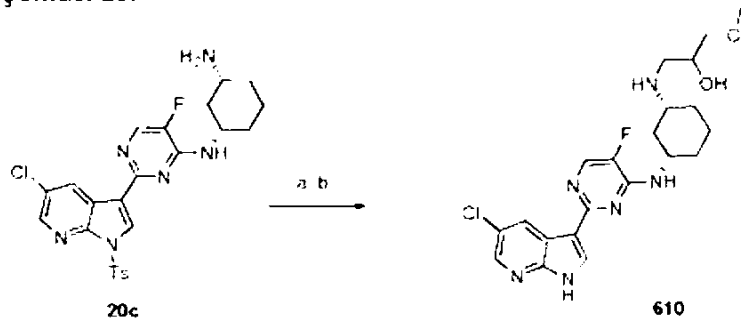
(a) $NaCNBH_3$, $(CH_2O)_n$, HOAc, CH_3CN

(1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)-*N*2, *N*2-dimetilsiklohekzan-1,2-diamin (523) oluşumu

Asetonitril (1.6 mL) içindeki (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)siklohekzan-1,2-diamin, 23b, (0.08 g, 0.22 mmol) karışımına oda sıcaklığında formaldehit (0.09 mL %37 w/v, 1.11 mmol) akabinde $NaCNBH_3$(0.04 g, 0.56 mmol) eklenmiştir. Jelatinli bir karışım oluşmuştur ve 4 dakika sonra karışım yeniden sıvı haline gelmiştir. 4 saat sonra, reaksiyon 5 mL 2N NaOH ile söndürülmüştür ve karışım bir gece karıştırılmıştır. Karışım EtOAc ile seyreltilmiştir ve tüm katı çözülene kadar karıştırılmıştır. Katman birkaç kez EtOAc ile ekstrakte edilmiştir, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Silika jel kromatografisi (%0-15 MeOH-CH_2Cl_2) akabinde preparatif HPLC HCl (dioksan içinde 4N) ile uygun HCl tuzuna dönüştürülen istenen ürünü sağlamıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.65 *(d, J*= 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H) ve 1.75 - 1.48 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 1.7 (M+1) 389.5.

Referans Şeması 25:



(a) 2-(metoksimetil)oksiran, metanol, 130°C, mikrodalga (b) LiOH, 130°C, mikrodalga

1-[[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]amino]-3-metoksi-propan-2-ol (610) oluşumu

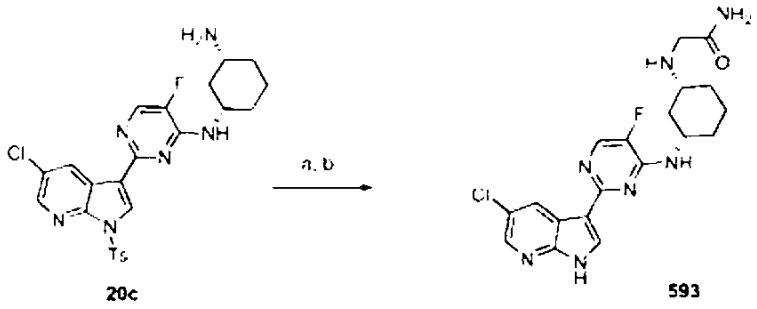
Metanol (2 mL) içindeki (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin, **20c,** (50 mg, 0.09 mmol) solüsyonuna 2-

(metoksimetil)oksiran (9.4 mg, 0.11 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı mikrodalgada 140°C'ye 10 dakika ısıtılmıştır, 1M aköz LiOH (1.0 mL, 1.0 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı mikrodalgada 130°C'ye 10 dakika ısıtılmıştır.

Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı 15 dakika boyunca %0.1 TFA ile %5-70 $CH_3CN//H_2O$ kullanılarak HPLC ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılmış fraksiyonlar konsantre edilmiştir, MeOH içinde yeniden çözülmüştür ve istenen ürünün 1-[[(1R,3S)-3-[[2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]amino]-3-metoksi-propan-2-ol, **610** serbest bazını sağlamak üzere karbonat-PS kolonundan geçirilmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.85 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 *(d, J*= 4.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 3.9, 8.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.44 *(d, J*= 10.9 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H) ve 1.42 - 1.17 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1.52 (M+1) 449.42.

Referans Şeması 26



(a) 2-bromoasetamid, Na_2CO_3, DMF, rt (b) LiOH, 130°C, mikrodalga.

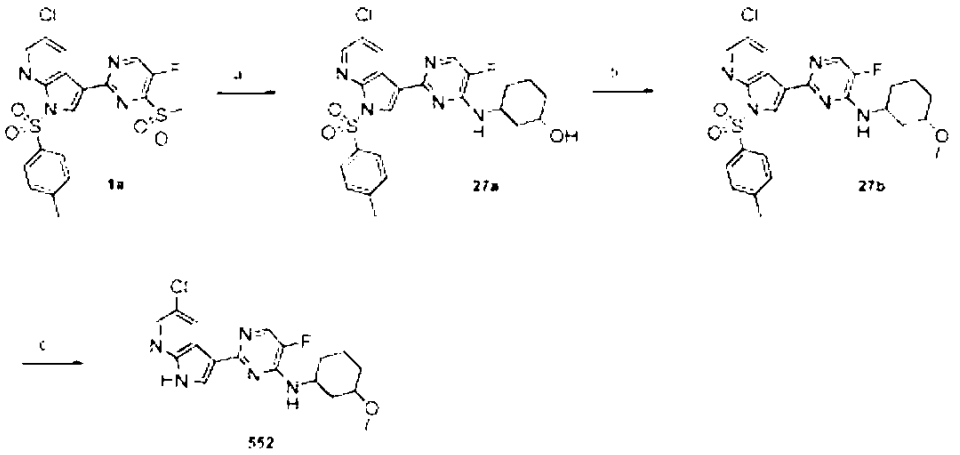
2-[[1*R*, 3*S*)-3-[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il]amino]siklohekzilamino]-asetamid (593) oluşumu

DMF (2 mL) içindeki (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin, **20c,** (0.050 g, 0.100 mmol) solüsyonuna 2-bromoasetamid (0.015 g, 0.100 mmol) ve Na_2CO_3(0.021 g, 0.190 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, 1M aköz lityum hidroksit (2.0 mL, 2.0 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı mikrodalgada 130°C'ye 10 dakika

ısıtılmıştır. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı 15 dakika boyunca %0.1 TFA ile %5-70 $CH_3CN//H_2O$ kullanılarak HPLC ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılmış fraksiyonlar konsantre edilmiştir, MeOH içinde yeniden çözülmüştür ve istenen ürünün 2-[[1R,3S)-3-[2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il]amino]siklohekzilamino]-asetamid, **593** serbest bazını sağlamak üzere karbonat-PS kolonunda geçirilmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.85 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 *(d, J* = 4.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.40 *(d, J* = 10.2 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* =8.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H) ve 1.44 - 1.12 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1.47 (M+1) 418.21.

Referans Şeması 27



a) 3-Aminosiklohekzanol, ^{i}Pr$_2$NEt, THF, MW 130°C; b) Ag_2O, $CaSO_4$, CH_3I, r.t.; c) sodyum metoksit, THF.

(*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanol (27a) oluşumu.

THF içindeki 5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfonil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin, **1a**, (1.09g, 2.34 mmol) ve 3-aminosiklohekzanol (0.32 g, 2.82 mmol) solüsyonuna DIEA (0.60 g, 4.69 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 130°C'de mikrodalgada 10 dakika ısıtılmıştır. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve ortaya çıkan kalıntı 550 mg istenen ürünü, **27a** vermek üzere silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 *(d, J*= 12.3 Hz, 1H), 2.0 - 1.95 (m, 2H), 1.70-1.45 (m 4H).

2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1S)-3-metoksisiklohekzil)pirimidin-4-amin (27b) oluşumu.

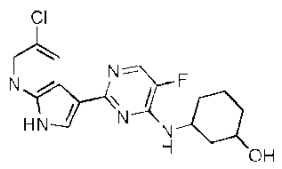
Metil iyodid (0.20 g, 0.41 mmol) ve 3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-siklohekzanol, **27a,** (0.47 g, 2.04 mmol) süspansiyona gümüş oksit (0.578 g, 4.07 mmol) ve kalsiyum sülfat (0.28 g, 2.04 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18h karıştırılmıştır. Karışım selittten filtrelenmiştir ve ortaya çıkan filtrat *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan ham karışım 120 mg istenen ürünü, **27b** vermek üzere silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.4 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 3H), 7.30 *(d, J*= 8.7 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.25 (dd, *J*= 3.4, 9.7 Hz, 1H), 2.00-1.84 (m 3H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 1H).

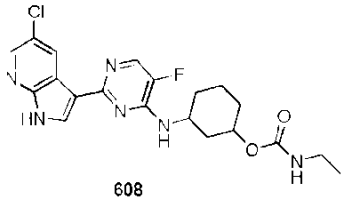
2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-N-((1S)-3-metoksisiklohekzil)pirimidin-4-amin (552) oluşumu.

THF içindeki 2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-*N*-(3-metoksisiklohekzil)pirimidin-4-amin, **27b,** (0.08 g, 0.15 mmol) solüsyonuna birkaç damla NaOMe eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 20 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına etil asetat ve tuzlu su eklenmiştir. Organik faz ayrılmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Kalıntı CH_3CN/H_2O içinde çözülmüştür ve karışım 23 mg istenen ürünü, **552** vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.25(d, *J*= 5.4 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.18 *(d, J*= 11.4 Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.65-1.4 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 1H); LCMS RT = 2.22 dakika (M+1) 376.23



524



608

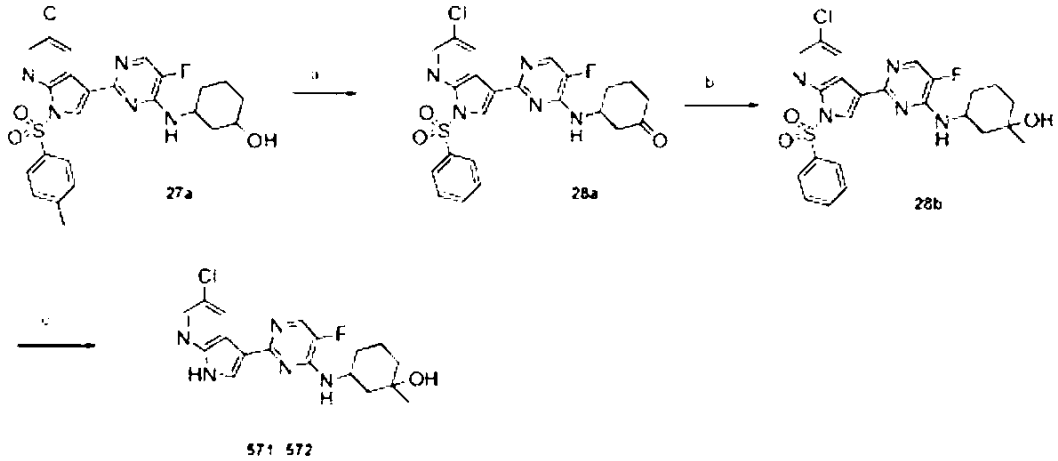
(3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanol (524).

LCMS RT = 2.0 (M+1) 362.48.

3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzil etilkarbamat (608).

LCMS RT = 2.9 (M+1) 433.4.

Referans Şeması 28



571 572

a) Dess-Martin periodinan, CH_2Cl_2; b) CH_3MgBr, THF; c) sodyum metoksit, THF.

3-(2-(5-kloro-1-(fenilsülfonil)-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanon(28a) oluşumu.

20 ml CH_2Cl_2 içinde 3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzanol, 27a, (0.54 g. 1.05 mmol) solüsyonuna Dess-Martin periodinan (0.62 g, 1.47 mmol) eklenmiştir. Süspansiyon oda sıcaklığında 6 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı selitten filtrelenmiştir ve filtrat *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı 430mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%45 etil asetat/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300MHz, CDCl3) δ 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42(s1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 2.99 (d, *J*= 5.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.85 (dd, *J*= 4.7, 13.9 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H).

3-(2-(5-kloro-1-(fenilsülfonil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzanol (28b) oluşumu.

THF (5 mL) içindeki soğuk (0°C) 3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzanon, 28a, (0.47 g, 0.92 mmol) solüsyonuna metilmagnezyum bromid (3.30 ml 1.4M solüsyon, 4.58 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı etil asetat ve aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu ile seyreltilmiştir. Organik faz ayrılmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ürünler DCM ve metanol ile silika kromatografisi ile saflaştırılmıştır, iki ürün ayırma olmadan %95 DCM ve %5 metanol ile ayrıştırılmıştır. İki diastereomer daha fazla saflaştırma olmadan karışım olarak alınmıştır.

LCMS (%10-90 3/5 dakika(gradyan/işlem) w/FA) istenen ürünlere yönelik iki pik göstermiştir. Pik 1: retansiyon süresi = 4.04 dakika (M + 1: 530.42); pik 2: retansiyon süresi = 4.18 dakika (M + 1: 530.45).

(3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzanol (571 ve 572) oluşumu.

THF içindeki 3-(2-(5-kloro-1-(fenilsülfonil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzanol, **28b** solüsyonuna oda sıcaklığında birkaç damla%25 sodyum metoksit eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 dakika

karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı etil asetat ve tuzlu su ile seyreltilmiştir. Organik faz ayrılmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ürün iki diastereomer vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır.

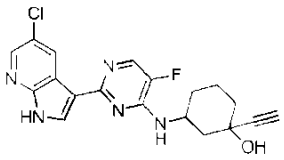
Diastereomer 1 - **571.**

^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 5.6, 9.9 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H) 2.25-1.95 (m, 3H), 1.86-1.6(m 4H), 1.40-1.3(m 2H), 1.3(s, 3H); LCMS RT 2.39 (M+1) 376.42.

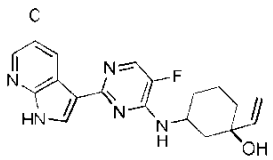
Diastereomer 2 - 572.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* =2.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.258 (dd, *J* = 5.6, 9.5 Hz, 1H), 4.6(s, 1H), 2.00-1.50 (m, 9H), 1.30 (s, 3H);

LCMS RT 1.97 (M+1) 376.41.



617, 618



627, 628

3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-etinilsiklohekzanol (617 ve 618).

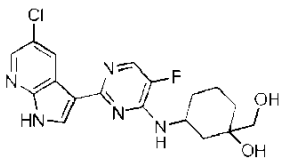
Diastereomer 1 - 617: LCMS RT = 3.6 (M+1) 386.4.

Diastereomer 2 - 618: LCMS RT = 3.2 (M+1) 386.3.

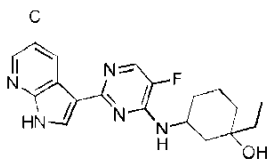
3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-vinilsiklohekzanol (627 ve 628).

Diastereomer 1 - 627: LCMS RT = 4.0 (M+1) 388.4.

Diastereomer 2 - 628: LCMS RT = 3.7 (M+1) 388.4.



646



626

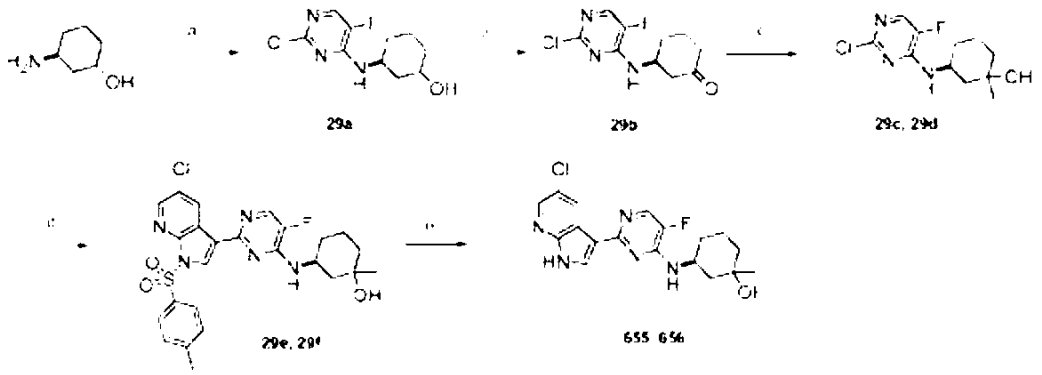
3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-(hidroksimetil)siklohekzanol (646).

LCMS RT = 3.4 (M+1) 392.4.

3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-etilsiklohekzanol (626).

LCMS RT = 4.1 (M+1) 390.4.

Referans Şeması 29



(3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino) siklohekzanol (29a) oluşumu.

Başlangıçtaki rasemik alkol, (3*S*)-3-aminosiklohekzanol, Bernardelli, P., Bladon, M., Lortiyois, E., Manage, A., Vergne, F. ve Wrigglesworth, R., Tetrahedron Asymmetry 2004, 15, 1451-1455 tarafından açıklanan prosedür takip edilerek hazırlanmıştır.

(3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino) siklohekzanol bir katı olarak istenen ürünü, **29a** veren (3*S*)-3-aminosiklohekzanol kullanılarak bileşiğe **16a** yönelik prosedüre göre hazırlanmıştır.

(*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino) siklohekzanon (29b) oluşumu.

CH_2Cl_2 (700 mL) içindeki 7.9g (32.16 mmol) (3S)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanol, **29a,** (7.90 g, 32.16 mmol) 700 ml DCM solüsyonuna Dess-

Martin reaktifi (17.73 g, 41.81 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 20 saat TLC kromatografisi reaksiyonun tamamlandığı gösterene kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı selit pedinden filtrelenmiştir ve ortaya çıkan filtrat 200 mL aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu ve 200 mL tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Ürün 7.3g istenen ürünü, **29b** (%93 verim) vermek üzere silika jel kromatografisi (50% EtOAc/hekzan)ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 4.8, 14.0 Hz, 1H), 2.51 - 2.23 (m, 4H), 2.12 - 2.02 (m, 1H); LCMS RT = 2.97 (M+1) 244.26.

(3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzanol (29c, 29d) oluşumu.

THF (100 mL) içindeki (3S)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanon (1.83 g, 7.49 mmol) solüsyonuna metilmagnezyum bromid (21.4 ml 1.4M solüsyonu, 29.96 mmol) oda sıcaklığında eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu ve EtOAc eklenmiştir. Organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır ve $MgSO_4$ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* İki leke silika jel kromatografisi (120g silika jel kolonu) ile ayrılmıştır.

Fraksiyon-1 BB (29c): ^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ δ 7.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 0.5 Hz, H), 4.47 (q, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.69 (dd, *J* = 4.2, 14.0 Hz, 2H) ve 1.56 - 1.48 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 3.43 (M+1) 260.3.

Fraksiyon-2 (29d): ^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.87 (d, J = 2.8 Hz, H), 7.28 (s, H), 4.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 2.17 (s, H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.71 (dd, J = 3.1, 5.6 Hz, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 4H) ve 1.19 - 1.05 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 3.10 (M+1) 260.29.

(3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzanol (29e, 29f) oluşumu.

Dimetoksietan (15 mL) içindeki 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (1.46g, 3.37 mmol), (3*S*)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]-1-metil-siklohekzanol, **29c**, (0.72g, 2.81 mmol) ve Na_2CO_3 (4.21 mL 2M solüsyonu, 8.433 mmol) solüsyonunun 30 dakika nitrojen ile gazı giderilmiştir. Reaksiyon karışımına paladyum tetrakis-trifenilfosfan (0.16 g, 0.14 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 130°C'de Q-tüp aparatında 45 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı 1 cm silika jel ve 2 cm selit pedi yoluyla filtrelenmiştir. Ürün istenen ürünü, **29e** (%63 verim) vermek üzere silika jel kromatografisi (hekzan/EtOAc)ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.10 *(d, J* = 8.3 Hz, 2H), 8.04 *(d, J* = 3.3 Hz, 1H), 7.29 *(d, J* = 8.1 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*= 5.7 Hz, H), 4.58 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.39 (s, H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.86 *(d, J*= 4.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 5H), 1.36 (d, J = 3.8 Hz, 3H) ve 1.30 - 1.26 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 4.62 (M+1) 530.4.

Diastereomer, **29f**, Suzuki kenetleme prosedürüne göre başlangıç materyali olarak **29d** sübstitüe eden **29e** ile aynı prosedüre göre yapılmıştır.

^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.77 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 5H) ve 1.29 - 1.15 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 4.36 (M+1) 530.3.

(3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzanol (655, 656) oluşumu.

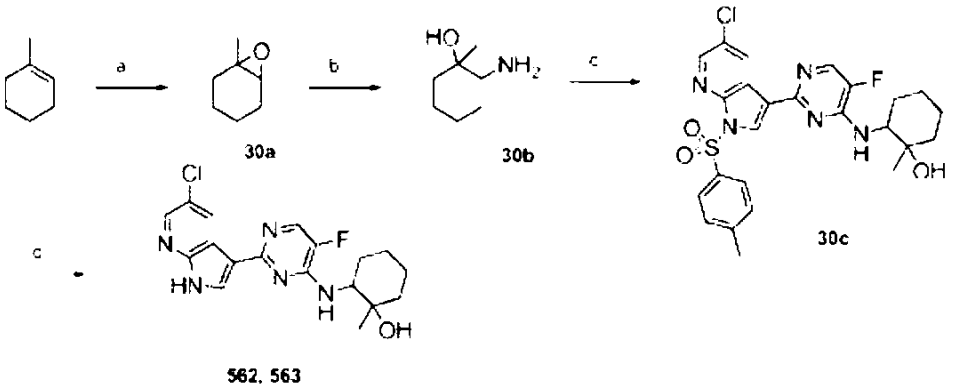
THF (200 mL) içindeki (3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-siklohekzanol, **29f,**(2.85 g, 5.38 mmol) solüsyonuna 1.5 ml %25W/W sodyum metoksit solüsyonu oda sıcaklığında eklenmiştir. Reaksiyon karışımı derhal LC/MS'ye enjekte edilmiştir. LC/MS reaksiyonun tamamlandığını

göstermiştir. Reaksiyon karışımı 200 ml EtOAc ile seyreltilmiştir ve organik faz aköz doymuş $NaHCO_3$ ile iki kez ve akabinde tuzlu su ile iki kez yıkanmıştır. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir*. Ürün 1.7 g istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (80g silika, %5 $MeOH/CH_2Cl_2$) ile saflaştırılmıştır. Ortaya çıkan ürün 70 ml THF içinde çözülmüştür, buna 1.8 ml 5M HCl/IPA eklenmiştir. Ortaya çıkan süspansiyon 1 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Solvent HCl tuzu olarak 1.7g istenen ürünü, **655** vermek üzere düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır.

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 9.54 (s, 1H), 8.86 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 6.66 (s, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.81 (dd, *J*= 4.5, 14.9 Hz, 1H) ve 1.68 - 1.57 (m, 6H) ppm; LCMS RT = 4.01 (M+1) 376.4.

Karışık gelen diastereomer, 656, aynı şekilde hazırlanmıştır.

Referans Şeması 30



(a) mCPBA, CH_2Cl_2 (b) NH4OH, su, 50°C, 72 saat (c) 5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin, $^iPr_2NEt$, DMF, 90°C, 17 saat (d) 1N LiOH, THF, mikrodalga, 120°C, 10 dakika

1-metil-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan (30a) oluşumu

CH_2Cl_2 (150 mL) içindeki soğuk (0°C) 1-metilsiklohekzen (3.0 g, 31.2 mmol) solüsyonuna mCPBA (8.4 g, 48.7 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu içinde

seyreltilmiştir ve eter ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu ile yeniden yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılan yağ olarak istenen ürünü vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir* .

2-amino-1-metilsiklohekzanol (30b) oluşumu

Su içindeki 1-metil-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan, **30a,** (1.0 g, 7.1 mmol) solüsyonuna amonyum hidroksit (6.0 mL, 154.1 mmol) eklenmiştir. Karışım 50°C'ye 48 saat ısıtılmıştır. Karışım su ile seyreltilmiştir, EtOAc ve akabinde %20 MeOH/$CHCl_3$ ile iki kez ile ekstrakte edilmiştir. Organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve amorf beyaz katı olarak istenen ürünü, **30b** sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir .

^{1}H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 2.44 (dd, *J*= 3.4, 10.8 Hz, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 4H), 1.28 - 1.01 (m, 4H) ve 0.97 (s, 3H) ppm.

2-(2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzanol (30c) oluşumu

DMF (10 mL) içindeki 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, **1a,** (0.97 g, 2.09 mmol) ve 2-amino-1-metilsiklohekzanol, **30b,** (0.40 g, 3.13 mmol) solüsyonuna ^{i}Pr_2NEt (0.73 mL, 4.17 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 90°C'de 17 saat ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve aköz doymuş NaCl solüsyonuna seyreltilmiştir. Aköz faz EtOAc ile iki kez ekstrakte edilmiştir. Organik fazlar aköz doymuş NaCl solüsyonu ile iki kez yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham kalıntı beyaz bir katı olarak istenen ürünü, **30c** vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-50 EtOAc/hekzan- CH_2Cl_2 ile yüklenen) yoluyla saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 2.4, 10.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, *J*= 4.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.78 - 1.50 (m, 6H), 1.34 (m, 2H) ve 1.15 (s, 3H).

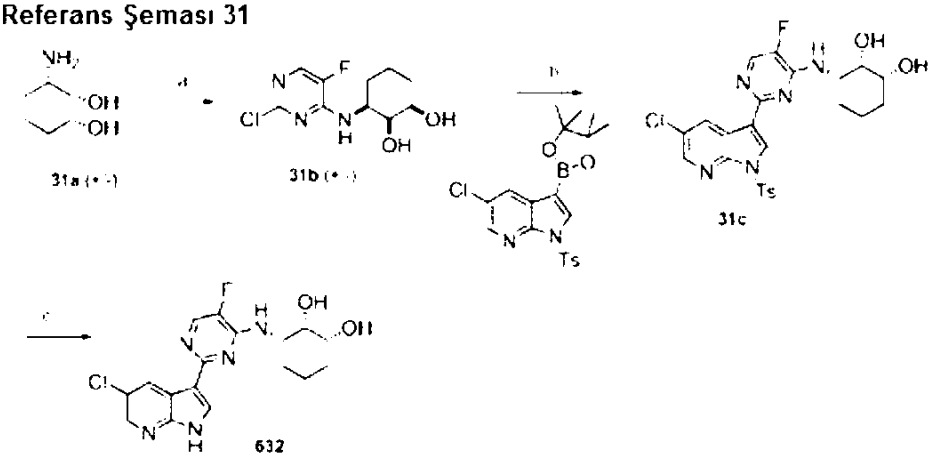
LCMS RT = 4.1 (M+1) 530.6.

2-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzanol (562 ve 563) oluşumu

THF içindeki 2-[[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-siklohekzanol, **30c,**(0.41 g, 0.77 mmol) solüsyonuna 1M LiOH solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı mikrodalgada 120°C'de 5 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı su ile seyreltilmiştir, EtOAc ile iki kez ve akabinde %10 MeOH/CH_2Cl_2 ile iki kez ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham kalıntı trans-anatiyomerlerin bir karışımı olarak beyaz bir katı vermek üzere silika jel kromatografisi (%5-20 MeOH: CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır. İki trans-enantiyomer **562** ve **563** sağlamak üzere kiral preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır.

Enantiyomer 1 - **563:** ^{1}H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ12.32 (s, 1H), 8.86 *(d, J*= 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.31 (dd, *J* =5.9, 8.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.35 (m, 8H) ve 1.17 (s, 3H); LCMS RT = 2.5 (M+1) 376.4.

Referans Şeması 31



(a) 2,4-dikloro-5-floropirimidin, asetonitril/izopropanol, reflüks 1.5 saat (b) 5-kloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3, asetonitril, 120°C mikrodalga 15 dakika, (c) TBAF, THF.

(1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-1,2-diol (31b) oluşumu.

Başlangıçtaki rasemik diol, 31a, (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-aminosiklohekzan-1,2-diol, aşağıda açıklanan prosedür takip edilerek hazırlanmıştır: Org. Bio. Chem. (2008) 6, 3751 ve 3762, Davies, *et. al.* Asetonitril (5 mL) ve izopropanol (5 mL) içindeki rasemik diol solüsyonuna 31a (0.66 g, 5.00 mmol) 2,4-dikloro-5-floro-pirimidin (0.84 g, 5.03 mmol) ve $^{i}Pr_2NEt$ (3.25 g, 4.38 mL, 25.20 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı kapatılmıştır ve 100°C'ye 90 dakika ısıtılmıştır ve akabinde kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Ham ürün beyaz bir katı olarak bileşiği **31b**(0.26 g) vermek üzere kiral HPLC ayırma vasıtasıyla da saflaştırılan bir rasemat vermek üzere silika jel kromatografisi (%40-%100 EtOAc/Hekz) yoluyla saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 7.80 (s, 1H), 4.60 (s, 6H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.15 (s, 2H), 1.50 - 1.70 (m, 5H), 1.20 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.8 (M+1) 262.0, (M-1) 260.1.

(1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-1,2-diol (31c) oluşumu.

Asetonitril (6 ml) içinde oksijeni giderilen 5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.22 g, 0.51 mmol) ve (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-1,2-diol, **31b,** (0.08 g, 0.24 mmol) solüsyonu 2M sodyum karbonat (0.45 mL 2 M solüsyonu, 0.894 mmol) ve Pd(PPh3)4 (34.5 mg, 0.030 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon kapatılmıştır ve 120°C'ye 15 dakika mikrodalgada ısıtılmıştır. Reaksiyon EtOAc ile seyreltilmiştir ve florisil yoluyla filtrelenmiştir. Solüsyon ham ürüne konsantre edilmiştir ve pembe bir katı olarak bileşiği **31c** (0.11 g) vermek üzere silika jel kromatografisi (DCM ila %20 MeOH/DCM) vasıtasıyla saflaştırılmıştır.

LCMS RT = 3.8 (M+1) 532.2, (M-1) 530.2.

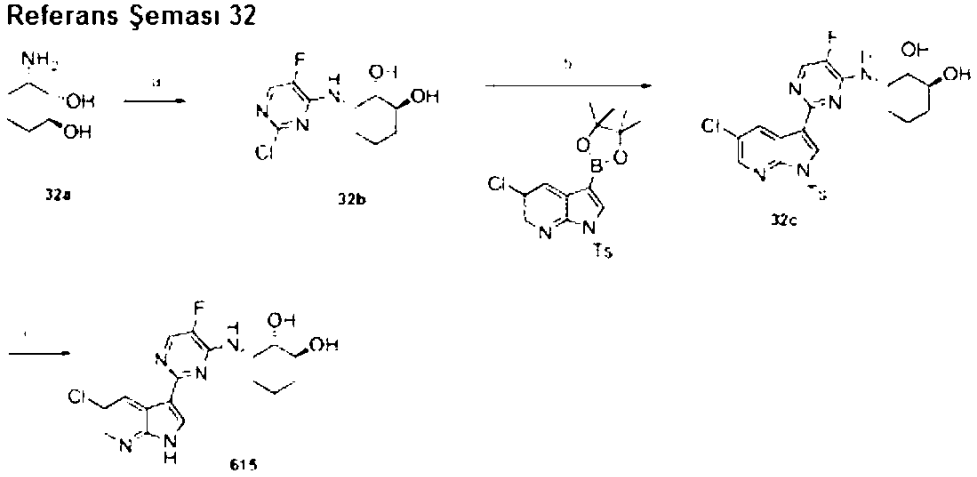
(1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-1,2-diol (632) oluşumu.

THF içindeki (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-1,2-diol, **31c,** (0.11 g, 0.21 mmol) solüsyonu TBAF (0.23 g, 0.84 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat yaşlandırılmıştır, 1N HCl (1 ml) ile söndürülmüştür ve revers faz kromatografisi (%0.1 TFA içeren %5-70 MeCN/H_2O) ile saflaştırılmıştır. Ürün SPE bikarbonat kartuşu üzerinde tuzdan arındırılmıştır, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve akabinde 18 mg bileşiği **632** sağlamak üzere MeOH'den öğütülmüştür.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 8.42 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 1.50 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 3.0 (M+1) 378.2, (M-1) 376.0.

Referans Şeması 32



(a) 2,4-dikloro-5-floropirimidin, asetonitril, izopropanol, reflüks 1.5 saat. (b) 5-kloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3, asetonitril, 120°C mikrodalga, 15 dakika, (c) TBAF, THF

(1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino) siklohekzan-1,2-diol (32b) oluşumu.

Başlangıçtaki rasemik diol, **32a,** (1*S,* 2*S*, 3*S*)-3-aminosiklohekzan-1,2-diol, aşağıda açıklanan prosedür takip edilerek hazırlanmıştır: Org. Bio. Chem. (2008) 6, 3751 ve 3762, Davies, *et. al.*

Beyaz bir katı olarak bileşiği **32b** (0.03 g, 0.11 mmol) vermek üzere diol 32a (0.07 g, 0.53 mmol) rasematının kullanılması hariç bileşiğe **632** yönelik yönteme göredir.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 7.90 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 1.40 - 1.80 (m, 6H), 0.85 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.7 (M+1) 262.0.

(1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-1,2-diol (32c) oluşumu.

Bileşiği **32c** (0.06 g, 0.11 mmol)vermek üzere bileşiğin **32b** (0.03 g, 0.11 mmol) kullanılması hariç bileşiğe **31c** yönelik yönteme göredir.

LCMS RT = 3.9 (M+1) 532.2, (M-1) 530.3.

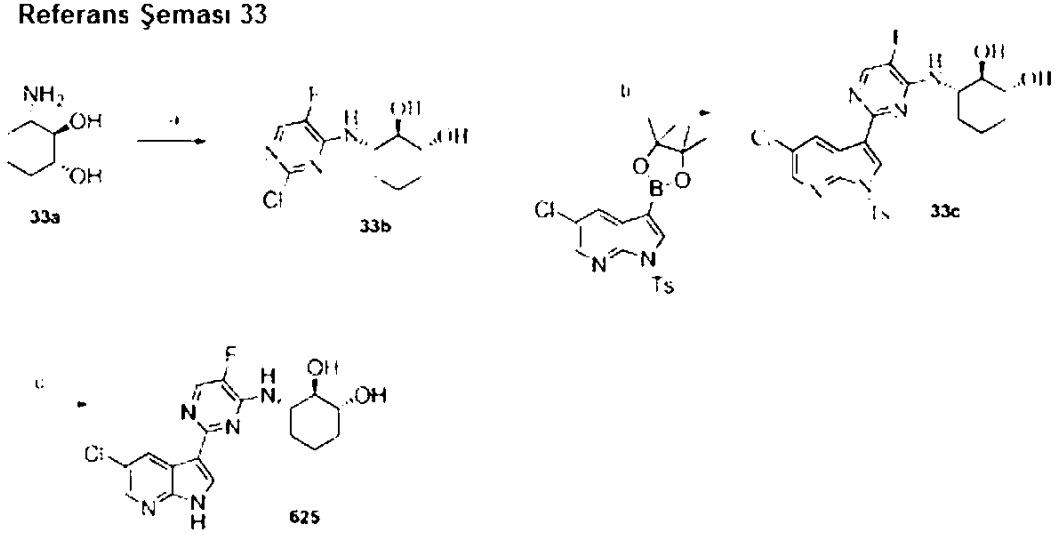
(1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-1,2-diol (615) oluşumu.

Beyaz bir katı olarak bileşiği **615** (0.015 g, 0.035 mmol) vermek üzere bileşiğin **32c** (0.06 g, 0.11 mmol) kullanılması hariç bileşiğe **624** yönelik yönteme göredir.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 8.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.00 (bs, 2H), 0.60 - 0.90 (m, 4H), 0.50 (m, 2H) ppm.

LCMS RT = 3.7 (M+1) 378.3, (M-1) 376.3.

Referans Şeması 33



(a) 2,4-dikloro-5-floropirimidin, asetonitril, izopropanol, reflüks 1.5 saat. (b) 5-kloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3, asetonitril, 120°C mikrodalga, 15 dakika, (c) TBAF, THF.

(1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino) siklohekzan-1,2-diol (33b) oluşumu.

Başlangıçtaki rasemik diol, **33a,** (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-aminosiklohekzan-1,2-diol, aşağıda açıklanan prosedür takip edilerek hazırlanmıştır: Org. Lett. (2009) 6, 1333, Davies, et. al. Beyaz bir katı olarak bileşiği **33b** (0.14 g, 0.53 mmol) vermek üzere **diol 33a** (0.13 g, 1.01 mmol) rasematının kullanımı hariç bileşiğe **632** yönelik yönteme göredir.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4) δ 7.90 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.70 - 3.80 (m, 0.6H), 1.95 (bs, 2.5H), 1.70 (m, 1.6H), 1.30 - 1.60 (m, 5.4H) ppm; ^{13}C-APT NMR (300 MHz, MeOH-d4) δ 148.6, 145.2, 140.0, 139.8, 78.9, 75.2, 55.4, 49.15 (m, MeOH-d4), 33.9, 31.9, 22.4 ppm.

LCMS RT = 2.4 (M+1) 262.0, (M-1) 260.1.

(1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-1,2-diol (33c) oluşumu.

Bileşiği **33c** (0.008 g, 0.015 mmol) vermek üzere bileşiğin **33b** (0.07 g, 0.26 mmol) kullanımı haricinde bileşiğe **31c** yönelik yönteme göredir. Asetonitril değil DME solvent olarak kullanılmıştır. LCMS RT = 4.2 (M+1) 532.3, (M-1) 530.3.

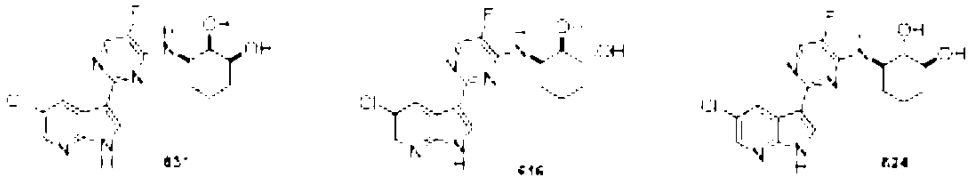
(1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1H-pirolo [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-1,2-diol (625) oluşumu.

Bileşiği **625** (0.005 g, 0.012 mmol) vermek üzere bileşiğin **33c** (0.008 g, 0.015 mmol) kullanımı haricinde bileşiğe **624** yönelik yönteme göredir.

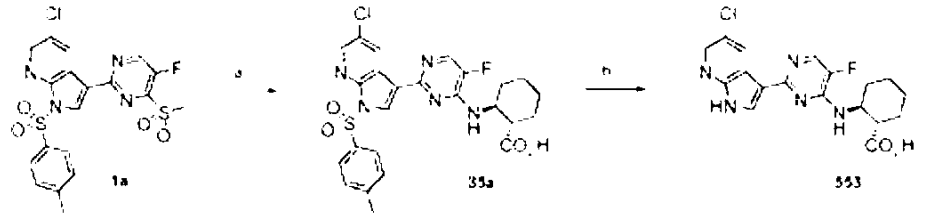
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.58 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.4 (M+1) 378.2, (M-1) 376.2.

Aşağıdaki bileşikler (**631, 616** ve **624**) **632, 615** ve **625** enantiyomerleridir ve ilgili enantiyomerik karışımlardan kiral preparatif HPLC kromatografisiden izolasyon yoluyla hazırlanabilir.



Referans Şeması 35



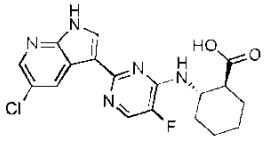
(a) (1*S*, 2*S*)-2-aminosiklohekzankarboksilik asit, ^{i}Pr$_2$NEt, Na_2CO_3, THF- CH_3CN (3:1), 135°C mikrodalga; (b) 1N LiOH, THF, mikrodalga, 120°C (c) 4N HCl-dioksan, EtOH, 70°C.

(1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilik asit (553) oluşumu.

THF (10 mL) ve CH_3CN (2 mL) içindeki 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfonil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, **1a,** (0.49 g, 1.05 mmol), (1*S*,2*S*)-2-amino-siklohekzankarboksilik asit (0.30 g, 2.10 mmol), yeni topraklanmış Na_2CO_3 (0.22 g, 2.10 mmol) ve $^1Pr_2NEt$ (0.37 mL, 2.10 mmol) karışımı mikrodalga ışınımı altında 30 dakika 130°C'ye kapalı bir kapta ısıtılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur. 1N LiOH (3.1 mL, 3.1 mmol) solüsyonu eklenmiştir ve karışım 120°C'de 10 dakika mikrodalga ışını altında karıştırılmıştır. Karışım kuvvetli karıştırma ile pH 2'ye kadar 1N HCl ile asitleştirilmiştir. Yeni oluşturulan katı vakum filtrasyonu ile toplanmıştır. Katı küçük miktarlarda su ve EtOAc ile yıkanmıştır. Katı istenen ürünü sağlamak üzere *vakumda* kurutulmuştur .

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.71 - 1.29 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.0 dakika, (M+H) 390.4.

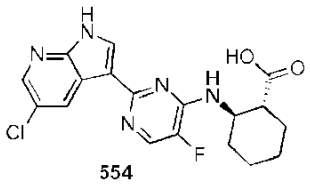
553 ile aynı şekilde hazırlanabilecek diğer analoglar aşağıda açıklanmaktadır:



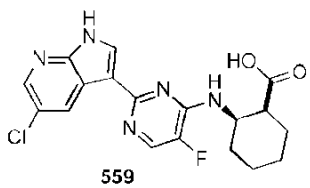
541
(+/-)

***trans*-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilik asit (541)**

LCMS RT = 2.4 dakika, (M+H) 390.5.



554
(+/-)



559
(+/-)

(1*R*, 2*R*)-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilik asit (554)

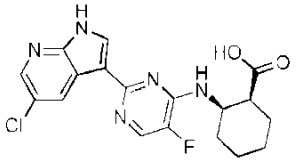
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 2H) ve 1.74 - 1.36 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 2.3 dakika, (M+H) 390.4.

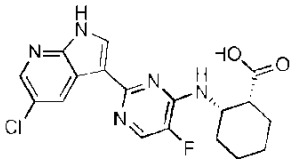
***Cis*-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilik asit (559)**

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 - 1.80 (m, 4H) ve 1.68 - 1.54 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.3 dakika, (M+H) 389.8.



579



578

(1S, 2R)-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilik asit (579)

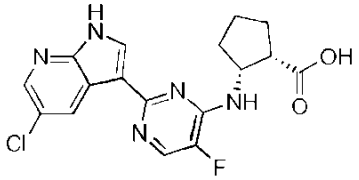
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 3H) ve 1.51 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.9 dakika, (M+H) 390.4.

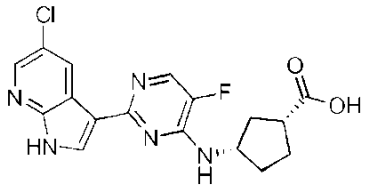
(1R, 2S)-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilik asit (578)

1H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 3H) ve 1.51 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.8 dakika, (M+H) 390.4.



558
(+/-)



566

Cis-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklopentankarboksilik asit (558)

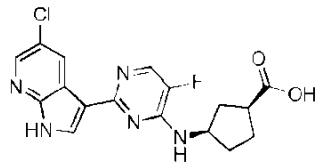
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.03 (m, 5H) ve 1.86 - 1.76 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.5 dakika, (M+H) 376.2.

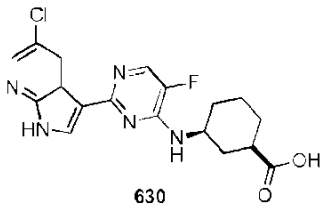
(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklopentankarboksilik asit (566)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 8.4, 25.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H) ve 1.81 - 1.70 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.3 dakika, (M+H) 376.4.



565



630

(1S,3R)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklopentankarboksilik asit (565)

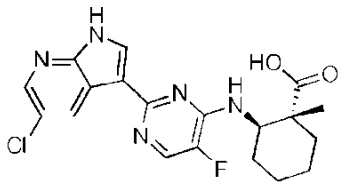
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 2.87 (qn, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 3H) ve 1.82 - 1.70 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.4 dakika, (M+H) 376.4.

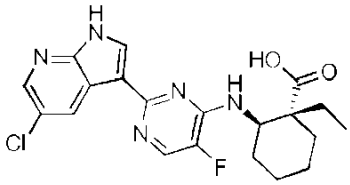
(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilik asit (630)

Bileşik **630**, Cbz koruma grubunun uzaklaştırılması ve ara ürün 1a ile reaksiyon, akabinde tosil koruma grubunun uzaklaştırılması ile ara üründen **18c** aynı şekilde hazırlanmıştır.

LCMS RT = 3.2 dakika, (M+H) 390.4, (M-H) 388.1.



582
(+ / -)



585, 586
(+ / -)

***Trans*-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilik asit (582)**

^{1}H NMR (300.0 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 3H), 1.36 (m, 2H) ve 1.24 (s, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.2 dakika, (M+H) 404.4.

Rasemik *trans*-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-etilsiklohekzankarboksilik asit (586)

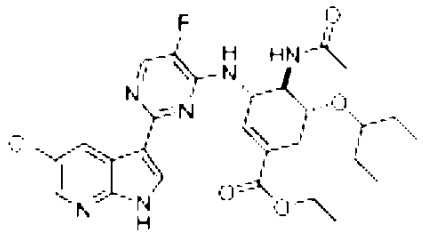
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.93 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.93 - 8.87 (m, 1H), 8.31 (dd, *J* = 4.5, 1.2 Hz, 2H), 8.31 (dd, *J* = 4.5, 1.2 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.26 -- 5.20 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 3.3 Hz, 1.6, 2H), 3.33 (ddt, *J* = 6.6, 3.3, 1.6 Hz, 118H), 2.11 (dd, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 1.80 (tdd, *J* = 21.2, 18.9, 11.6 Hz, 8H), 1.63 - 1.54 (m, 3H), 0.86 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H) ppm.

LCMS RT = 2.9 dakika, (M+H) 418.4.

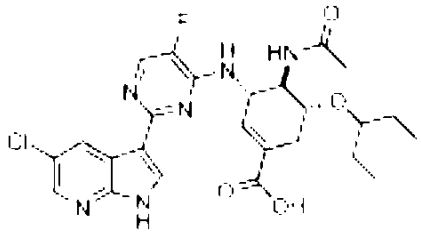
Rasemik *cis*-2-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-etilsiklohekzankarboksilik asit (585)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.36 (m, 12H), 0.94 (dd, *J* =11.3, 3.8 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.2 dakika, (M+H) 418.4.



670



671

(3*S*, 4*R*, 5*R*)-etil 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-4-etanamido-5-(pentan-3-iloksi)siklohekz-1-enekarboksilat (670)

H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.59 - 1.51 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ve 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm

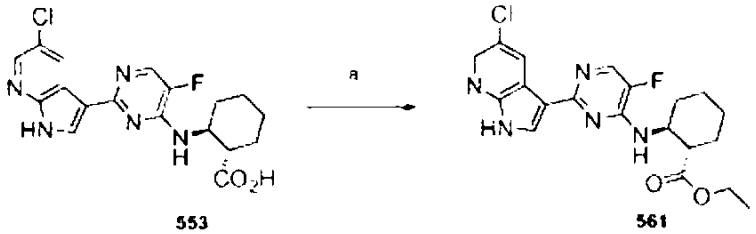
LCMS RT = 3.6 (M+1) 559.4.

(3*S*, 4*R*, 5*R*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-4-etanamido-5-(pentan-3-iloksi)siklohekz-1-enekarboksilik asit (671)

H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 7.6, 10.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ve 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm

LCMS RT = 3.1 (M+1) 531.4.

Referans Şeması 36



553 561

(1*S*, 2*S*)-etil 2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilat (561)

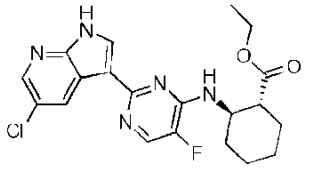
Oda sıcaklığında etanol (1.5 mL) içindeki karıştırılmış (1S, 2S)-2-[[2-(5-kloro-1H-pirolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzan-1-karboksilik asit, **553,** (0.090 g, 0.231 mmol) sulu karışımına HCl (0.577 mL 4 M solüsyonu, 2.309 mmol) eklenmiştir. Solüsyon 50°C'ye ılıtılmıştır. 6 saat sonra, karışım 1N NaOH ile

bazikleştirilmiştir, tuzlu su eklenmiştir ve aköz katman EtOAc ile tekrarlanarak ekstrakte edilmiştir. Organik katman $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur ve kısa bir silika jel pedi ile filtrelenmiştir ve istenen ürünü sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir .

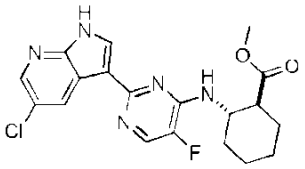
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.32 (m, 7H) ve 1.00 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.7 dakika, (M+H) 418.4.

Aşağıdaki bileşikler, Şema 26'da açıklanana benzer şekilde hazırlanabilir.



560



575

(1*R*, 2*R*)-etil 2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilat (560)

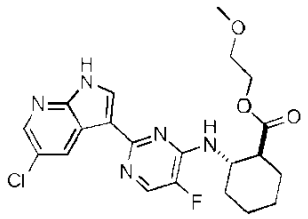
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.35 (m, 7H) ve 1.04 - 0.99 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.2 dakika, (M+H) 418.5.

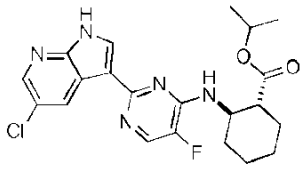
(1*S*, 2*S*)-metil 2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilat (575)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.40 (m, 3H) ve 1.31 - 1.23 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 3.1 dakika, (M+H) 404.4.



574



568

(1*S*, 2*S*)-2-metoksietil 2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilat (574)

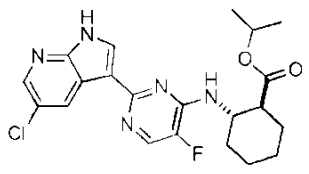
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) d 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 3H) ve 1.27 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 3.0 dakika, (M+H) 448.4.

(1*R*, 2*R*)-izopropil 2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilat (568)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.72 (qn, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 1H) ve 0.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H) ppm.

LCMS RT = 3.08 dakika, (M+H) 432.46.



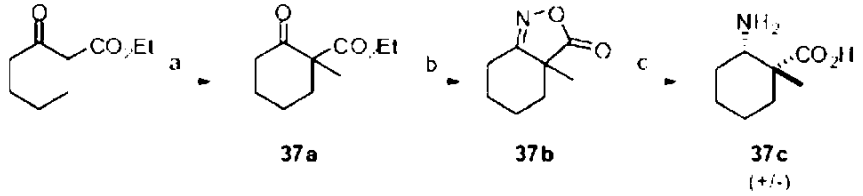
569

(1*S*, 2*S*)-izopropil 2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilat (569)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 4H), 4.75 (td, *J* = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 3H), 1.32 - 1.24 (m, 1H) ve 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm.

LCMS RT = 2.7 dakika, (M+H) 432.5.

Referans Şeması 37:
***cis*-2-amino-1-metilsiklohekzankarboksilik asit (37c) hazırlanışı**



37a **37b** **37c** (+/-)

(a) NaH, iyodometan DMF (b) NH_2OH- HCl, piridin, EtOH (c) Al (Hg), THF-H_2O (4:1).

Etil 1-metil-2-oksosiklohekzankarboksilat (37a) oluşumu:

Başlıktaki bileşik, aşağıda açıklanan prosedür takip edilerek hazırlanmıştır: Tetrahedron Letters (2005) 46, 681-685 ve JCS, Perkin Trans 1(2000) 3277-3289.

Sodyum hidrit (1.48 g, 37.14 mmol, yağ içinde %60) yağ uzaklaştırmak üzere iki kez hekzan ile durulanmıştır ve 0°C'de DMF (57 mL) içinde süspanse edilmiştir. Akabinde, etil 2-oksosiklohekzankarboksilat (5.40 mL, 33.76 mmol) 5 dakika boyunca eklenmiştir. Karışım 20 dakika karıştırılmıştır ve MeI (2.21 mL, 35.45 mmol) 10 dakika boyunca eklenmiştir. Karışım oda sıcaklığına ılıtılmıştır ve 30 dakika sonra, EtOAc (150 mL) ile seyreltilmiştir ve doymuş NH_4Cl ile söndürülmüştür. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz katman iki kez daha EtOAc (2 x 100mL) ile ekstrakte edilmiştir. Organik katman tuzlu su (2 x) ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, silika jel yoluyla filtrelenmiştir ve istenen ürünü **(37a)** vermek üzere konsantre edilmiştir.

3a-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidrobenzo[c]izoksazol-3(3a*H*)-on (37b) oluşumu:

EtOH (20 mL) içindeki etil 1-metil-2-okso-siklohekzankarboksilat, **37a,** (2.05 g, 11.10 mmol) karışımına hidroksilamin hidroklorid (0.97 g, 13.96 mmol) ve piridin (0.99 mL, 12.20 mmol) eklenmiştir. Karışım 65°C'ye bir gece ısıtılmıştır. Solüsyon as vakum ile konsantre edilmiştir ve ham materyal su ve EtOAc arasında bölünmüştür. Aköz katman iki kez daha EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar tuzlu su ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü **37b** vermek üzere silika jel kromatografisi (% 0-35 EtOAc/hekzan) yoluyla saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.29 (td, *J* =13.3, 6.3 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.56 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 1H) ve 1.40 (s, 3H) ppm.

***trans*-2-amino-1-metilsiklohekzankarboksilik asit (37c) oluşumu:**

THF-H_2O (2.5 mL 4:1 karışım) içindeki oda sıcaklığında3a-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzoksazol-3-on, **37b,** (0.075 g, 0.49 0 mmol) solüsyonu taze Al(Hg) amalgam eklenmiştir. Alüminyum içinde küçük Alüminyum folyo şeritlerinin %2 $HgCl_2$ solüsyonuna batırılması ile amalgam haline getirilmiştir, su ve EtOH ile durulanmıştır. 1 saat sonra, ek 65 mg Al(Hg) eklenmiştir ve karışım bir gece karıştırmaya bırakılmıştır. Oluşan kıvamlı gri emülsiyon selit yoluyla filtrelenmiştir ve su ve THF ile durulanmıştır. Berrak solüsyon vakum ile konsantre edilmiştir, kalan suyu uzaklaştırmak üzere metanol ve THF ile sıyrılmıştır ve predominant izomer olarak *trans* izomer ile *trans* ve *cis* izomer (~9:1) karışımı olarak camsı bir katı olarak istenen ürünü sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir .

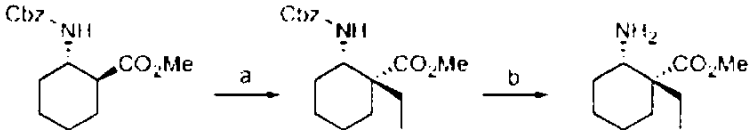
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2.91 (dd, *J* = 3.9, 11.9 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 1.9, 13.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.53 (m, 3H), 1.47 - 1.32 (m, 2H), 1.21 (s, 3H) ve 1.09 - 0.99 (m, 1H) ppm.

FIA (M+H) 158.1, (M-H) 156.2.

2-amino-1-etilsiklohekzankarboksilik asit oluşumu:

Bu bileşik, *cis* ve *trans* izomerlerin (70:30) ayrılamayan karışımı olarak yukarıda açıklanan yöntemler ile hazırlanmıştır ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Referans Şeması 38:
***cis*-2-amino-1-alkil-siklohekzankarboksilik asitler:**



38a **38b** **38c**

(a) LDA, iyodoetan, THF (b) H_2, Pd-C, MeOH

Cis-2-amino-1-alkyl-siklohekzankarboksilik asit hazırlanışına yönelik alternatif bir şema yukarıda örneklendirilir. Yöntem aşağıdaki belgelerde açıklanır: (a) Nemoto, T.; Fukuyama, T.; Yamamoto, E.; Tamura, S.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Akimoto, Y.; Hamada, Y. Org. Lett. 2007, 9 (5), 927-930. (b) Seebach, D,; Estermann, H. Tetrahedron Lett. 1987, 28 (27), 3103-3106.

(1*R*, 2*S*)-metil 2-(benziloksikarbonilamino)-1-etilsiklohekzankarboksilat (38b)

THF (7 mL) içindeki soğuk (-78°C) *N*-izopropilpropan-2-amin (0.77 mL, 5.49 mmol) solüsyonuna damlatılarak n-bütillityum (3.43 mL 1.6 M solüsyonu, 5.49 mmol) eklenmiştir. Karışım -78°C'de 10 dakika karıştırılmıştır. Akabinde THF (2.5 mL) içindeki metil (1*S*, 2S)-2-benziloksikarbonilaminosiklohekzankarboksilat, **38a,** (0.40 g, 1.37 mmol) solüsyonu 3 dakikalık süre boyunca eklenmiştir. 15 dakika sonra, karışım (-40°C) 15 dakika az oranda ısıtılmıştır ve yeniden -78°C'ye 10 dakika daha soğutulmuştur. Akabinde, iyodoetan (0.86 g, 0.44 mL, 5.49 mmol) 3-5 dakika boyunca damlatılarak eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 2 saat -78°C'de sürdürülmüştür ve bir gece oda sıcaklığına ılımaya bırakılmıştır. Reaksiyon 5 mL aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu ile söndürülmüştür, EtOAc (3 x) ile ekstrakte edilmiştir, 1N HCl ve tuzlu su ile sırasıyla yıkanmıştır. Kombine organik katmanlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Flaş kromatografi (SiO2, %0-20 EA/Hekz yavaş gradyan elüsyonu) 275 mg (%63 verim) istenen ürünü **(38b)** sağlamıştır. NMR 10 ila 1'den büyük diastereomerik oran göstermiştir (cis ve trans).

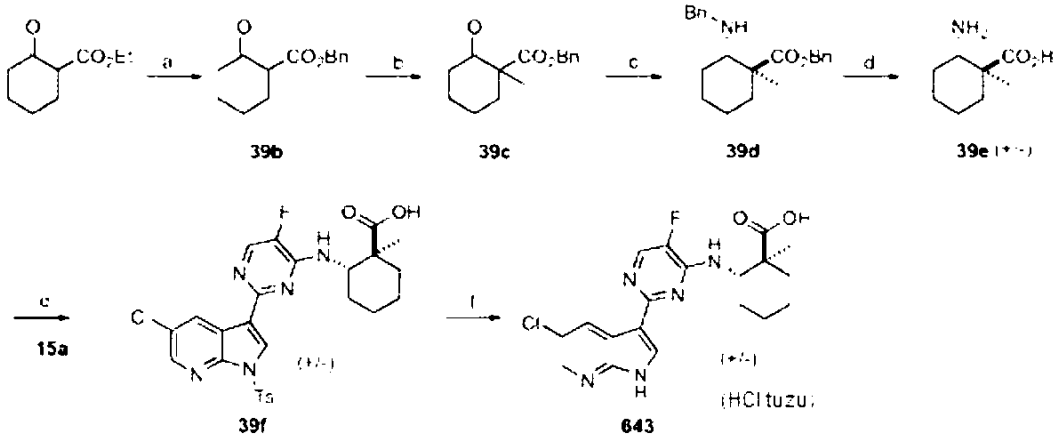
^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 7.35 - 7.28 (m, 5H), 6.62 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.5, 16.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (td, *J* = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.76 - 1.29 (m, 9H) ve 0.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

(1*R*, 2*S*)-metil 2-amino-1-etilsiklohekzankarboksilat (38c)

MeOH (7.5 mL) içindeki metil (1*R*, 2*S*)-2-benziloksikarbonilamino-1-etil-siklohekzankarboksilat, 38b, (0.27 g, 0.85 mmol) solüsyonu nitrojen ile yıkanmıştır ve katalitik miktarda Pd (karbon üzerinde %5 Pd) eklenmiştir. Solüsyon H_2 atmosferi altına yerleştirilmiştir ve oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 1 saat sonra, MeOH solüsyon süspansiyonu selit yoluyla filtrelenmiştir ve istenen ürünü (138 mg, %88 verim) sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir. Materyal asetonitril içinde seyreltilmiştir ve rezidüel metanolü uzaklaştırmak üzere konsantre edilmiştir.

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 3.69 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.71 - 1.27 (m, H), 1.64 (m, 2H), 1.56 - 1.27 (m, 5H) ve 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

Referans Şeması 39
***trans*-2-amino-1-alkil-siklohekzankarboksilik asitler:**



(a) Benzil alkol, tolüen, 4 angstrom elek, reflüks (b) NaH, MeI, DMF (c) benzilamin, $TiCl_4$, CH_2Cl_2, akabinde $NaCNBH_3$, MeOH, 0°C (d) H_2, Pd-C, MeOH (e) 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, Na_2CO_3, THF/CH_3CN, mikrodalga ışınımı 135°C (f) HCl, CH_3CN, dioksan, 80°C.

Trans-2-amino-1-alkyl-siklohekzankarboksilik asitlerin sentezine yönelik genel bir yöntem aşağıdaki şemada gösterilir.

Benzil 2-oksosiklohekzankarboksilat (39b)

Bu bileşik, aşağıda açıklanan literatür prosedürleri takip edilerek hazırlanmıştır: Matsuo, J. etal. Tetrahedon: Asymmetry 2007, 18, 1906-1910.

Benzil 1-metil-2-oksosiklohekzankarboksilat (39c)

Bu bileşik aşağıda açıklanan literatür prosedürleri takip edilerek hazırlanmıştır: (a) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Kishida, S. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 681-685. (Winfield, C. J.; Al-Mahrizy, Z.; Gravestock, M.; Bugg, T. D. H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 3277.

***Trans*-Benzil 2-(benzilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilat (39d)-(rasemik trans)**

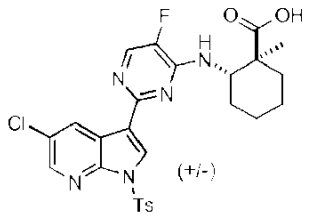
Diklorometan (10.0 mL) içindeki benzil 1-metil-2-okso-siklohekzankarboksilat, **39c,** (0.50 g, 2.03 mmol) ve benzilamin (0.61 g, 0.63 mL, 5.75 mmol) solüsyonuna $TiCl_4$ (1.93 mL **1** M solüsyon, 1.93 mmol) damlatılarak, oda sıcaklığında eklenmiştir. Karışım 2 saat karıştırılmıştır. Karışım 0°C'ye soğutulmuştur ve MeOH içindeki $NaBH_3CN$ (0.21 g, 3.34 mmol) solüsyonu 3 dakikalık bir süre boyunca damlatılarak eklenmiştir. 15 dakika sonra, solüsyon oda sıcaklığına ılıtılmıştır ve 45 dakika daha karıştırılmıştır. akabinde, karışım EtOAc ile seyreltilmiştir, 10 mL 1M NaOH ile söndürülmüştür. Karışım Et_2O ile bölünmüştür ve aköz katman birkaç kez Et_2O (2 x) ve EtOAc (1 x) ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Flaş kromatografi (SiO_2, %0-50 EtOAc-Hekzan gradyan elüsyonu) ve ana bileşenin izolasyonu tek bir rasemik trans izomer olarak istenen ürünü (320 mg) sağlamıştır.

^1H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 7.34 - 7.16 (m, 10H), 5.07 (dd, *J* = 12.4, 31.2 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.52 - 1.25 (m, 4H) ve 1.20 (s, 3H) ppm.

***Trans*-2-Amino-1-metilsiklohekzankarboksilik asit (39e)**

MeOH (12.8 mL) içindeki rasemik *trans*-benzil (1*S*, 2*S*)-2-(benzilamino)-1-etil-siklohekzankarboksilat, **39d,** (0.32 g, 0.91 mmol) solüsyonuna Pd (karbon üzerinde %5 Pd, 0.07 g) eklenmişti. Solüsyonun gazı giderilmiştir ve bir gece 50 PSI H_2 (Parr çalkalayıcı) altına yerleştirilmiştir. Karışım selit yoluyla ve filtrelenmiştir filtrat MeOH ile durulanmıştır. rezidüel MeOH uzaklaştırmak amacıyla ana sıvının konsantrasyonu asetonitril azeotropu (2 x) takiben istenen ürünü (162 mg) sağlamıştır.

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 3.22 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.57 - 1.23 (m, 5H) ve 1.17 (s, 3H) ppm.



39f

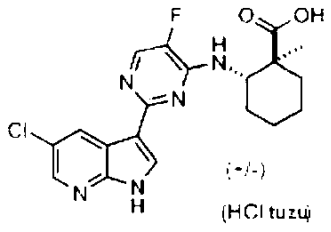
***trans*-2-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-siklohekzankarboksilik asit (39f)**

5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, **15a,** (0.27 g, 0.58 mmol) ve *trans*-2-amino-1-metil-siklohekzankarboksilik asit, **39e,**(0.08 g, 0.47 mmol) ve yeni topraklanmış Na_2CO_3 (0.19 g, 1.75 mmol) ile doldurulmuş kaba anhidröz THF (4.5 mL) ve CH_3CN (0.9 mL) eklenmiştir. Kap kapatılmıştır ve 135°C'ye 35 dakika ısıtılmıştır (mikrodalga ışınımı). LC-MS başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini göstermiştir. Akabinde, reaksiyon karışımı kuvvetli karıştırılmış1N HCl (13.5 mL) solüsyonuna yavaşça dökülmüştür. Nihai solüsyonun pH'si 1-2'dir. Karışım EtOAc (3 x) ile ekstrakte edilmiştir, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve selit yoluyla filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Flaş kromatografi (SiO_2, %0-10 MeOH-diklorometan, gradyanı elüsyonu) asetonitril içinde süspanse edilmiş yapışkan sarı bir köpük sağlamıştır. Sonikasyon akabinde solventin buharlaştırılması *trans* stereoizomerlerin rasemik karşımı olarak beyaz amorf katı (240mg, %74 verim) sağlamıştır.

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 9.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.4

Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.04 (dd, *J* = 3.6, 9.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 7H), 1.29 (s, 3H) ve 1.23 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 4.00 dakika, (M+H) 558.34.



643

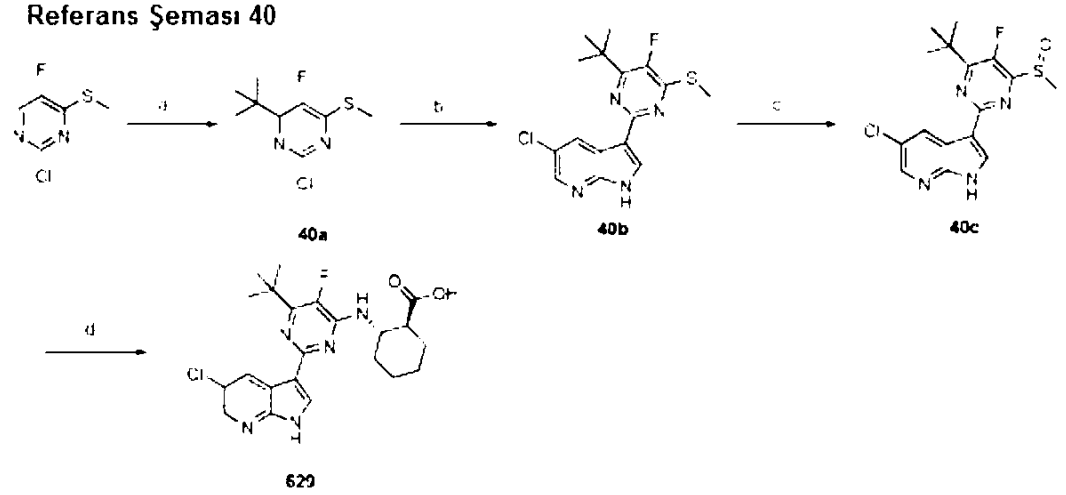
***Trans*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-siklohekzankarboksilik asit (643)**

CH_3CN (2.35 mL) içindeki rasemik *trans*-2-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-siklohekzankarboksilik asit, **39f,** (0.047 g, 0.084 mmol) sulu karışımına dioksan içindeki HCl (1.26 mL 4 M solüsyon, 5.05 mmol) eklenmiştir. Süspansiyon berrak bir solüsyon haline gelmiştir. Viyal kapatılmıştır ve 80°C'ye 2 saat ısıtılmıştır, bu süre esnasında kıvamlı bir sulu karışım oluşmuştur. Sulu karışım bir gece oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır. Ek CH_3CN eklenmiştir ve karışım santrifüjlenmiştir. Organik katman atılmıştır ve katı *trans* stereoizomerlerin rasemik karışımı olarak amorf bir katı sağlamak üzere CH_3CN ile üç kez daha öğütülmüştür.

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.26 - 5.22 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 3H) ve 1.36 (s, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.30 dakika, (M+H) 404.36.

Referans Şeması 40



a) *tert*-bütilmagnezyum klorid; I_2, Et_3N, THF, DME (b) 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin, DME/H_2O, Na_2CO_3, tetrakis trifenilfosfinpaladyum(0), 130°C, mikrodalga (c) mCPBA, CH_2Cl_2 (d) (1*S*, 2*S*)-2-aminosiklohekzankarboksilik asit, Na_2CO_3, THF-CH_3CN (3:1), 150°C mikrodalga.

4-*tert*-bütil-2-kloro-5-floro-6-(metiltiyo)pirimidin (40a) oluşumu

THF (15 mL) içindeki soğuk (0°C) *tert*-bütilmagnezyum klorid (7.5 mL, THF içinde 1M solüsyonu, 7.5 mmol) solüsyonu yavaş bir şekilde1,2-dimetoksietan (5 mL) içindeki 2-kloro-5-floro-4-(metiltiyo)pirimidin (0.9 g, 5.0 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 15°C'de 1 saat karıştırılmıştır, akabinde 0°C'ye soğutulmuştur ve trietilamin (0.7 mL, 5.0 mmol) eklenmiştir, akabinde tetrahidrofuran (3 mL) içinde iyodin (1.3 g, 5.0 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Su (10 mL) reaksiyonu söndürmek üzere eklenmiştir ve pH 6N hidroklorik asit kullanılarak 1'e ayarlanmıştır. Aköz faz etil asetat (2 x 15 mL) ile iki kez ekstrakt edilmiştir. Kombine organik fazlar aköz sodyum tiyosülfat ve akabinde tuzlu su ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış kahverengi bir katı vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir .

^1H NMR (300.0 MHz, $CDCl_3$) δ 2.52 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm.

LCMS (M+1) 233.0.

3-(*tert*-bütil-5-floro-6-(metiltiyo)pirimidin-2-il)-5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin (40b) oluşumu

1,2-dimetoksietan (3 mL) ve aköz Na_2CO_3(0.75 mL 2 M solüsyon, 1.5 mmol) içindeki gazı giderilmiş 5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.22 g, 0.50 mmol), 4-*tert*-bütil-2-kloro-5-floro-6-tiyometoksipirimidin, **40a,** (0.12 g, 0.50 mmol) solüsyonuna tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0) (0.03 g, 0.03 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımının 15 dakika daha gazı giderilmiştir. Karışım mikrodalgada 150°C'de 20 dakika ısıtılmıştır. Etil asetat (15 mL) eklenmiştir. Organik katman ayrılmıştır ve tuzlu su ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan ham kalıntı istenen ürünü**40b** (47 mg) vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-%100 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.82 (br, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J= 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm.

LCMS (M+1) 352.3.

3-(*tert*-bütil-5-floro-6-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin (40c) oluşumu

CH_2Cl_2 (3.4 mL) içindeki 3-(*tert*-bütil-5-floro-6-(metiltiyo)pirimidin-2-il)-5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, **40b,** (0.05 g, 0.11 mmol) solüsyonuna mCPBA (0.02 g, 0.11 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı CH_2Cl_2(10 mL) ve doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu (5 mL) ile seyreltilmiştir. Aköz katman CH_2Cl_2 (10 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu ile yeniden yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış istenen ürünü vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir .

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (br, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.47 (s, 9H) ppm.

LCMS (M+1) 368.3.

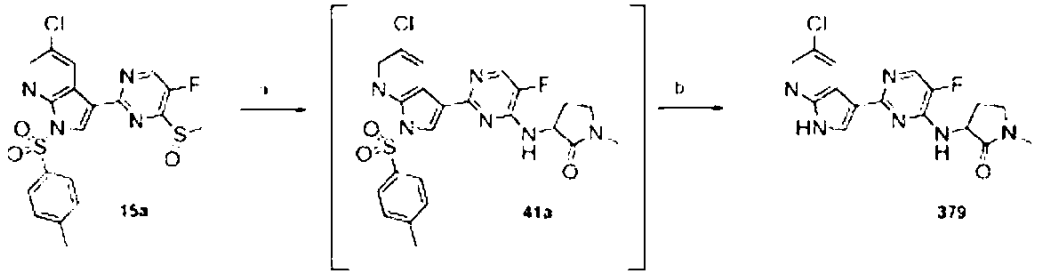
(*1S*, *2S*)-2-(6-*tert*-bütil-2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilik asit (629) oluşumu.

THF (1 mL) ve CH_3CN (0.5 mL) içindeki 3-(*tert*-bütil-5-floro-6-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, **40c,** (0.05 g, 0.14 mmol), (1*S*, 2*S*)-2-amino-siklohekzankarboksilik asit (0.04 g, 0.27 mmol), yeni topraklanmış Na_2CO_3 (0.04 g, 0.41 mmol) ve $^iPr_2NEt$ (0.37 mL, 0.27 mmol) karışımı mikrodalga ışınımı altında 30 dakika 140°C'ye kapalı bir kapta ısıtılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur. 1N HCl (0.5 mL, 0.5 mmol) solüsyonu eklenmiştir ve karışım beyazımsı bir katı olarak istenen ürünü**629** vermek üzere revers faz HPLC (su içinde %0-%50 metanol) ile saflaştırılmış sarı bir katı vermek üzere konsantre edilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H) ve 1.26 - 1.17 (m, 2H) ppm.

LCMS (M+1) 446.23.

Referans Şeması 41



(b) 3-amino-1-metilpirolidin-2-on, DMA, 140°C mikrodalga; (b) i: LiOH, THF, mikrodalga, 120°C, veya ii: NaOMe, MeOH.

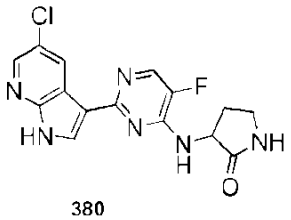
3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilpirolidin-2-on (379) oluşumu

DMA (0.5 mL) içindeki 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, **15a,** (0.060 g, 0.129 mmol) solüsyonu3-amino-1-metilpirolidin-2-on (0.030 g, 0.258 mmol) ile işlenmiştir ve 20 dakika 140°C'de reaksiyon ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve akabinde MeOH içindeki 0.5 mL %25 NaOMe ile işlenmiştir ve 15 dakika 50°C'de ısıtılmıştır. Karışım akabinde aköz doymuş Na_2CO_3solüsyonu ve EtOAc arasında bölünmüştür. Aköz katman EtOAc ile iki kez daha ekstrakte edilmiştir ve kombine organik fazlar vakum ile konsantre edilmiştir. Ham materyal preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. İzole ürün rezidüel TFA'yı uzaklaştırmak üzere istenen ürünü sağlamak üzere bazik reçine yoluyla filtrelenmiştir.

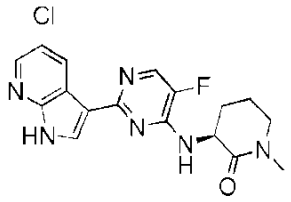
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 4.94 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.68 - 2.54 (m, 1H) ve 2.37 - 2.23 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.3 dakika, (M+H) 361.3.

Aşağıdaki bileşikler, Şema 41'de açıklana benzer şekilde de hazırlanabilir.



380



397

3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)pirolidin-2-on (380)

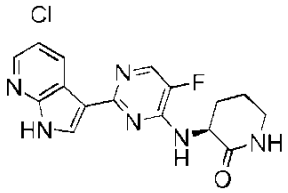
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 8.7, 10.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H) ve 2.48 - 2.31 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.3 dakika, (M+H) 347.3.

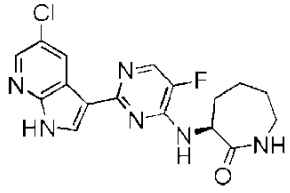
(*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilpiperidin-2-on (397)

^{1}H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 8.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.17 (MeOH), 2.89 (s, 3H), 2.50 (DMSO), 2.18 - 2.15 (m, 1H) ve 1.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H) ppm.

LCMS RT = 2.2 dakika, (M+H) 375.4.



416



417

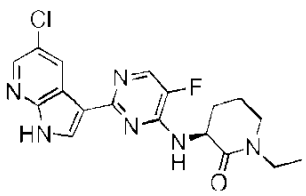
(*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-2-on (416)

LCMS RT = 1.6 dakika, (M+H) 361.3.

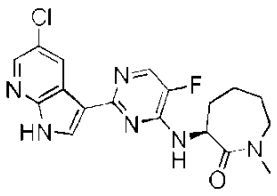
(*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)azepan-2-on (417)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (t, *J* = 3.7 Hz, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 6.3, 10.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.13 - 1.85 (m, 4H), 1.66-1.52 (m, 1H) ve 1.40 - 1.20 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 1.7 dakika, (M+H) 375.4.



460



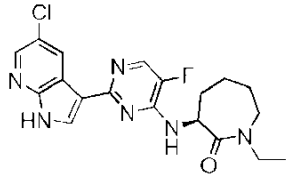
461

(*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-etilpiperidin-2-on (460)

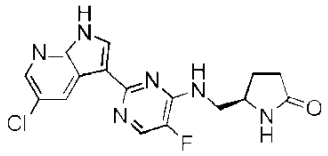
LCMS RT = 2.0 dakika, (M+H) 389.1.

(*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilazepan-2-on (461)

LCMS RT = 2.0 dakika, (M+H) 389.1.



462



503

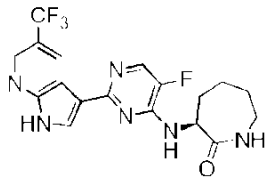
(*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-etilazepan-2-on (462)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J*= 6.9, 10.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.4, 15.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.17 (m, 5H), 2.08 *(d, J*= 13.1 Hz, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 3H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (m, 1H) ve 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

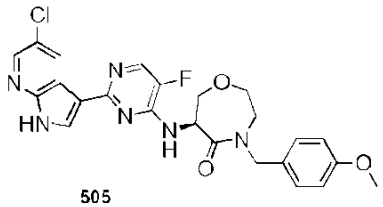
LCMS RT = 3.3 dakika, (M+H) 403.4.

(*R*)-5-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)metil)pirolidin-2-on (503)

LCMS RT = 2.2 dakika, (M+H) 361.2.



502



505

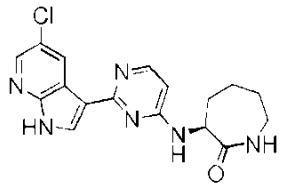
(*S*)-3-(5-floro-2-(5-(triflorometil)-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)azepan-2-on (502).

LCMS RT = 2.3 dakika, (M+H) 409.

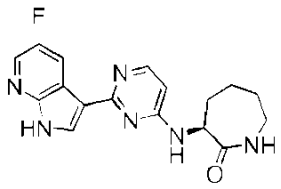
(*S*)-6-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoksibenzil)-1,4-oksazepan-5-on (505)

LCMS RT = 3.1 dakika, (M+H) 497.7.

Bu bileşiğe yönelik başlangıçtaki amin aşağıda açıklanan yerleşik prosedürler takip edilerek hazırlanmıştır: Blizzard, Timothy A.; Chen, Helen Y.; Wu, Jane Yang; Kim, Seongkon; Ha, Sookhee; Mortko, Christopher J.; Variankaval, Narayan; Chiu, Anna. *7-ekzo-2,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptane-6-sülfonic acid derivatives as b-lactamase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of bacterial infections.PCT Int. Appl. (2008), 101pp. WO2008039420.*



500



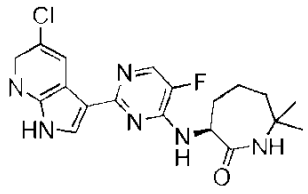
501

(*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)azepan-2-on (500).

LCMS RT = 1.6 dakika, (M+H) 357.6.

(*S*)-3-(2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)azepan-2-on (501)

LCMS RT = 1.6 dakika, (M+H) 341.4.



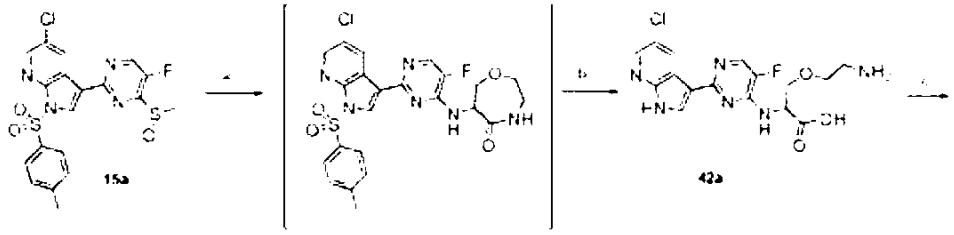
504

3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-7,7-dimetilazepan-2-on (504)

LCMS RT = 3.2 dakika, (M+H) 403.6.

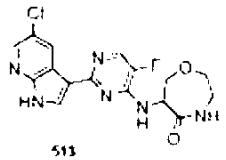
Bu bileşiğe yönelik amin, aşağıda açıklandığı üzere prosedürler takip edilerek hazırlanmıştır: J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters (1996), 37(50), 8985-8988

Referans Şeması 42



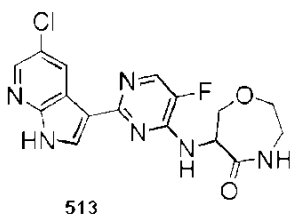
15a

42a



513

(a) 3-amino-1-metilpirolidin-2-on, DMA, 140°C mikrodalga; (b) LiOH, THF, mikrodalga, 120°C (c) EDCI, HOAt, $^{i}Pr_2NEt$, DCM-DMF (2:1).



513

6-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1,4-oksazepan-5-on (513)

$^{i}Pr_2NEt$ (0.10 mL, 0.57 mmol) ile DMF (2 mL) içindeki 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, **15a,** (0.17 g, 0.36 mmol) ve (6*S*)-6-amino-1,4-oksazepan-5-on (0.06 g, 0.43 mmol) karışımı 90°C'ye ısıtılmıştır. 1 saat sonra, sıcaklık 100°C'ye yükseltilmiştir. 24 saat sonra, karışım 140°C'ye 15 dakika (mikrodalga) ısıtılmıştır. Karışım su ve EtOAc arasında bölünmüştür ve aköz katman EtOAc ile iki kez daha ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir.

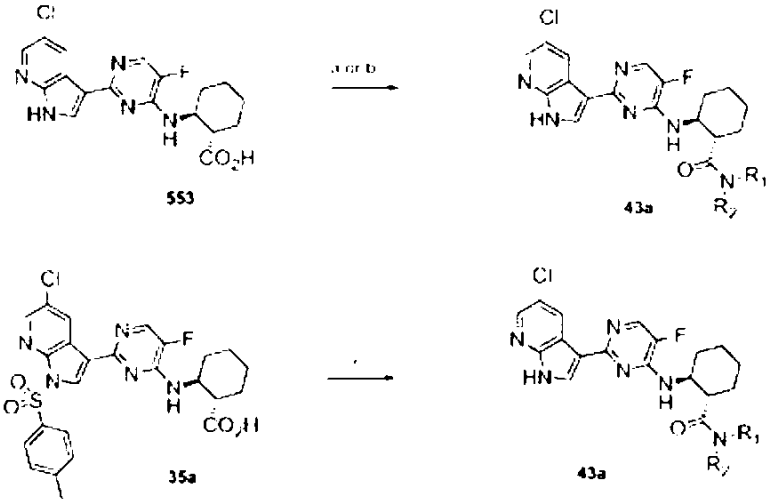
Ortaya çıkan ham materyal (0.16 g) THF (3mL) içindeki LiOH (1N solüsyon, 1mL) bir gece ile işlenmiştir. LC-MS detosilasyon ile birlikte amid hidrolizi gösterir. Karışım vakum ile konsantre edilmiştir ve yarı saf ürün (23mg) sağlamak üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. Bu materyal daha fazla saflaştırma olmadan siklizasyon koşullarına tabi tutulmuştur.

Ham materyal (0.020 g, 0.051 mmol), EDCI (0.010 g, 0.056 mmol) ve HOAt (0.002 g, 0.015 mmol) ve DCM (1 mL) ile doldurulmuş bir balona $^{i}Pr_2NEt$ (0.018 mL, 0.100 mmol) ve DMF (0.5 mL) eklenmiştir. 1 saat sonra, ek EDCI eklenmiştir (0.7 eş değer). 3.5 saat sonra, reaksiyon tamamlanmıştır ve karışım vakum ile konsantre edilmiştir. Preparatif HPLC ile saflaştırma akabinde TFA tuzunun uzaklaştırılması bazik reçine yoluyla filtrasyon ile istenen ürünü sağlamıştır: LCMS RT = 1.9 dakika, (M+H) 377.5.

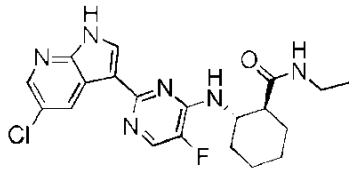
Bu bileşiğe yönelik başlangıçtaki amin, açıklandığı üzere yerleşik prosedürler takip edilerek hazırlanmıştır: J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters (1996), 37(50), 8985-8988.

Referans Şeması 43

Aşağıdakiler, **43a** tipi karboksamidlere siklohekzan karboksilik asitlerin, **553** veya **35a** dönüşümüne yönelik genel prosedürlerdir:



(a) Amin , HATU, DMF (b) BOC_2O, NH_4CO_3H piridin , DMF, (c) i Amin , HATU, DMF, akabinde ii 1N LiOH



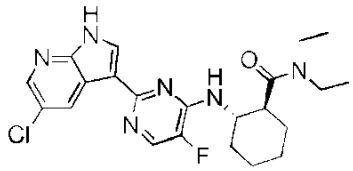
521

(1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*-etilsiklohekzankarboksamid (521) oluşumu

DMF (1.0 mL) içindeki (1S, 2S)-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzan-1-karboksilik asit, **553,**(0.049 g, 0.126 mmol) ve HATU (0.056 g, 0.147 mmol) karışımına oda sıcaklığında etilamin (0.189 mL 2 M solüsyon, 0.377 mmol) eklenmiştir. Karışım, HPLC ile belirlendiği üzere tüm başlangıç materyali dönüşene kadar oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 45 dakika sonra, karışım aköz K_2CO_3 ve EtOAc arasında bölünmüştür ve organik katman ayrılmıştır ve Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Preparatif HPLC MeOH ile bazik PSA kartuşu yoluyla elüsyonu ile parent bileşiğe dönüştürülen, akabinde *vakumda* konsantre edilen TFA tuzu olarak istenen ürünü sağlar. (14 mg, %30 verim).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (ddd, *J* = 7.1, 11.1 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H) ve 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

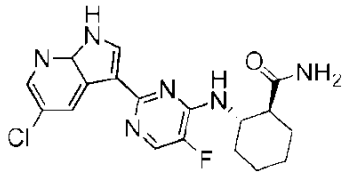
LCMS RT = 2.0 dakika, (M+H) 417.5.



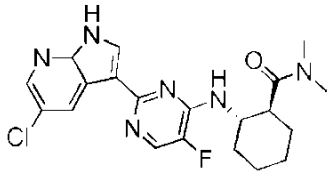
520

(1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*,*N*-dietilsiklohekzankarboksamid

LCMS RT = 2.26 dakika, (M+H) 445.58.



544
(+ / -)



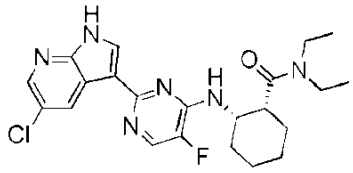
543
(+ / -)

***Cis*-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksamid (544) ve *Cis*-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*,*N*-dimetilsiklohekzankarboksamid (543) oluşumu**

DMF (5 mL) içindeki *cis*-2-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzankarboksilik asit, **554,** (0.30 g, 0.77 mmol) karışımına oda sıcaklığında piridin (0.61 g, 0.62 mL, 7.70 mmol) akabinde di-*tert*-bütil dikarbonat (0.50 g, 2.31 mmol) ve NH_4CO_3H (0.33 g, 4.22 mmol) eklenmiştir. Karışım bir gece oda sıcaklığında karıştırılmıştır. LC-MS istenen primer amid ve the *N*,*N*-dimetilamid ürün varlığı göstermiştir. 1 mL reaksiyon solüsyonu alikuotu HOAc ile asitleştirilmiştir ve DMSO ile seyreltilmiştir. Preparatif HPLC kromatografisi küçük miktarlarda iki ürünü de sağlamıştır.

Primer amid, **544,** rasemik karışım - (8.6mg): LCMS RT = 1.94 dakika, (M+H) 389.42.

Dimetilamid, **543**, rasemik karışım - (3.7 mg): LCMS RT = 2.52 dakika, (M+H) 417.44.



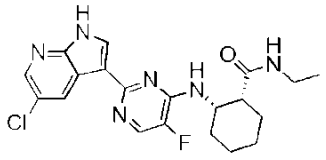
518

(1*R*, 2*S*)-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*,*N*-dietilsiklohekzankarboksamid (518) oluşumu

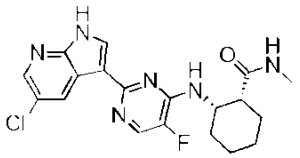
DMF (1 mL) içindeki (1*R*, 2*S*)-2-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzan-1-karboksilik asit (0.050 g, 0.092 mmol) ve HATU (0.045 g, 0.120 mmol) karışımına oda sıcaklığında *N,N*-dietilamin (0.138 mL 2 M solüsyon, 0.280 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, HPLC ile belirlendiği üzere tamamlanmıştır, su içinde LiOH (0.4 mL 1 M solüsyonu, 0.4 mmol) eklenmiştir. 6 saat sonra, LiOH (0.4 mL 1 M, 0.4 mmol) yeniden eklenmiştir ve karışım bir gece karıştırılmıştır. Karışım aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu ile söndürülmüştür. Aköz K_2CO_3 eklenmiştir ve karışım EtOAc (3 x) ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu ile yıkanmıştır, filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Preparatif HPLC, MeOH içindeki HCl ile işlem yoluyla HCl tuzuna dönüştürülen TFA tuzu olarak istenen ürünü sağlamıştır, akabinde solventler uzaklaştırılmıştır (12.9 mg, %28 verim).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3 .29 - 3.22 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 4H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ve 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.3 dakika, (M+H) 445.6.



519



539
(- / -)

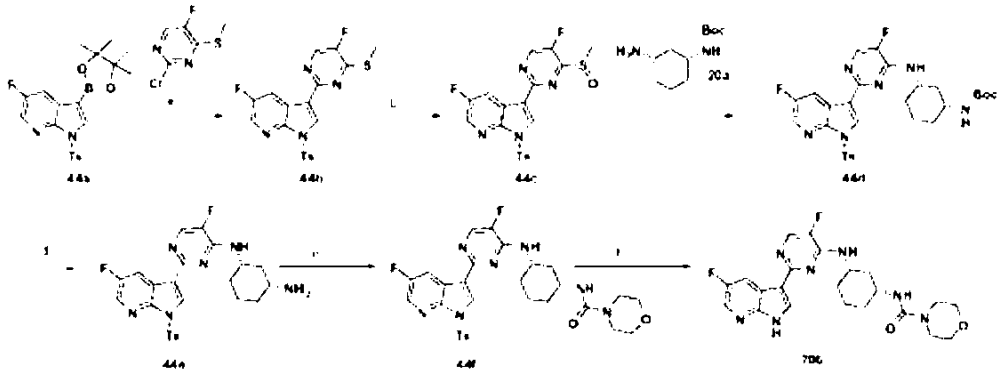
(1*R*, 2*S*)-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*-etilsiklohekzankarboksamid (519)

LCMS RT = 2.95 dakika, (M+H) 417.5.

***Cis*-2-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*-metilsiklohekzankarboksamid (539) - rasemik karışım**

LCMS RT = 2.13 dakika, (M+H) 403.44.

Referans Şeması 44



(a) $Pd(PPh_3)_4$, sodyum karbonat, DME/su, reflüks (b) meta-kloroperbenzoik asit, diklorometan, oda sıcaklığı (c) **20a,**tetrahidrofuran, 50°C (d) trifloroasetik asit, diklorometan, oda sıcaklığı (e) morfolin-4-karbonil klorid, dimetilformamid, oda sıcaklığı (f) sodyum metoksit, metanol, oda sıcaklığı.

5-floro-3-[5-floro-4-(metiltiyo)pirimidin-2-il]-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin (44b) oluşumu

2-Kloro-5-floro-4-metilsülfanil-pirimidin (34.1 g, 191.0 mmol), 5-floro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin, **44a,** (53.0 g, 127.3 mmol) ve Na_2CO_3 (40.5 g, 381.9 mmol) DME (795 mL) ve su (159 mL) karışımı içinde çözülmüştür. Karışım 20 dakika nitrojen ile temizlenmiştir ve $Pd(PPh_3)_4$ (7.4 g, 6.6 mmol) ile işlenmiştir. 20 dakika daha nitrojen ile temizlendikten sonra, reaksiyon bir gece reflükse ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur ve su (600mL) ile seyreltilmiştir. Ortaya çıkan süspansiyon oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılmıştır ve çökelti akabinde filtrasyon yoluyla toplanmıştır, su ve asetonitril ile yıkanmıştır ve beyaz bir katı olarak48.2 g 5-floro-3-[5-floro-4-(metiltiyo)pirimidin-2-il]-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin sağlamak üzere 50°C'de kurutulmuştur.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.70 - 8.58 (m, 2H), 8.54 - 8.41 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

5-floro-3-[5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il]-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin (44c) oluşumu

5-floro-3-[5-floro-4-(metiltiyo)pirimidin-2-il]-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, **44b,** (48.2 g, 111.5 mmol) diklorometan (2.3 L) içinde çözülmüştür ve parçalar halinde m-CPBA (27.5 g, 122.6 mmol) ile işlenirken, sıcaklık 20°C altında tutulmuştur. Ekleme tamamlandıktan sonra, reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır, akabinde bir başka m-CPBA (1.9 g) parçası ile işlenmiştir ve bir saat daha karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı %12 aköz K_2CO_3 (2 x 1.0 L) ile yıkanmıştır ve organik katman Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve sarı bir katı olarak 50 g 5-floro-3-[5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il]-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir .

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

***tert*-bütil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-[5-floro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo [2,3-b] piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]siklohekzil] karbamat (44d) oluşumu**

5-floro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin, **44c,** (5.9 g, 10.5 mmol) ve *tert*-bütil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-aminosiklohekzil]karbamat (3 g, 12.60 mmol) THF (100 mL) içinde çözülmüştür. Reaksiyon karışımı 50°C'ye 6 saat ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Selit eklenmiştir ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Selit destekli kalıntı 3.7 g *tert*-bütil *N*-[(1*R*, 3S)-3-[[5-floro-2-[5-floro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamat sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%20-80 EtOAc/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.29 - 4.01 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.47 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.30 - 1.03 (m, 4H).

(1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-floro-2-[5-floro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin (44e) oluşumu

tert-Bütil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-[5-floro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamat, **44d,** (3.7 g, 6.2 mmol) diklorometan (105 mL) içinde çözülmüştür ve trifloroasetik asit (31 mL) ile işlenmiştir. 5 dakika sonra, uçucu maddeler düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve ortaya çıkan kalıntı 1N NaOH (75 mL) ile işlenmiştir. Ortaya çıkan çökelti filtrasyon yoluyla toplanmıştır, su (3 x 30 mL) ile yıkanmıştır ve beyaz bir katı olarak 2.7 g (1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-floro-2-[5-floro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin sağlamak üzere vakumda kurutulmuştur.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.56 (dd, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 2H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.12 (dd, *J* = 10.3, 6.1 Hz, 3H), 7.43 *(d, J*= 8.4 Hz, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 - 1.97 (m, *J* = 17.3, 10.6, 4.1 Hz, 4H), 1.76 - 1.28 (m, 3H).

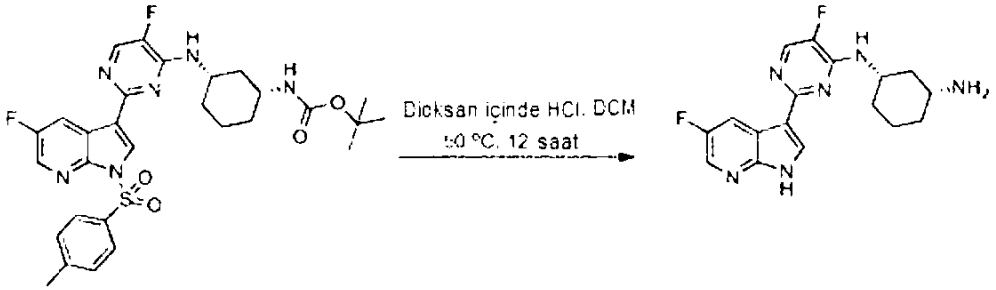
N-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-[5-floro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]siklohekzil] morfolin-4-karboksamid (44f) oluşumu

(1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-floro-2-[5-floro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin, **44e,** (2.3 g, 4.6 mmol) DMF (50mL) içinde çözülmüştür ve morfolin-4-karbonil klorid (2.1 g, 13.8 mmol) ve DIPEA (4.2 g, 5.6 mL, 32.3 mmol) ile işlenmiştir. Bir saat sonra, ortaya çıkan solüsyon su (400 mL) ile seyreltilmiştir ve iki saat daha karıştırılmıştır. Ortaya çıkan çökelti filtrasyon yoluyla toplanmıştır, su (3 x 50 mL) ile yıkanmıştır ve ham ürün sağlamak üzere kurutulmuştur. Bu materyal beyaz bir katı olarak 2.0 g *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-[5-floro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]morfolin-4-karboksamid sağlamak üzere EtOAc/DCM %20-100 kullanılarak 40g kolon üzerinde flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.53 - 8.43 (m, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 3H), 8.22 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.05 (s, *J* = 19.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 4H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.53 - 1.11 (m, *J* = 32.3, 22.8, 10.9 Hz, 4H).

N-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-(5-floro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]morfolin-4-karboksamid (706) oluşumu

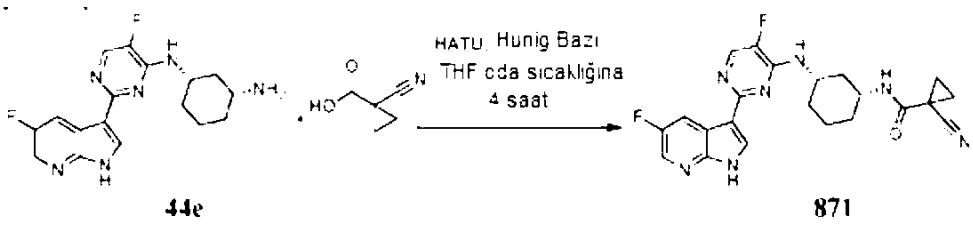
N-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-[5-floro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]morfolin-4-karboksamid, **44f,** (2.0 g, 3.2 mmol) metanol (50 mL) içinde süspanse edilmiştir ve metanol içinde %25 sodyum metoksit (19.9 mL, 92.3 mmol) ile işlenmiştir. 1 saat karıştırıldıktan sonra, solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı su (100 mL) ve etil asetat (100 mL) arasında bölünmüştür. Organik katman toplanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve sarı bir katı olarak ham ürün sağlamak üzere konsantre edilmiştir. Bu materyal DCM/MeOH %1-6 kullanılarak 40g kolon üzerinde silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılmış fraksiyonlar eter içinde 2N HCl ile işlenmiştir ve beyaz bir katı olarak1.5 g *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-(5-floro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino] siklohekzil]-morfolin-4-karboksamid sağlamak üzere konsantre edilmiştir.



44e

(1*S*,3*R*)-*N*1-(2-floro-5-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)fenil)siklohekzan-1,3-diamin (44e) oluşumu

Metilen klorid (22 mL) içindeki *tert*-bütil (1*R*, 3*S*)-3-(2-floro-5-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo-[2,3-b]piridin-3-il)fenilamino)siklohekzilkarbamat, **44d**,(0.65 g, 1.09 mmol) solüsyonuna hidrojen klorid (1,4-dioksan içinde 2.71 mL 4M solüsyon, 10.86 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 50°C'ye ısıtılmıştır ve 6 saat karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur ve sarı bir katı üretilerek *vakum ile konsantre edilmiştir*. Ham kalıntı silika jel kromatografisi (%25-50 Etil Asetat/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır. İstenen fraksiyonlar kombine edilmiştir ve sarı bir toz olarak 350 mg **44e** üretmek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir*.



44e **871**

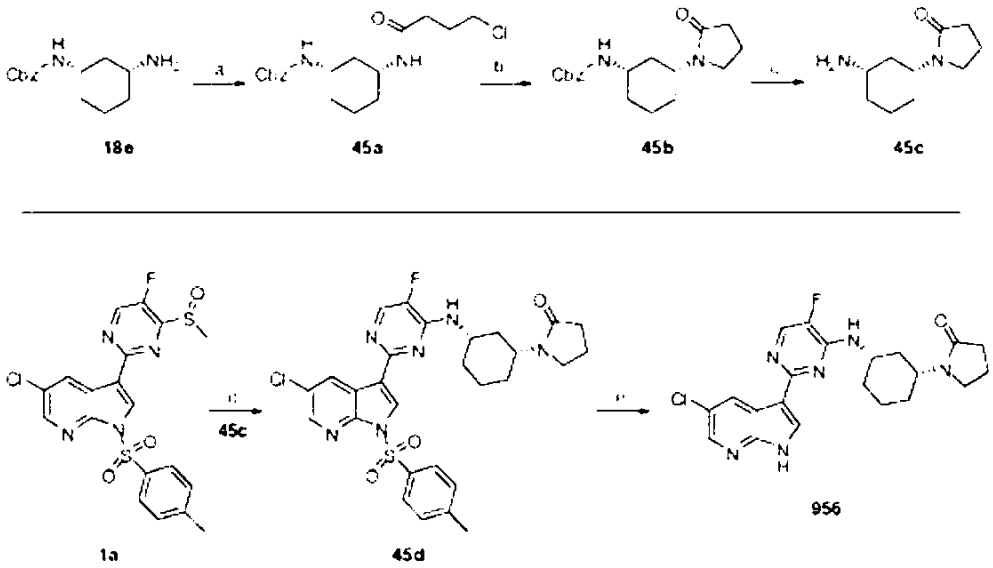
1-siyano-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-floro-5-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)fenilamino)siklohekzil)siklopropankarboksamid (871) sentezi

THF içindeki 1-siyano-1-siklopropan-karboksilik asit (0.058 g, 0.527 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında HATU (0.200 g, 0.527 mmol) akabinde *N,N*-diizopropiletilamin (0.334 mL, 1.91 mmol) eklenmiştir. Solüsyon 10 dakika karıştırılmıştır. (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-floro-5-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)fenil)siklohekzan-1,3-diamin, **44e**, (0.200 g, 0.584 mmol) akabinde eklenmiştir ve solüsyon oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır. Karışım *vakum ile konsantre edilmiştir*

ve beyazımsı bir katı olarak 80 mg **871** vermek üzere silika jel kromatografisi (%30-60 Etil Asetat/hekzan) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.06 (m, 8H).

Referans Şeması 45



(a) 4-klorobütanoil klorid, Et_3N, CH_2Cl_2; (b) KOtBu, THF; (c) H_2, Pd-C, MeOH; (d) **45c,** Na_2CO_3, THF-CH_3CN, 135°C; (e) 4M HCl, dioksan-CH_3CN.

Benzil (1*S*, 3*R*)-3-(4-klorobutanamido)siklohekzilkarbamat (45a) oluşumu

CH_2Cl_2 (34 mL) içindeki karıştırılmış benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-aminosiklohekzil]karbamat, **18e,** (0.97 g, 3.41 mmol) sulu karışımına Et_3N (1.00 mL, 7.15 mmol), akabinde 4-klorobütanoil klorid (0.40 mL, 3.58 mmol) eklenmiştir. Oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, karışım CH_2Cl_2 ile seyreltilmiştir, 1N HCl (2 x), 1N NaOH (2x) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve 1.07 g istenen ürünü vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.33 - 7.26 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.44 (dq, *J* = 3.9, 15.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.45 - 1.28 (m, 1H) ve 1.18 - 1.02 (m, 3H) ppm.

Benzil (1*S*, 3*R*)-3-(2-oksopirolidin-1-il)siklohekzilkarbamat (45b) oluşumu

THF (8.2 mL) içindeki benzil (1*S*, 3*R*)-3-(4-klorobütanamido)siklohekzilkarbamat, **45a,** (0.21 g, 0.58 mmol) sulu karışımına oda sıcaklığında potasyum *tert*-bütoksit (0.08 g, 0.69 mmol) eklenmiştir. Oda sıcaklığında 25 saat karıştırıldıktan sonra, karışım aköz doymuş NH_4Cl ile söndürülmüştür ve Et_2O (3x) ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Flaş kromatografi (SiO_2, %0-100 EtOAc-hekzan, gradyanı) istenen üründen ve küçük miktarda başlangıç materyalinden oluşan tek bir fraksiyon sağlamıştır (168 mg). Bu materyal derhal korumasız bırakma koşullarına tabi tutulmuştur.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.33 - 7.27 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.58 - 3.38 (m, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.11 - 1.76 (m, 6H), 1.63 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 1.46-1.34 (m, 3H) ve 1.21 - 1.06 (m, 2H) ppm.

1-((1*R*, 3*S*)-3-aminosiklohekzil)pirolidin-2-on (45c) oluşumu

MeOH (15 mL) içindeki gazı giderilmiş benzil (1*S*, 3*R*)-3-(2-oksopirolidin-1-il)siklohekzilkarbamat, 45b, (0.165 g, 0.522 mmol) solüsyonu ve C üzerinde Pd (%10 ıslak, Degussa, 0.050 g, 0.024 mmol) H_2 atm (balon) altına yerleştirilmiştir. 105 dakika sonra, TLC (%10 MeOH-DCM) başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini göstermiştir. H_2 uzaklaştırılmıştır ve solüsyon filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham ürün rezidüel MeOH'yi uzaklaştırmak üzere CH_3CN (2 x) ile azeotrope edilmiştir ve istenen ürünü (96 mg) sağlamıştır: FIA ($M + H^+$) 183.27

1-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzil)pirolidin-2-on (45d) oluşumu

THF (2.25 mL) ve CH_3CN (0.45 mL) içindeki 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsülfonil)-pirolo[2,3-b]piridin, **1a**, (0.14 g, 0.29 mmol) ve 1-((1*R*, 3*S*)-3-

aminosiklohekzil)pirolidin-2-on, **45c**, (0. 10 g, 0.53 mmol) ve Na_2CO_3 (0.09 g, 0.88 mmol) karışımı yeni topraklanmıştır ve 30 dakika 135°C'ye ısıtılmıştır. Karışım yavaş bir şekilde 15 mL 1M HCl'ya dökülmüştür ve EtOAc (5 x) ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Flaş kromatografi (SiO_2, %0-20 MeOH-CH_2Cl_2 gradyanı) yapışkan bir kalıntı olarak final ürünü sağlamıştır. CH_3CN ile öğütme saf olmayan, ancak nihai korumasız bırakma adımına doğrudan alınan beyazımsı toz (105 mg) sağlamıştır.

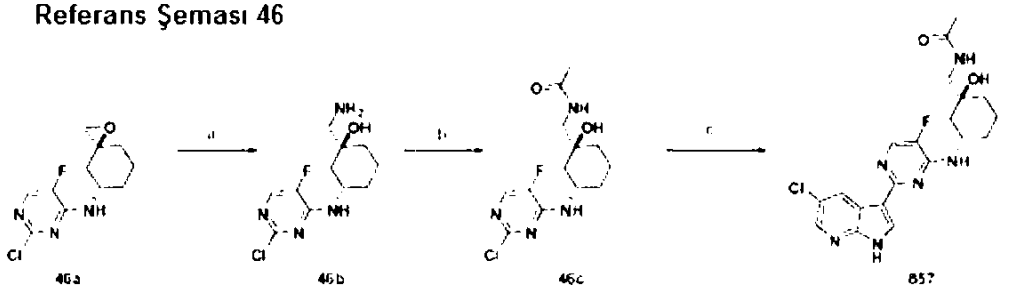
LC/MS R_t = 3.90 dakika, (M+H) 589.49.

1-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-ilamino)siklohekzil)pirolidin-2-on (956) oluşumu

CH_3CN (5mL) içindeki kısmen saflaştırılmış 1-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzil)pirolidin-2-on, **45d,** (0.105 g, 0.180 mmol) bir karışım 70°C'de dioksan içinde HCl (2 mL 4 M, 8.00 mmol) ile işlenmiştir. 2 saat sonra, karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde CH_3CN eklenmiştir ve çökeltilen katı ile daha fazla CH_3CN (3 x) öğütülmüştür. Preparatif HPLC HCl tuzu (35 mg) olarak istenen ürünü sağlamıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 *(d, J*= 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.90 - 1.59 (m, 4H) ve 1.53 - 1.43 (m, 1H) ppm; LC/MS RT = 3.15 dakika, (M+H) 429.53.

Referans Şeması 46



(a) %30 amonyum hidroksit, su, 50°C (b) Asetil klorid, diizopropiletilamin, diklorometan, oda sıcaklığı (c) 5-kloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-

2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, $Pd(PPh_3)_4$, 2M sodyum karbonat, asetonitril, 130°C, mikrodalga

(1*S*, 3*S*)-1-(aminometil)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanol (46b) oluşumu

2-Kloro-5-floro-*N*-[(3*S*, 5*S*)-1-oksaspiro[2.5]oktan-5-il]pirimidin-4-amin, **46a,** (0.19 g, 0.73 mmol) su (75 mL) içinde çözülmüştür ve %30 amonyum hidroksit (10 mL, 86.0 mmol) ile işlenmiştir. Süspansiyon 50°C'ye 5 saat ısıtılmıştır akabinde oda sıcaklığında bir gece karıştırılmaya bırakılmıştır. Uçucu maddeler düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı, (1*S*, 3*S*)-1-(aminometil)-3-(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-ilamino)siklohekzanol, daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adıma alınmıştır.

***N*-{[(1*S*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil]metil}asetamid (46c) oluşumu**

(1*S*, 3*S*)-1-(aminometil)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanol, **46b,** (0.19 g, 0.69 mmol) diklorometan (15 mL) içinde çözülmüştür ve DIPEA (1.20 mL, 6.91 mmol) ve asetil klorid (0.10 mL, 1.38 mmol) ile işlenmiştir. 5 dakika sonra, reaksiyon karışımı içinde 1N HCl'ya (30 mL) seyreltilmiştir ve aköz katman 1N NaOH eklenerek bazik pH'ye getirilmiştir. Ortaya çıkan süspansiyon diklorometan (50 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Organik katman Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve beyaz köpüklü bir katı olarak 195 mg *N*-{[(1*S*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil]metil}asetamid sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%20-100 EtOAc/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmış ham ürün sağlamak üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.* LCMS RT = 2.82 (M+1) 317.33.

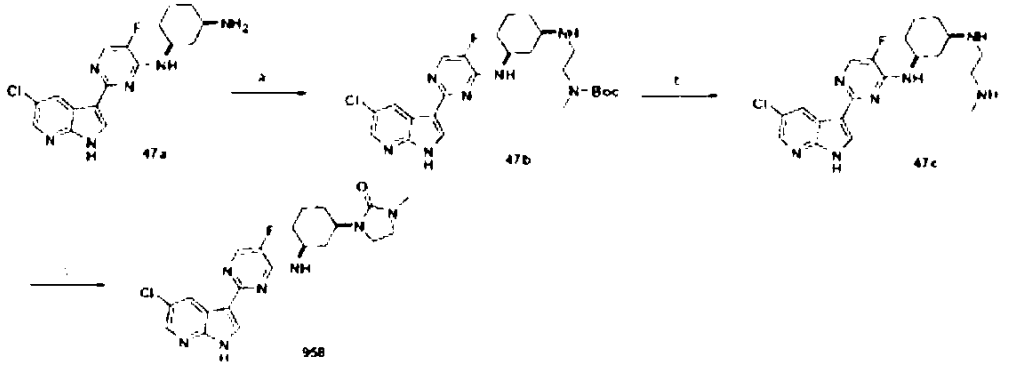
N-{[(1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil]metil} asetamid (857) oluşumu

N-{[(1*S*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil]-metil}-asetamid, **46c,** (0.2 g, 0.6 mmol) asetonitril (6 mL) içinde çözülmüştür ve 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.5 g, 1.2 mmol) akabinde $Pd(PPh_3)_4$ (0.07 g, 0.06 mmol) ile işlenmiştir. Aköz 2M sodyum karbonat (3.0 mL, 6.1 mmol) eklenmiştir ve viyal kapatılmıştır ve mikrodalgada

130°C'ye 30 dakika ısıtılmıştır. Organik katman toplanmıştır ve DMSO içinde çözülmüş ham ürün sağlamak üzere *vakum ile konsantre edilmiştir* ve konsantrasyondan sonra beyazımsı kristalin katı olarak 75 mg *N*-{[(1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil]metil}asetamid hidroklorid sağlamak üzere15 dakika boyunca 6mM HCl ile %5-70 MeOH/H_2O kullanılarak HPLC ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.02 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.09 - 1.73 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.73 - 1.42 (m, 3H), 1.28 (dd, *J* = 27.5, 10.6 Hz, 2H).; LCMS RT = 3.47 (M+1) 433.37

Referans Şeması 47



(a) *tert*-bütil *N*-metil-N-(2-oksoetil)karbamat, diizopropiletilamin, THF/EtOH, 70°C (b) HCl/dioksan, THF/MeOH (c) bis(4-nitrofenil) karbonat, diizopropiletilamin, DMF.

tert-bütil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzil-amino)etil(metil)karbamat (47b) oluşumu

THF/EtOH içinde (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)siklohekzan-1,3-diamin, **47a,** (0.14 g, 0.39 mmol) içeren bir balona *tert*-bütil *N*-metil-*N*-(2-oksoetil)karbamat (0.10 g, 0.58 mmol) ve diizopropiletilamin (0.13 mL, 0.77 mmol) eklenmiştir. Solüsyon 70°C'de 30 dakika ısıtılmıştır. Sodyum triasetoksiborohidrit (0.08 g, 0.39 mmol) eklenmiştir. Solüsyon 12 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Solüsyon

filtrelenmiştir ve solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü sağlamak üzere 6mM HCl ile %5-70 MeOH/H_2O kullanılarak HPLC ile saflaştırılmıştır.

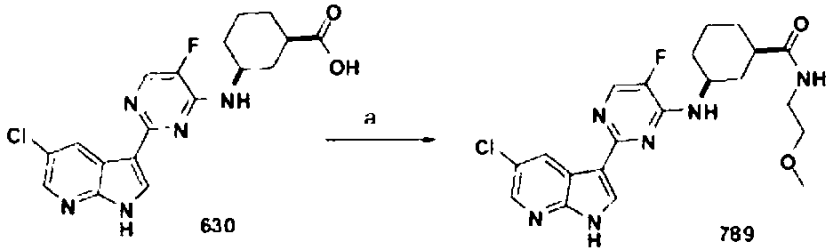
(1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)-*N*3-(2-(metilamino)etil)siklohekzan-1,3-diamin (47c) oluşumu

Diklorometan/MeOH karışımı içinde *tert*-bütil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzilamino)etil(metil)karbamat, **47b,** (0.02 g, 0.04 mmol) içeren balona Dioksan (3.86 mL 4 M solüsyonu, 15.44 mmol) içindeki HCl eklenmiştir. Solüsyon oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmıştır. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve daha fazla saflaştırma olmadan kullanılmıştır.

1-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzil)-3-metilimidazolidin-2-on (958) oluşumu

DMF içinde (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)-*N*3-(2-(metilamino)etil)siklohekzan-1,3-diamin, **47c,** (0.020 g, 0.048 mmol) içeren balona diizopropiletilamin (0.025 mL, 0.144 mmol) ve bis(4-nitrofenil) karbonat (0.016 g, 0.053 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü sağlamak üzere 6mM HCl ile %5-70 MeOH/H_2O kullanılarak HPLC ile saflaştırılmıştır.

Referans Şeması 48

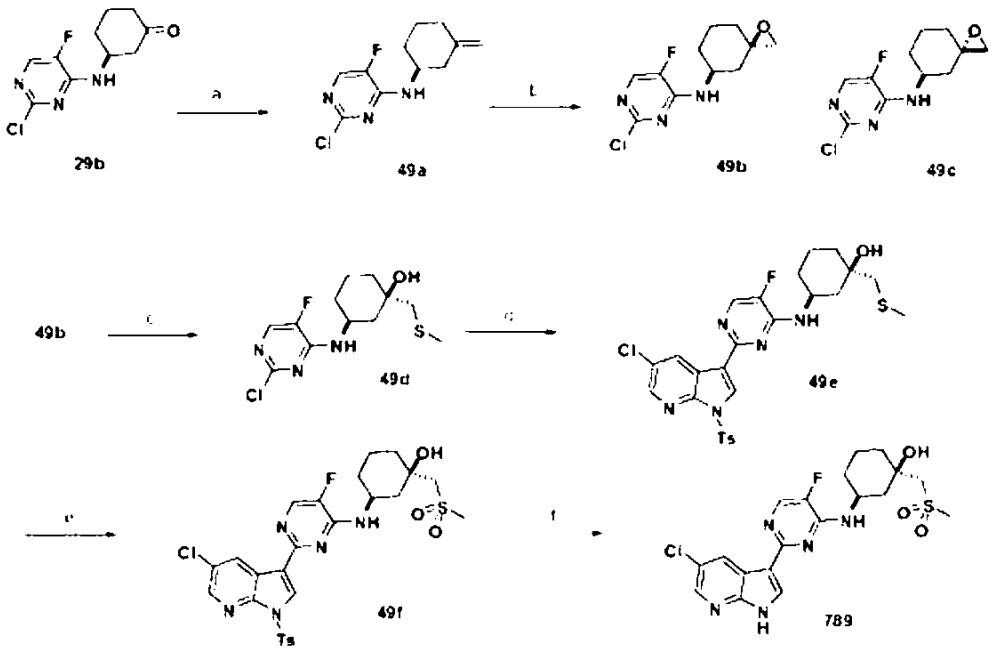


(a) 2-Metoksietanamin, HATU, DIEA, CH_3CN, DMF

(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-*N*-(2-metoksietil)siklohekzankarboksamid (789) oluşumu

(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzankarboksilik asit (HCl tuzu)(0.05 g, 0.12 mmol), HATU (0.09 g, 0.24 mmol), diizopropiletilamin (0.06 g, 0.47mmol) ve 2-metoksietanamin (0.04 g, 0.47 mmol) oda sıcaklığında bir gece 1 ml DMF ve CH_3CN içinde birlikte karıştırılmıştır. Tüm uçucu maddeler nitrojen akışı ve ısı ile uzaklaştırılmıştır. Kalıntı metanol içinde çözülmüştür ve %10 - 90 MeOH/su (HCl modifiye edici ajan) ile faz preparatif HPLC ile saflaştırma istenen ürünü HCl tuzu olarak vermiştir.

Referans Şeması 49



(a) metil(trifenil)fosfonyum bromid, (bis(trimetilsilil)amino)lityum, THF (b) 3-kloroperoksibenzoik asit, MeOH, H_2O. (c) metilsülfanilsodyum, THF (d) 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin, Na_2CO_3, tetrakis trifenilfosfinpaladyum(O), CH_3CN (e) 3-kloroperoksibenzoik asit, CH_2Cl_2 (f) NaOMe, MeOH.

(*S*)-2-kloro-5-floro-*N*-(3-metilensiklohekzil)pirimidin-4-amin (49a) oluşumu

Yakılmış kuru balon içinde THF (100 mL) içinde metil(trifenil)fosfonyum bromid (0.86 g, 2.40 mmol) süspansiyona (bis(trimetilsilil)amino)lityum (2.40 mL 1 M solüsyon, 2.40 mmol) oda sıcaklığında eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat

karıştırmaya bırakılmıştır. 20 mL THF içindeki (*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanon, **29b,** (0.48 g, 2.00 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat karıştırmaya bırakılmıştır. Karışım tuzlu su içine dökülerek söndürülmüştür ve aköz faz EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham kalıntı 270 mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır: LCMS RT: 3.83 dakika, (M+1): 242.2.

2-kloro-5-floro-*N*-((3*R*, 5*S*)-1-oksaspiro[2.5]oktan-5-il)pirimidin-4-amin (49b, 49c) oluşumu

3-kloroperoksibenzoik asit (0.40 g, 1.79 mmol) oda sıcaklığında su (0.6 mL) ve MeOH (1.5 mL) içindeki (*S*)-2-kloro-5-floro-*N*-(3-metilensiklohekzil)pirimidin-4-amin, **49a,** (0.27 g, 1.12 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırmaya bırakılmıştır. Karışım EtOAc ile seyreltilmiştir ve aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu ile yıkanmıştır. Organik faz kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham kalıntı diastereomerleri, **49b** ve **49c** veren silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır. İzole üst (daha az polar) spot, **49b,** aşağıdaki şekilde karıştırılmıştır: LCMS RT = 3.21 (M+1) 258.2.

(1*R*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-(metil-tiyometil)siklohekzanol (49d) oluşumu

2-kloro-5-floro-*N*-((3R, 5*S*)-1-oksaspiro[2.5]oktan-5-il)pirimidin-4-amin, **49b,** (0.10 g, 0.38 mmol) THF (2 mL) içinde çözülmüştür. Metilsülfanilsodyum (0.08 g, 1.15 mmol) reaksiyona eklenmiştir ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırmaya bırakılmıştır. THF (2 mL) içindeki ek 36 mg metilsülfanilsodyum kısmı eklenmiştir ve reaksiyon karışımı bir gece oda sıcaklığında karıştırılmıştır. LCMS başlangıçtaki materyalin hala bulunduğunu gösterdikten sonra, reaksiyon 50°C'ye ılıtılmıştır ve 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon su ile söndürülmüştür ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham kalıntı silika jel kromatografisi (%0-100 Etoac/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır. Ürün (küçük miktarlarda başlangıç materyali ile kontamine

edilmiştir) daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adıma taşınmıştır. LCMS RT = 3.56 (M+1) 306.2.

(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-(metiltiyometil)siklohekzanol (49e) oluşumu

CH_3CN (4 mL) içindeki (1*R*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-(metiltiyometil)siklohekzanol, **49d,** (0.09 g, 0.28 mmol) solüsyonuna 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.14 g, 0.33 mmol) akabinde aköz Na_2CO_3 (0.42 mL 2 M solüsyon, 0.83 mmol) eklenmiştir. Reaksiyonun, 15 dakika nitrojen ile gazı giderilmiştir ve tetrakis trifenilfosfinpaladyum(0) (0.02 g, 0.01 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 140°C'ye mikrodalga ışınımı yoluyla 20 dakika ısıtılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur ve su/EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham kalıntı silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/ hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.30 (t, *J* = 26.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.95 - 7.45 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.32 - 3.84 (m, 1H), 2.70 *(d, J* =19.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 2.14 - 1.59 (m, 6H), 1.48 - 0.83 (m, 3H).

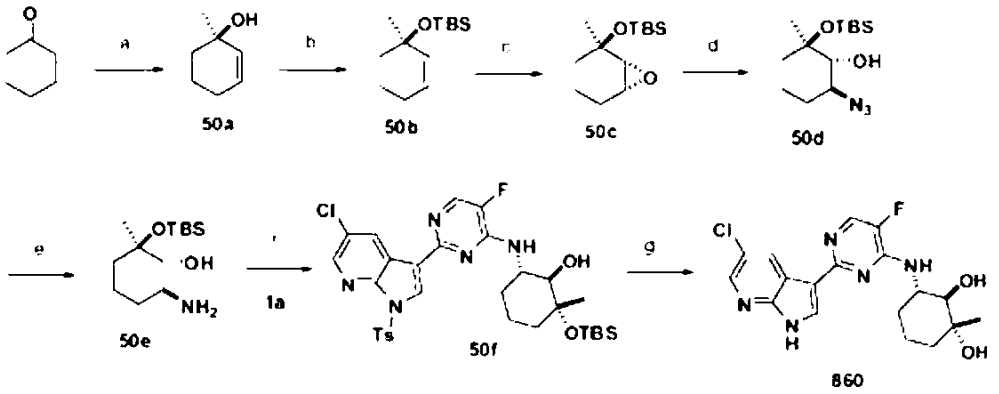
(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-(metilsülfonilmetil)siklohekzanol (49f) oluşumu

CH_2Cl_2 (2 mL) içindeki soğuk (0°C) (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-(metiltiyometil)siklohekzanol, **49e**, (0.044 g, 0.077 mmol) solüsyonuna 3-kloroperoksibenzoik asit (0.034 g, 0.155 mmol) eklenmiştir. 1 saat 0°C'de karıştırıldıktan sonra, karışım su ve CH_2Cl_2 ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham kalıntı silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/ hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır. LCMS RT = 4.20 (M+1) 608.3.

(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-(metilsülfonilmetil)siklohekzanol (886) oluşumu

MeOH (2 mL) içindeki (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-(metilsülfonilmetil)siklohekzanol, **49f,** (0.045 g, 0.074 mmol) solüsyonuna NaOMe (2 mL %25 w/v, 9.255 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 dakika karıştırmaya bırakılmıştır, daha sonra karışım aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu eklenmesi ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik tuzlu su ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham kalıntı silika jel kromatografisi (%0-10 MeOH/ CH_2Cl_2 gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

Referans Şeması 50



(a) $AlMe_3$, $[Rh_2(cod)_2Cl_2]$, (S)-BINAP, THF, 0°C (b) TBSCl, imidazol, DMAP, DMF (c) 3-kloroperoksibenzoik asit, CH_2Cl_2(d) sodyum azid, NH_4Cl, MeOH, H_2O (e) H_2, Pd-C (%10), EtOAc (f) 5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, $^iPr_2NEt$, mikrodalga, 70°C (g) TBAF, THF

(*R*)-1-metilsiklohekz-2-enol (50a) oluşumu

1000 mL yakılarak kurutulmuş yuvarlak tabanlı balonda anhidröz THF (350 mL) içinde (*S*)-BINAP (6.2 g, 10.0 mmol) ve $Rh_2(cod)_2Cl_2$ (2.1 g, 4.2 mmol) karışımı oda sıcaklığında30 dakika nitrojen altında karıştırılmıştır. Homojen kırmızı reaksiyon karışımı akabinde 0°C'ye soğutulmuştur ve siklohekz-2-en-1-on (16.0 g, 166.4 mmol) eklenmiştir akabinde damlatılarak saf trimetilalüminyum (12.4 g, 16.5 mL, 166.4 mmol)

eklenmiştir. Karışım oda sıcaklığına 30 dakika ılımaya bırakılmıştır ve akabinde 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon NMR ile izlenmiştir ve işlenmiş alikuot tersiyer alkole tamamen dönüşüm göstermiştir.

Reaksiyon tamamladığında, sıcaklık 0°C'ye düşürülmüştür ve aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu (500 mL) ile dikkatli bir şekilde söndürülmüştür. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz faz eter (5 X 100 mL) ile yıkanmıştır ve kombine organikler kurutulmuştur ($MgSO_4$), selit pedi boyunca filtrelenmiştir ve sarı-kahverengi ham yağa *vakum ile konsantre edilmiştir*. Vakum ile damıtma (0.5-1 mm Hg'de38°C), 13.9 g (%72) açık amber rengi yağ sağlamıştır.

(*R*)-*tert*-bütildimetil(1-metilsiklohekz-2-eniloksi)silan (50b) oluşumu

20 kuru DMF içindeki (*R*)-1-metilsiklohekz-2-enol, **50a,** (1.00 g, 8.91 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında 4*H*-imidazol (1.82 g, 26.74 mmol), *tert*-bütildimetilklorosilan (2.02 g, 13.33 mmol) ve katalitik miktarda 4-dimetilaminopiridin (0.11 g, 0.89 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Akabinde eter ile seyreltilmiştir, sırasıyla su, sitrik asit ve su ile yıkanmıştır. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Renksiz ham yağ 1.98 g daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adımda doğrudan kullanılmıştır.

***tert*-bütildimetil((1*R*, 2*R*, 6*R*)-2-metil-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-2-iloksi)silan (50c) oluşumu**

3-klorobenzenkarboperoksoik asit (2.47 g, 11.00 mmol) karıştırılmış (*R*)-*tert*-bütildimetil(1-metilsiklohekz-2-eniloksi)silan, **50b,** (1.98 g, 8.87 mmol) ve nitrojen altında oda sıcaklığında 30 mL kuru diklorometan içinde sodyum hidrojen karbonat solüsyonuna tek parça halinde eklenmiştir. Ortaya çıkan 20 saat karışım karıştırılmıştır. Akabinde, %25 sodyum sülfit solüsyonu (30 mL) eklenmiştir ve ortaya çıkan iki fazlı karışım 15 dakika karıştırılmıştır. 2 katman ayrılmıştır ve aköz katman diklorometan (2X20 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar aköz doymuş $NaHCO_3$ ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve *vakum ile konsantre edilmiştir*. Ham kalıntı 647 mg bileşik **50c** sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-10 EtOAc-hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

(1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-azido-1-(*tert*-bütildimetilsililoksi)-1-metilsiklo-hekzan-2-ol (50d) oluşumu

Metanol (5 mL) ve H_2O(0.6 mL) içindeki karıştırılmış *tert*-bütil-dimetil-[[(1*R*, 5*R*, 6R)-5-metil-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-5-il]oksi] silan, **50c,** (0.05 g, 2.15 mmol) solüsyonuna NH_4Cl (0.23 g, 0.15 mL, 4.30 mmol) eklenmiştir, akabinde sodyum azid (0.42 g, 1.26 mL, 6.45 mmol) parçalar halinde eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı 60°C'ye ısıtılmıştır, 12 saat karıştırılmıştır, bu noktada TLC-analizi başlangıç materyalinin eser miktarlarını ortaya çıkarmıştır. Reaksiyon karışımı ambiyant sıcaklığına soğutulmuştur, H_2O (2 mL) ile söndürülmüştür, metanolü uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir, etil asetat (3 x 15 mL) ile ekstrakte edilmiştir, tuzlu su (10 mL) ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün berrak bir yağ olarak 254 mg (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-azido-6-[*tert*-bütil(dimetil)silil]oksi-siklohekzanol, **50d** vermek üzere silika jel kromatografisi (içinde %2.5-10 etil eter) ile saflaştırılmıştır.

(1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-amino-1-(*tert*-bütildimetilsililoksi)-1-metilsiklohekzan-2-ol (50e) oluşumu

20 mL etil asetat içinde azid, **50d,** (0.25 g; 0.89 mmol) solüsyonu bir gece 1 atmosfer hidrojen altında Degussa paladyum (%20 mol) ile hidrojenlenmiştir. Reaksiyon karışımı selit üzerinde filtrelenmiştir ve selit 2 X 10 mL EtOAc ile ayrıştırılmıştır. Filtrat daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adıma yönelik doğrudan kullanılan 230 mg yağ vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

(1*R*, 2*R*, 6*S*)-2-(*tert*-bütildimetilsililoksi)-6-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-2-metilsiklohekzanol (50f) oluşumu

Mikrodalga kapatılmış tüp kabında THF (8 mL) içindeki karıştırılmış (1*R*, 2*R*, 6*S*)-6-amino-2-[*tert*-bütil(dimetil)silil]oksi-2-metil-siklohekzanol, **50e,** (0.16 g, 0.62 mmol) süspansiyonuna 5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, **1a**, (0.29 g, 0.63 mmol) akabinde *N*-etil-N-izopropil-propan-2-amin (0.13 mL, 0.74 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kapatılmıştır ve 70°C'ye ılıtılmıştır, 14 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı ambiyant sıcaklığına

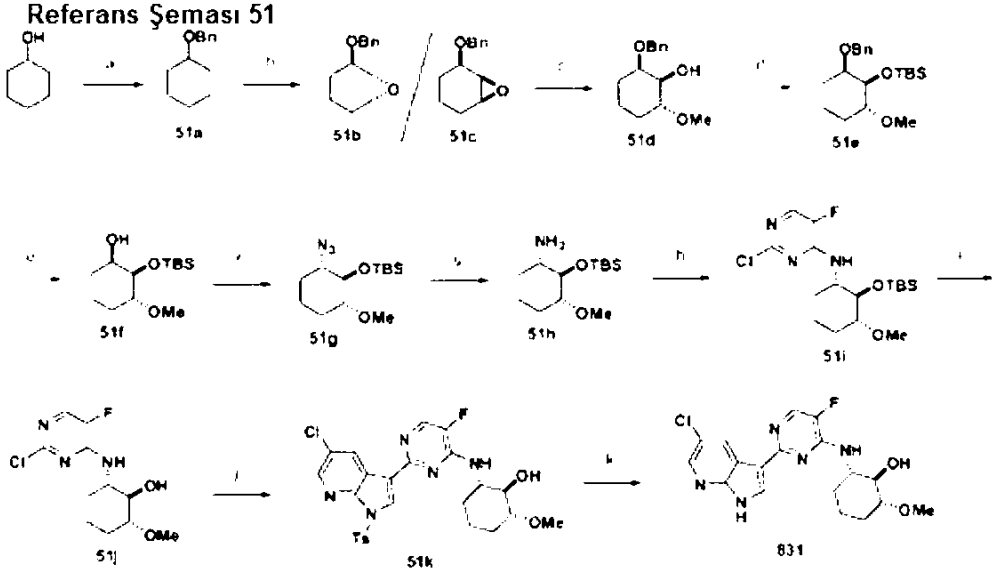
soğutulmuştur, su (2 mL) eklenmiştir, THF'yi uzaklaştırmak üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün etil asetat (25 mL) ile seyreltilmiştir, çözülemeyen materyal (sülfon **Ia)** filtrasyon yoluyla uzaklaştırılmıştır. Organik katman ayrılmıştır, tuzlu su (2 x 5 mL) ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün 350 mg (1*R*, *2R,* 6*S*)-2-[*tert*-bütil(dimetil)silil]oksi-6-[[2-metil[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-piridin-4-il]amino]siklohekzanol (**50f**) vermek üzere elüent olarak hekzan içinde %10-30 etil asetat kullanılarak hekzan içinde silika jel pedi ile saflaştırılmıştır.

(1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzan-1,2-diol (860) oluşumu

THF (2 mL) içindeki karıştırılmış (1*R*, 2*R*, 6*S*)-2-[*tert*-bütil(dimetil)silil]oksi-6-[[2-metil[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-piridin-4-il]amino]siklohekzanol, **50f,**(0.11 g; 0.16 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında tetrabütilamonyum florid (1.5 eş değer) eklenmiştir

ve reaksiyon karışımı 1.5 saat karıştırılmıştır, bu noktada HPLC-analizi başlangıç materyali göstermemiştir, ancak detosile ürün minör desililasyon ile gözlenmiştir. Ek TBAF eş değeri eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı etil asetat (10 mL) içinde süspanse edilmiştir, H_2O (2 x 4 mL), aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu (2 mL) ve tuzlu su (2 mL) ile yıkanmıştır. Organik faz kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve 139 mg ham sağlamak üzere vakum ile konsantre edilmiştir. Ham kalıntı 15 mg istenen ürünü, **860** vermek üzere revers faz HPLC (%5-95 MeOH/su w/ HCl tampon 15 dakika boyunca) ile saflaştırılmıştır. LCMS M+1 = 392.34

Referans Şeması 51



(a) NaH, BnBr, THF, 60°C (b) 3-kloroperoksibenzoik asit, CH_2Cl_2, 0°C (c) H_2SO_4, MeOH (d) TBSCl, imidazol, DMAP, DMF (e) H_2, Pd-C (10%), EtOAc (f) trifenilfosfin, diizopropilazadikarboksilat, difenilfosforil azid, THF (g) H_2, Pd-C (%10), EtOAc (h) 2,4-dikloro-5-floropirimidin, K_2CO_3, CH_3CN/IPA (i) TsOH, MeOH (j) 5-kloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, aköz Na_2CO_3, CH_3CN, mikrodalga, 120°C (k) LiOH, H_2O/THF, mikrodalga, 120°C.

((siklohekz-2-eniloksi)metil)benzen (51a) oluşumu

Anhidröz THF (100 mL) içindeki siklohekz-2-en-1-ol (10.0 g, 101.9 mmol) solüsyonu 50°C'de tutulan anhidröz THF (250 mL) içindeki sodyum hidrit (8.0 g, 199.7 mmol) (yağ içinde %60 yağ içindeki dispersiyon) ve benzil bromid içeren karıştırılmış süspansiyona eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon 18 saat 55-60°C'de karıştırılmıştır. Ambiyant sıcaklığa soğutmadan sonra, reaksiyonu söndürmek üzere su eklenmiştir ve karışım eter (500 mL) ile seyreltilmiştir. Organik faz ayrılmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adımda doğrudan kullanılmış 16.1g istenen ürünü **51a** sağlamak üzere kısa silika pedi filtrasyonuna tabi tutulmuş bir yağa *vakum ile konsantre edilmiştir.*

Rasemik *cis* ve *trans*-1-benziloksi)-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan (51b ve 51c) oluşumu

0°C'de 500 mL CH_2Cl_2 içindeki benzil eter **51a** solüsyonu (16.10 g, 0.89 mol) %77 m-CPBA (21.08 g; 0.09 mol) ile parçalar halinde işlenmiştir. Reaksiyon karışımı 2 saat 0°C'de, akabinde oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, sodyum tiyosülfat (100 mL) ile söndürülmüştür ve organik faz ayrıca 100 mL daha sodyum tiyosülfat, akabinde aköz $NaHCO_3$ solüsyonu, %5 NaOH (200 mL) ve son olarak su ile yıkanmıştır. Organik faz kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve izole edilmiş 11.44 g *trans*-epoksit **51b** ve 3.95 g *cis*-epoksit **51c** (66:34 oran) vermek üzere silika jel kromatografisi (%5 ila %20 Et_2O/ hekzan) ile saflaştırılmış bir yağ vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir .

***Rasemik* 1-benziloksi-3-metoksisiklohekzan-2-ol (51d) oluşumu**

30 mL anhidröz metanol içindeki 0.2N sülfürik asit (9.8 mmol) içindeki *cis*-1-benziloksi)-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan, **51c**, (2.0 g; 9.8 mmol) solüsyonu oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon su ile seyreltilmiştir ve eter ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adımda doğrudan kullanılmış 2.31 g yağ vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

***Rasemik* [1-benziloksi-3-metoksi-2-siklohekzanoksi]*tert*-bütil-dimetilsilan (51e) oluşumu**

20 kuru DMF içindeki oda sıcaklığında1-benziloksi-3-metoksi-siklohekzan-2-ol, **51d**, (2.31 g, 9.78 mmol), *tert*-bütil-klorodimetil-silan (2.21 g, 2.73 mL, 14.66 mmol) solüsyonuna 4H-imidazol (1.997 g, 29.33 mmol) ve katalitik miktarda 4-dimetilaminopiridin (0.12 g, 0.98 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Akabinde eter ile seyreltilmiştir, su, aköz doymuş sitrik asit solüsyonu ve su yeniden ile yıkanmıştır. Organik faz $MgSO_4$ kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Renksiz ham yağ daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adımda doğrudan kullanılmıştır.

***Rasemik* [1-Hidroksi-3-metoksi-2-siklohekzanoksi]*tert*-bütil-dimetilsilan (51f) oluşumu**

Rasemik [1-benziloksi-3-metoksi-2-siklohekzanoksi]*tert*-bütil-dimetilsilan, **51e,** (3.4 g, 9.7 mmol) solüsyonu etil asetat (50 mL) içinde çözülmüştür ve 1 saat Pd-C %10 ile 45 PSI hidrojen altında hidrojenlenmiştir. Reaksiyon karışımı 2.72 g istenen ürünü **51f** vermek üzere *vakumda* konsantrasyondan sonra naylon/fiberglas filtre üzerinde filtrelenmiştir. Bu materyal daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adımda doğrudan kullanılmıştır.

Rasemik [1-Azido-3-metoksi-2-siklohekzanoksi]*tert*-bütil-dimetilsilan (51g) oluşumu

60 mL kuru THF içindeki oda sıcaklığında *rasemik* [1-Hidroksi-3-metoksi-2-siklohekzanoksi]*tert*-bütil-dimetilsilan, **51f,** (2.5 g; 9.6 mmol) solüsyonuna trifenilfosfin (5.0 g; 19.2 mmol), DIAD (3.9 g; 19.2 mmol) ve difenilfosforil azid (5.3 g; 19.2 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 60 saat karıştırılmıştır. Solvent *vakum ile konsantre edilmiştir* ve ortaya çıkan yağ 2.57 g istenen ürünü **51g** vermek üzere silika jel kromatografisi (%10 Et_2O-Hekzan ila eter gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

Rasemik [1-Amino-3-metoksi-2-siklohekzanoksi]*tert*-bütil-dimetilsilan (51h) oluşumu

20 mL etil asetat içindeki *rasemik* [1-Azido-3-metoksi-2-siklohekzanoksi]*tert*-bütil-dimetilsilan, **51g,** (2.57 g; 6.3 mmol) solüsyonu 1 saat Parr hidrojenleme aparatında 45 PSI'de Pd-C %10 (5 mol; Degussa) ile hidrojenlenmiştir. Reaksiyon karışımı naylon ve cam fiber filtre üzerinde filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak2.32 g istenen ürünü **51h** sağlamak üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

Rasemik _N_-((1-2-(*tert*-bütildimetilsililoksi)-3-metoksisiklohekzil)-2-kloro-5-floropirimidin-4-amin (51i) oluşumu

Bir balona *rasemik* [1-Amino-3-metoksi-2-siklohekzanoksi]*tert*-bütil-dimetilsilan, **51h,** (2.32 g; 6.26 mmol) yerleştirilmiştir. Buna 125 mL toplam hacme kadar MeCN ve IPA (1.5:1 v/v) eklenmiştir. Solüsyona dipotasyum karbonat (4.32 g, 31.30 mmol) eklenmiştir ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırmaya bırakılmıştır (bulunabilecek herhangi bir suyu uzaklaştırmak üzere). Bu karışıma 2, 4-dikloro-5-floro-pirimidin (3.14 g, 18.78 mmol) ve eklenmiştir karışım oda sıcaklığında 60

saat karıştırılmıştır. Reaksiyon selit yoluyla filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham kalıntı 2.27g saf rasemat bileşiği **51i** vermek üzere silika jel kromatografisi (%20-100 Eter/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

(1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-6-metoksi-siklohekzanol (51j) oluşumu

30 mL MeOH içindeki *rasemik N*-((1-2-(*tert*-bütildimetilsililoksi)-3-metoksisiklohekzil)-2-kloro-5-floropirimidin-4-amin, **51i,** (1.96 g, 5.03 mmol) bileşiği solüsyonuna p-TsOH (1.73 g; 10.06 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır ve akabinde kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı EtOAc içinde çözülmüştür (125 mL) ve aköz potasyum karbonat 1M (2 X 50 mL), akabinde tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik faz kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak635 mg kiral alkol **51j** vermek üzere SFC enantiyomer ayrımından sonra (%50 EtOH-%50 CO_2; 10 mL/dakika; 100 bar) *vakum ile konsantre edilmiştir* .

(1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-6-metoksisiklohekzanol (51k) oluşumu

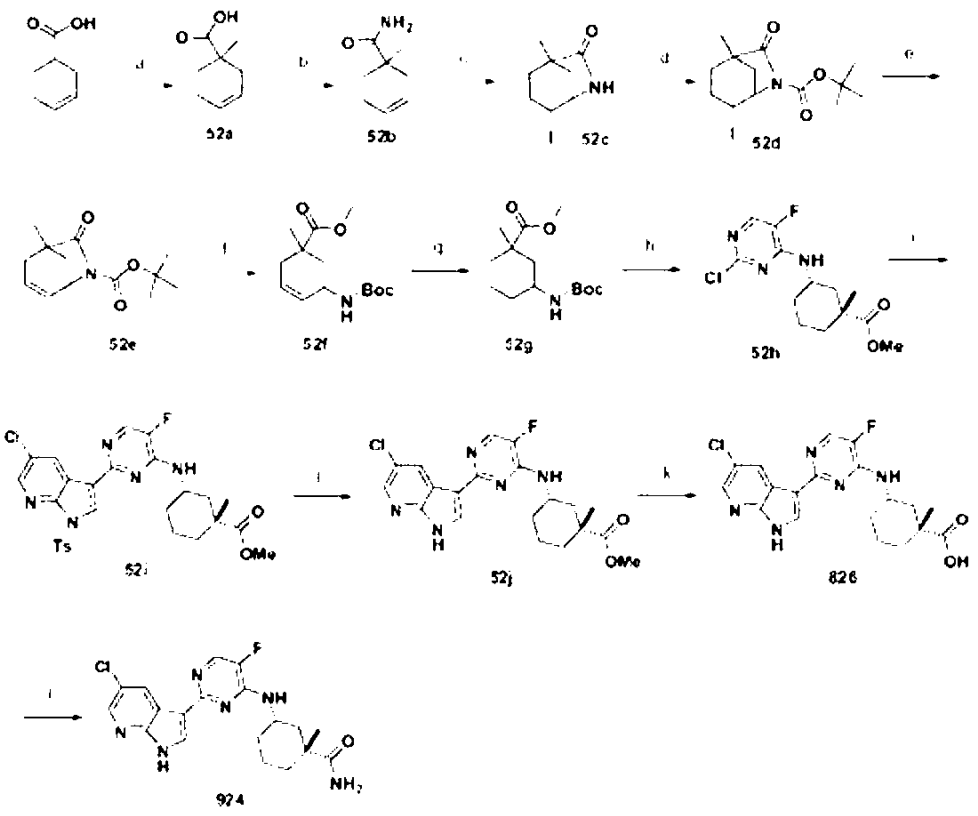
Mikrodalga tüpüne 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.10 g, 0.23 mmol) yerleştirilmiştir. Buna asetonitril (0.61 mL) eklenmiştir ve solüsyonun nitrojen ile oksijeni giderilmiştir. Reaksiyona (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-6-metoksi-siklohekzanol, **51j,** (0.04 g, 0.14 mmol) ve paladyum katalizörü (24 mg) ve akabinde aköz sodyum karbonat (0.21 mL 2 M solüsyon, 0.41 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon kapatılmıştır ve 120°C'ye mikrodalga reaktöründe 15 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon etil asetat (40 mL) ile seyreltilmiştir, florisil yoluyla filtrelenmiştir ve yeşil bir katı olarak ham ürünü vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.* Bu silika jel kromatografisi (% 20-75 EtOAc/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır. Ortaya çıkan ürün doğrudan bir sonraki adımda kullanılmıştır.

LCMS (M+1) = 546.35.

(1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-6-metoksisiklohekzanol (831) oluşumu

Mikrodalga viyaline azaindol 51k (0.050 g; 0.092 mmol) yerleştirilmiştir. Buna 3 mL THF ve 0.9 mL 0.8 M LiOH eklenmiştir. Viyal kapatılmıştır ve 120°C'ye 15 dakika mikrodalgada ısıtılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, 9 eş değer 1N HCl (0.704 mL) ile nötralize edilmiştir, akabinde aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu eklenmiştir ve organik faz ayrılmıştır ve saflaştırmaya yönelik silika jel üzerinde yüklenmiştir ve 34.5 mg (%91) istenen ürünü **831** sağlamak üzere 10 dakika boyunca w/ %2 MeOH ila %12 gradyanı (4 g kolonu) ile ayrıştırılmıştır.

Referans Şeması 52



(a) LDA, iyodometan, THF, -78°C (b) $SOCl_2$, DMF, CH_2Cl_2, reflüks, akabinde NH_4OH (c) TMSOTf, iyodin, Et_3N, pentan, CH_2Cl_2(d) Boc_2O, DMAP, CH_2Cl_2 (e) 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undec-7-ene, tolüen, reflüks (f) Cs_2CO_3, MeOH (g) H_2, Pd-C (%5), MeOH, 2 gün (h) HCl, MeOH; 2,4-dikloro-5-floropirimidin, $^iPr_2NEt$, DMF; SFC kiral ayırma (i) 5-kloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, THF/H_2O, reflüks (j) NaH, MeOH (k) LiOH, H_2O/MeOH (l) benzotriazol-1-il-[bis(dimetilamino)metilen]oksonyum hekzaflorofosfat, $^iPr_2NEt$, THF, NH_4Cl.

1-metilsiklohekz-3-en-1-karboksilik asit (52a) oluşumu

N-izopropilpropan-2-amin (50.1 g, 69.5 mL, 495.5 mmol) 50 mL THF içinde çözülmüştür. Solüsyona n-bütillityum (hekzan içinde 174.4 mL 2.5 M solüsyonu, 436.0 mmol) -78°C'de eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon 30 dakika -78°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyona akabinde siklohekz-3-en-1-karboksilik asit (25.0 g, 198.2 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 2 saat 60°C'ye ılımaya bırakılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur ve iyodometan (29.5 g, 13.0 mL, 208.1 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece karıştırmaya bırakılmıştır ve akabinde pH < 4 olana kadar 1 N HCl ile söndürülmüştür. Ham ürün CH_2Cl_2 ve su ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz sarı bir yağ (27 g) vermek *vakum ile konsantre edilmiştir* ve daha fazla saflaştırma olmadan kullanılmıştır.

MS/RT: 141.09 (M+H)/1.65

1-metilsiklohekz-3-en-1-karboksamid (52b) oluşumu

CH_2Cl_2 (200 mL) içinde çözülmüş 1-metilsiklohekz-3-en-1-karboksilik asit, **52a,**(54.0 g, 385.2 mmol) solüsyonuna tiyonil klorid (56.2 mL, 770.4 mmol) ve 1 mL DMF eklenmiştir. Reaksiyon 3 saat reflükse ısıtılmıştır, akabinde soğutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Kalıntı 200 mL CH_2Cl_2içinde yeniden çözülmüştür. Reaksiyona amonyum hidroksit (148.2 mL 13 M solüsyonu, 1.9 mol) yavaş bir şekilde eklenmiştir. Reaksiyon bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon CH_2Cl_2 ve suya ekstrakte edilmiştir. Organik faz *vakum ile konsantre edilmiştir* ve 25 g 1-metilsiklohekz-3-en-1-karboksamid vererek flaş silika jel kromatografisi (EtOAc) ile saflaştırılmıştır.
MS/RT: 139.96 (M+H)/2.66

4-iyodo-1-metil-6-azabisiklo[3.2.1]oktan-7-on (52c) oluşumu

1-metilsiklohekz-3-en-1-karboksamid, **52b,** (5.0 g, 35.9 mmol) solüsyonu 100 mL pentan içinde çözülmüştür ve CH_2Cl_2 0°C'ye soğutulmuştur ve sırasıyla trietilamin (11.0 mL, 79.0 mmol) ve trimetilsilil-triflat (14.3 mL, 79.0 mmol) ile işlenmiştir. Ortaya çıkan karışım 1 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Alt katman pipet vasıtasıyla uzaklaştırılmıştır. Üst pentan katmanı vakum ile konsantre edilmiştir ve ortaya çıkan kalıntı THF (100 mL) içinde çözülmüştür. Karıştırılmış reaksiyona iyodin (20.1 g, 79.02

mmol) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece oda sıcaklığında karıştırmaya bırakılmıştır. Na_2SO_3 ve $NaHCO_3$ ile söndürüldükten sonra, reaksiyon CH_2Cl_2 ve su arasında bölünmüştür. Organik katmanlar kombine edilmiştir, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış koyu sarı yağ (9.5 g) vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir* .

MS/RT: 266.06(M+H)/2.39

***Tert* bütil 4-iyodo-1-metil-7-okso-6-azabisiklo[3.2.1]oktan-6-karboksilat (52d) oluşumu**

CH_2Cl_2 (100 mL) içindeki 4-iyodo-1-metil-6-azabisiklo[3.2.1]oktan-7-on, **52c,** (9.5 g, 35.8 mmol) solüsyonuna DMAP (0.2 g, 1.8 mmol), trietilamin (15.0 mL, 107.5 mmol) ve *tert*-bütoksikarbonil *tert*-bütil karbonat (7.8 g, 35.8 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ürün CH_2Cl_2 ve suya ekstrakte edilmiştir. Organik katman *vakum ile konsantre edilmiştir* ve kalıntı 7.6 g vererek silika jel kromatografisi (4:1 Hekzan:EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

MS/RT: 366.06 (M+H)/3.95

***Tert* bütil 4-iyodo-1-metil-7-okso-6-azabisiklo[3.2.1]oct-3-en-6-karboksilat (52e) oluşumu .**

100 mL tolüen içindeki *tert*-bütil 4-iyodo-1-metil-7-okso-6-azabisiklo[3.2.1]oktan-6-karboksilat, **52d,** (7.6 g, 20.8 mmol) solüsyonuna 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (6.2 mL, 41.6 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon reflükse ısıtılmıştır ve bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon *vakum ile konsantre edilmiştir* ve ortaya çıkan kalıntı 4.9 g istenen ürünü, **52e** vererek silika jel kromatografisi (4:1 Hekzan:EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

MS/RT: 238.14 (M+H)/3.33

Metil 5-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-1-metilsiklohekz-3-enekarboksilat (52f) oluşumu

MeOH (100 mL) içindeki *tert*-bütil 1-metil-7-okso-6-azabisiklo[3.2.1]oct-3-en-6-karboksilat, **52e,** (4.93 g, 20.78 mmol) solüsyonuna sezyum karbonat (13.54 g, 41.56 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece karıştırılmıştır ve akabinde *vakum ile konsantre*

edilmiştir. Sezyum tuzları Et_2O ile çökeltilmiştir ve filtrelenmiştir. Eter filtrat daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış 5.5 g sarı yağ vermek üzere buharlaştırılmıştır.
MS/RT: 270.17 (M+H)/3.64

Metil 5-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilat (52g) oluşumu

Metil 5-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-1-metilsiklohekz-3-enekarboksilat, **52f,** (5.59 g, 20.75 mmol) 100 mL MeOH içinde çözülmüştür. Karıştırılmış solüsyona %5 paladyum karbon üzerinde (1.11 g, 10.38 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon bir hidrojen balonu altında 2 gün karıştırılmıştır. Reaksiyon selit yoluyla filtrelenmiştir ve filtrat vakum ile konsantre edilmiştir ve daha fazla saflaştırma olmadan kullanılmıştır.
MS/RT: 272.24(M+H)/3.62

(1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metil-siklohekzankarboksilat (52h) izolasyonu.

MeOH (20 mL) içindeki karıştırılmış metil 5-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilat, **52g,** (5.63 g, 20.75 mmol) solüsyonu 10 dakika HCl gazı ile işlenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır, akabinde kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve THF (50 mL) içinde yeniden çözülmüştür. Reaksiyona karışımı sırasıyla $^{i}Pr_2NEt$ (10.84 mL, 62.25 mmol) ve 2, 4-dikloro-5-floro-pirimidin (5.20 g, 31.12 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon reflükste bir gece karıştırılmıştır, *vakum ile konsantre edilmiştir* ve ortaya çıkan kalıntı sarı yağ olarak 2.2 g rasemik ürün vererek silika jel kromatografisi (1:1 Hekzan:EtOAc) ile saflaştırılmıştır. 300 mg rasemik metil 3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilat sarı yağ olarak 100 mg istenen ürünü, **52h** vererek SFC kiral ayırma için gönderilmiştir.
MS/RT: 302.16 (M+H)/3.68

(1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilat (52i) oluşumu.

25 mL yuvarlak tabanlı bir balonda (1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilat, **52h,** (0.061 g, 0.202 mmol), 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) pirolo[2,3-b]piridin (0.096 g, 0.222 mmol), 5

mL THF içindeki disodyum karbonat (0.064 g, 0.607 mmol) ve 1 ml su kombine edilmiştir. Reaksiyon karışımının nitrojen akımı yoluyla gazı giderilmiştir. Reaksiyona tetrakis trifenil fosfin paladyum (0) (0.021 g, 0.202 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon reflükste bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon *vakum ile konsantre edilmiştir* ve 85 mg istenen ürünü, **52i** vererek silika jel kromatografisi (4:1 Hekzan:EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

MS/RT: 572.33 (M+H)/6.27

(1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilat (52j) oluşumu

10 mL MeOH içindeki karıştırılmış (1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilat, **52i,** (0.085 g, 0.149 mmol) solüsyonuna NaH (0.004 g, 0.178 mmol) oda sıcaklığında eklenmiştir. Ortaya çıkan süspansiyon 2 saat karıştırılmıştır, katı NH_4Cl ile söndürülmüştür. Karışım *vakum ile konsantre edilmiştir* ve 55 mg istenen ürünü, **52j** vererek silika jel kromatografisi (3:1 Hekzan:EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

MS/RT: 418.32 (M+H)/3.30

(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilik asit (826)

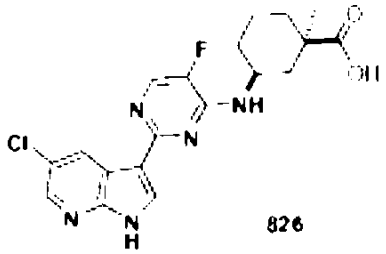
MeOH (5 mL) ve su (1 mL) içinde çözülmüş (1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzankarboksilat, **52j,** (0.035 g, 0.083 mmol) solüsyonuna LiOH (0.004 g, 0.168 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 2 gün oda sıcaklığında karıştırmaya bırakılmıştır ve akabinde kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı etanol ile yıkanmıştır. Kombine etanol yıkamaları beyazımsı katı olarak 30 mg istenen ürünü vererek vakum ile konsantre edilmiştir.

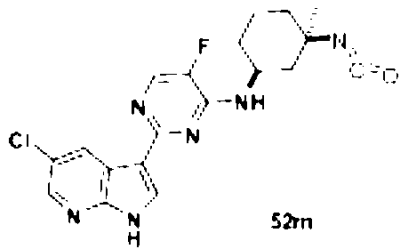
^{1}H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, H), 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, H), 8.33 (d, *J* = 2.3 Hz, H), 8.28 *(d, J* = 1.6 Hz, H), 8.17 - 8.12 (m, H), 4.34 (s, H), 4.29 (s, H), 3.89 (s, H), 3.55 *(d, J*= 6.3 Hz, H), 3.32 (s, H), 2.50 (s, H), 2.29 (s, H), 1.95 - 1.90 (m, H), 1.82 (d, *J* = 6.6 Hz, H), 1.76 (s, 3 H), 1.67 (s, H), 1.55 (s, H), 1.44 - 1.42 (m, H), 1.31 (s, H), 1.23 (s, H), 1.17 (s, H), 1.07 (s, H), 0.84 *(d, J* = 6.9 Hz, H) ve -0.00 *(d, J* = 1.0 Hz, H) ppm; MS/RT: 404.24 (M+H)/3.39.

(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-siklohekzankarboksamid (924) oluşumu

(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-siklohekzankarboksilik asit, **826,** (0.050 g, 0.108 mmol), benzotriazol-1-il-[bis(dimetilamino)metilen]oksonyum hekzaflorofosfat (0.081 g, 0.216 mmol) ve *N*-etil-*N*-izopropil-propan-2-amin (0.075 mL, 0.432 mmol) 5 mL THF içinde kombine edilmiştir. Reaksiyona akabinde amonyak hidroklorid (0.002 g, 0.032 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon bir gece oda sıcaklığında karıştırmaya bırakılmıştır. Düşük basınç altında konsantrasyondan sonra, karışım 3.3 mg istenen ürünü vererek revers faz HPLC kromatografisi ile saflaştırılmıştır

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, *J* =2.3 Hz, H), 8.16 (s, H), 7.99 (d, *J*= 4.1 Hz, H), 7.86 (s, H), 3.48 (d, *J*= 7.0 Hz, H), 2.80 (s, H), 2.15 (s, H), 2.0 (s, H), 1.86 (qn, *J* = 3.3 Hz, H), 1.80 (s, 3 H), 1.74 (m, 2 H), 1.44 (s, 6H); LC/MS: 403.34 (M+H), RT = 1.77.

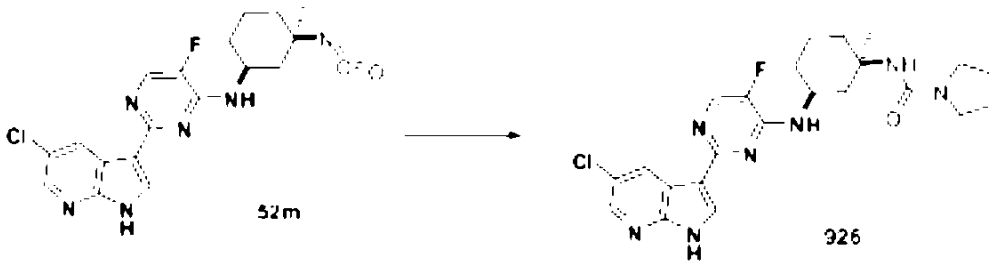




2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1*S*, 3R)-3-izosiyanato-3-metilsiklohekzil)pirimidin-4-amin (52m) oluşumu.

10 mL tolüen içindeki (1R, 3S)-3-[[2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-siklohekzankarboksilik asit, **826,** (0.100 g, 0.216 mmol) ve (azido(fenoksi)fosforil)oksibenzen (0.093 mL, 0.432 mmol) solüsyonuna 1 mL *N*-etil-*N*-izopropil-propan-2-amin eklenmiştir. Reaksiyon bir gece reflükse ısıtılmıştır. Karışım kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı beyaz köpük olarak 40 mg istenen ürünü vererek silika jel kromatografisi (EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

MS/RT: 401.23 (M+H)/3.89



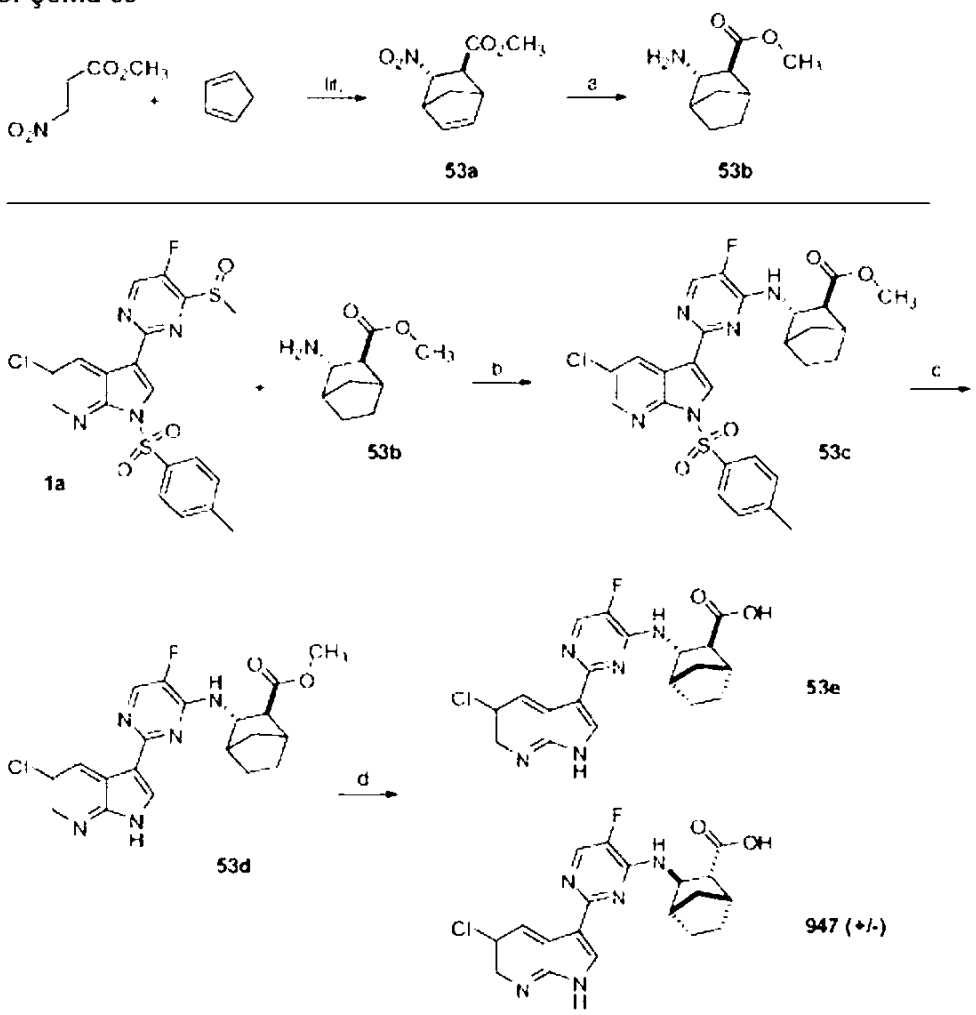
52m **926**

***N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-metilsiklohekzil)pirolidin-1-karboksamid (926) oluşumu .**

3 mL NMP içindeki 2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-izosiyanato-3-metilsiklohekzil)pirimidin-4-amin, **52m,**(0.035 g, 0.087 mmol) solüsyonu 0.5 mL pirolidin ile 30 dakika mikrodalgada 200°C'ye ılıtılmıştır. Reaksiyon akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir* ve ten rengi bir katı olarak 8.7 mg istenen ürünü vererek revers faz HPLC kromatografi ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR: (300.0 MHz, MeOD) δ 8.76 (d, *J* = 2.4 Hz, H), 8.44 - 8.38 (m, 2 H), 8.27 *(d, J*= 5.6 Hz, H), 4.87 (d, *J* = 5.1 Hz, H), 4.64 - 4.56 (m, 4 H), 3.38 - 3.19 (m, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 2.46 (m, H), 2.42 (s, 3 H), 2.16 (s, H), 2.07 (t, *J* = 12.0 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.88 (q, *J* = 6.6 Hz, H), 1.88 (s, H), 1.70 (s, H) ve 1.61 (d, *J* = 12.8 Hz, H) ppm; MS/RT: 472.38.

Genel Şema 53



(a) H_2, Pd-C, MeOH; (b) Na_2CO_3, THF-CH_3CN, 135°C; (c) NaOMe, MeOH, DCM; (d) NaOH, MeOH, THF.

(+/-)-2, 3-Trans-metil 3-nitrobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat (53a) oluşumu

Bu bileşik aşağıda açıklanan literatür prosedürleri takip edilerek trans izomerlerin (endo : ekzo = 84 : 16) bir karışımı olarak hazırlanmıştır: Chang, Linda L.; Truong, Quang; Doss, George A.; MacCoss, Malcolm; Lyons, Kathryn; McCauley, Ermengilda; Mumford, Richard; Forrest, Gail; Vincent, Stella; Schmidt, John A.; Hagmann, William K. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17(3), 597-601.

(+/-)-2,3-*Trans*-metil 3-aminobisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat (53b) oluşumu

MeOH içindeki (+/-)-2, 3-trans-metil 3-nitrobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboksilat, 53a, (0.32 g, 1.62 mmol) ve Pd-C (%10) karışımı temizlenmiştir ve H_2 atm (50 PSI) altına yerleştirilmiştir ve bir gece çalkalanmıştır. Karışım selit yoluyla filtrelenmiştir, *vakum ile konsantre edilmiştir* ve MeOH eser miktarlarını uzaklaştırmak üzere iki kez CH_3CN ile azeotrop haline getirilmiştir.

Ham karışımın ^1H NMR'si, daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki reaksiyona doğrudan aşınan *endo* ve *ekzo* ürünler (84 : 16 = *endo* : *ekzo*) varlığını göstermiştir.

(+/-)-2,3-*Trans*-metil 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)bisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat (53c) oluşumu

THF (3.7 mL) ve CH_3CN (1.2 mL) içindeki 5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, **1a**, (0.46 g, 1.00 mmol) ve (+/-)-*trans*-metil 3-aminobisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat, **53b,** (0.27 g, 1.60 mmol) (84 : 16 = *endo* : *ekzo*) ve yeni topraklanmış Na_2CO_3 (0.32 g, 2.99 mmol) karışımı 120°C'ye 20 dakika mikrodalgada ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı filtrelenmiştir ve katı Et_2O ve THF ile durulanmıştır. Organik katman NMR ile gösterildiği üzere *trans-endo* ve *trans-ekzo* izomerlerin (*endo* : *ekzo* = 85 : 15) ayrılmayan karışımı olarak istenen ürünü (352 mg) sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-40 EtOAc/hekzan, gradyanı) ile saflaştırılmış ham ürün sağlamak üzere *vakum ile konsantre edilmiştir* .
LC/MS R_t = 6.13 dakika, (M+H) 570.34.

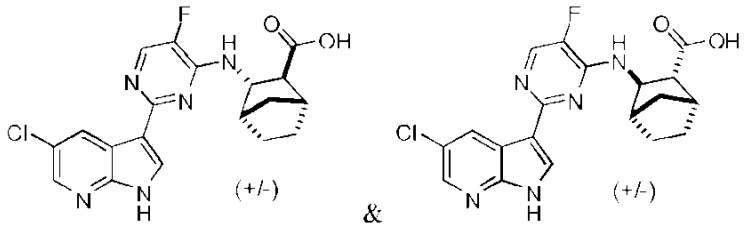
(+/-)-2,3-*trans-endo*-metil 3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)bisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat (53d) & (+/-)-2,3-*trans-ekzo*-metil 3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)bisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat (53d)

MeOH (3mL) ve CH_2Cl_2 (1mL) içindeki *trans-endo*- ve *trans-ekzo*-metil 3-(2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)bisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat, **53c,** (0.18 g, 0.31 mmol) solüsyonuna NaOMe (3 mL %25 w/v, 13.88 mmol) eklenmiştir. 90 saniye sonra, NH_4Cl solüsyonu (5 mL) reaksiyonu söndürmek üzere eklenmiştir. Karışım aköz NH_4Cl (yarı doymuş) ve EtOAc arasında bölünmüştür. Aköz katman yeniden ekstrakte edilmiştir ve kombine organik katmanlar tuzlu su ile

yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Flaş kromatografi (SiO_2, % 0-15 MeOH-DCM, gradyanı) karışım olarak istenen ürünü vermiştir. (beyaz katı): 112 mg ^{1}H NMR hidroliz adımına alınan endo ve ekzo izomerlerin (*endo : ekzo* = 84 : 16) karışımı olarak bulunan istenen ürünü göstermiştir.

(+/-)-2,3-*Trans-ekzo*-metil 3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)bisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat (53d): minör izomer (*ekzo*): LC/MS (yöntem: m117) R_t = 3.17 dakika, (M+H) 416.27.

(+/-)-2,3-*Trans-endo*-metil 3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)bisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat (53d): majör izomer (*endo*): LC/MS (yöntem: m117) R_t = 3.49 dakika, (M+H) 416.27.



(946) (+/-)-2,3-*trans-endo*-3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)bisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilik asit & (947) (+/-)-2,3-*trans-ekzo*-3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)bisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilik asit

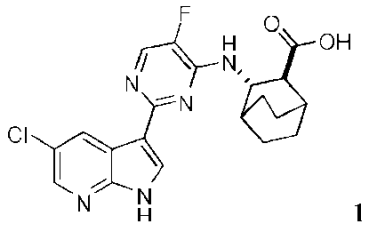
THF (0.60 mL) ve MeOH (0.10 mL) içindeki karıştırılmış başlangıç metil esterlerin, **53d,** (0.076 g, 0.183 mmol) (84 : 16 = *endo : ekzo*) solüsyonuna NaOH (0.10 mL 2 M, 0.201 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon ilerlemesi TLC ile izlenmiştir. 30 dakika sonra, ek NaOH (0.18 mL 2 M solüsyon, 0.37 mmol) ve MeOH (0.18 mL) eklenmiştir. Karışım oda sıcaklığında 16 saat daha karıştırılmıştır. Karışım HCl (1M) ile nötralize edilmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Preparatif HPLC ile saflaştırma hidroklorik asit tuzları olarak 52 mg majör izomer **(946)** ve 11mg minör izomer **(947)** sağlamıştır.

(946) majör *(endo)* izomer: ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* =5.6 Hz, 1H), 5.11 (m, 1H),

2.85 (br s, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H) ve 1.77 - 1.51 (m, 5H) ppm; LC/MS R_t = 3.51, (M+H) 402.32.

(947) minör (*ekzo*) izomer: ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* =5.7 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.56 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.79 - 1.49 (kompleks m, 2H) ve 1.51 (gömülü d, *J* = 10.4 Hz, 2H) ppm; LC/MS R_t = 3.42, (M+H) 402.32.

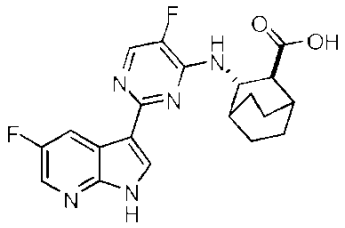
(1184) (2S,3S)-3-((2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)amino)bisiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilik asit



1184

Bileşik **1184**, bileşiklere **946** ve **947** yönelik yukarıda açıklanan ile benzer şekilde yapılmıştır.

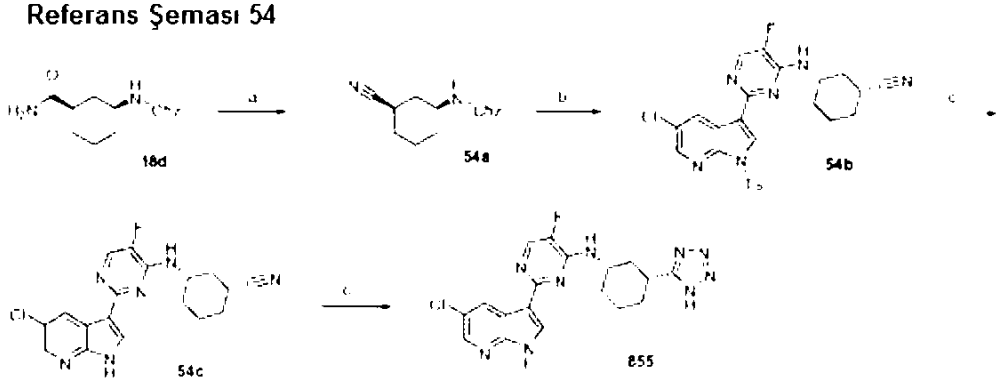
(1070) (2S,3S)-3-((2-(5-floro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)amino)bisiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilik asit



1070

Bileşik **1070**, bileşiklere **946** ve **947**yönelik yukarıda açıklanan ile benzer şekilde yapılmıştır.

Referans Şeması 54



(a) Siyanojen Klorid, DMF, 0°C, (b) $Pd(OH)_2$/Karbon, H_2; 5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, $^1Pr_2NEt$/THF 45°C, (c) Na/MeOH, (d) $(n\text{-}Bu)_2SnO$, $TMSN_3$, tolüen, 110°C.

Benzil (1*S*, 3*R*)-3-siyanosiklohekzilkarbamat (54a) oluşumu

0°C'De DMF (10 mL) içindeki benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-karbamoilsiklohekzil]karbamat, **18d,** (0.69 g, 2.50 mmol) süspansiyonu 2, 4, 6-trikloro-1, 3, 5-triazin (0.61 g, 3.29 mmol) ile işlenmiştir ve yavaş bir şekilde oda sıcaklığına ılıtılırken karıştırılmaya bırakılmıştır. 20 dakika sonra, solüsyon renk olarak altın rengi haline gelmiştir. 1 saat sonra çökelti oluşmuştur. 3 saat daha karıştırılmıştır akabinde buzlu su (100 mL) ile söndürülmüştür ve CH_2Cl_2 (2 x 125 mL) ile ekstrakte edilmiştir akabinde 1N HCl (100 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman vakumda kurutmadan sonra621 mg beyaz bir katı vermek üzere elüent olarak %30 EtOAc/hekzan vererek silika jel (45 mL) pedi kullanılarak saflaştırılan 730 mg kalıntı vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

^1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.45 - 7.30 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.66 - 2.32 (m, 2H), 2.16 - 1.79 (m, 3H), 1.52 - 1.03 (m, 4H).

(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarbonitril (54b) hazırlanışı

Benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-siyanosiklohekzil]karbamat (0.26 g, 1.02 mmol) THF (15 mL) içinde çözülmüştür ve 0.13 g %20 Pearlman katalizörü (ağırlıkça %50 ıslak) ile

işlenmiştir. Süspansiyonun hidrojen ile 2 dakika gazı giderilmiştir akabinde statik hidrojen atmosferi altına yerleştirilmiştir. 135 dakika sonra, TLC geri kalan başlangıç materyali göstermemiştir. Süspansiyon selit yoluyla filtrelenmiştir, THF ile yıkanmıştır ve nitrojen ile gazı giderilmiştir akabinde $^{i}Pr_2NEt$ (0.21 mL, 1.23 mmol) ve 5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin, **1a,** (0.48 g, 1.02 mmol) eklenmiştir. Karışım bir gece 45°C'de karıştırmaya bırakılmıştır, akabinde kuruyana kadar konsantre edilmiştir, silika-jel üzerinde absorbe edilmiştir ve 293 mg beyaz bir katı vermek üzere %0-60 EtOAc/hekzan gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.74 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 *(d, J*= 2.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.75 (d, *J*= 23.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (d, *J*= 9.1 Hz, 2H), 2.03 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 1.78 - 1.43 (m, 4H), 1.26 (s, 1H).

(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarbonitril (54c) hazırlanışı

(1*R*, 3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzankarbonitril, **54b,** (0.29 g, 0.55 mmol) MeOH (15 mL) içinde süspanse edilmiştir ve sodyum metal eklenmiştir ve karışım 45°C'de ısıtılmıştır. Sodyum önceden bileşik içinde çözülmüştür. Karışım TLC ve LCMS ile tamamlana kadar karıştırmaya bırakılmıştır. Düşük hacme konsantre edilmiştir, akabinde 1:1 aköz doymuş NH_4Cl:su karışımı (1 ml) ile söndürülmüştür, akabinde kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı EtOAc ile seyreltilmiştir ve su ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman silika-jel üzerinde adsorbe edilen 0.3 g sarı bir katı vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir ve 146 mg beyaz bir katı vermek üzere elüent: %0-25/6 dakika bekleme 4 dakika; %25-50/4 dakika bekleme 9 dakika olarak %20 MeOH:DCM kullanılarak aşağıdaki gradyan ile 40g isco kolonu kullanılarak saflaştırılmıştır. LCMS (formik asit ile %10-90 MeOH:su). LCMS RT 4.01 ES+ 371, ES- 369.

(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksamid (847) hazırlanışı

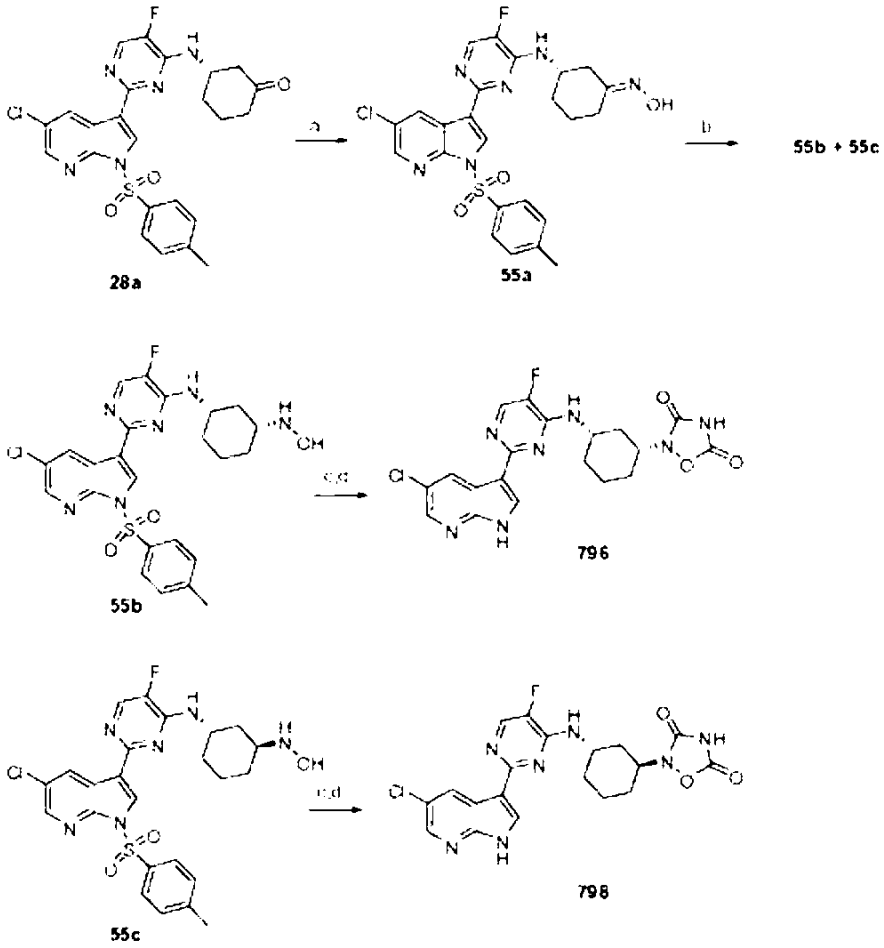
(1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarbonitril numunesi 4N HCl/dioksan ile işlenmiştir ve 78°C'de bir gece ısıtılmıştır. Kuruyana kadar konsantre edilmiştir, akabinde aköz doymuş sodyum bikarbonat ile söndürülmüştür ve sulu bir karışım vermek üzere CH_2Cl_2 eklenmiştir. Filtrelenmiştir ve CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve 9.9 mg katı vermek üzere ile saflaştırılmış 189 mg turuncu kalıntı vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir* : LCMS (formik asit ile %10-90 MeOH:su): RT 3.79 dakika ES+ 389.

_N_-((1_S_, 3_R_)-3-(1H-tetrazol-5-il)siklohekzil)-2-(5-kloro-1_H_-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (855) hazırlanışı

Tolüen (3 mL) içindeki dibütil(okso)kalay (0.016 g, 0.064 mmol) ve (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzan-karbonitril **(54c)** (0.043 g, 0.107 mmol) süspansiyonu azido(trimetil)silan (0.200 mL, 1.507 mmol) ile işlenmiştir. Karışım yalıtılmış tüpte 120°C'de bir gece ısıtılmıştır. Karışım silika-jel üzerine absorbe edilmiştir ve silika jel kromatografisi (%0.5 AcOH modifiye edici içeren %25-50 %20MeOH:DCM gradyanı) ile saflaştırılmıştır. Kombine fraksiyonlar eter ile öğütülmüş akabinde kurutulmuş 44mg sarı bir katı vermek üzere 45°C'de vakum altında bir kalıntı vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.41 - 8.04 (m, 3H), 7.62 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.54 - 3.06 (m, 3H), 2.67 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 1.33 (m, 6H).

Referans Şeması 55



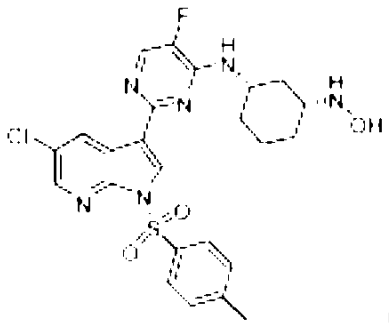
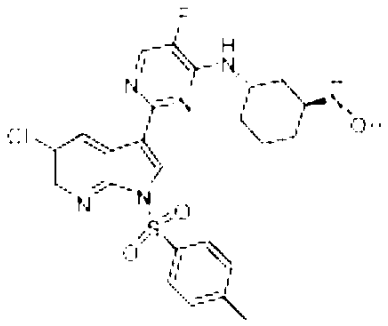
(a) hidroksilamin-HCl, EtOH; (b) 5-etil-2-metil-piridinyum boran, HCl, MeOH; (c) N-(oksometilen)karbamoil klorid, THF; (d) NaOMe, MeOH.

(*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-ilamino)siklohekzanon oksim (55a) oluşumu

EtOH (8.2 mL) içindeki (3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzanon (0.41 g, 0.81 mmol) solüsyonuna hidroksilamin hidroklorid (0.11 g, 1.61 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Akabinde karışım 70°C'ye 15 dakika ılıtılmıştır. Reaksiyon karışımı vakum ile konsantre edilmiştir, EtOAc-DCM içinde süspanse edilmiştir, yarım doymuş tuzlu su (2 x) ile yıkanmıştır ve SiO_2 pedi yoluyla filtrelenmiştir. Ortaya çıkan kalıntı

daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış beyazımsı toz olarak sağlamak üzere CH_3CN (2x) ile azeotrop haline getirilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 0.6H), 2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.06 - 1.84 (m, 4H) ve 1.66 - 1.59 (m, 2H) ppm; LC/MS (yöntem: m120) R_t = 3.90 dakika, (M+H) 529.44.

(55b) & (55c)

2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-N-((1S,3R)-3-(hidroksiamino)siklohekzil)pirimidin-4-amin (55c) & 2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-N-((1S,3S)-3-(hidroksiamino)siklohekzil)pirimidin-4-amin (55b) :

MeOH (10 mL) içindeki karıştırılmış (*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanon oksim (0.20 g, 0.38 mmol) ve HCl (0.19 mL 6 M, 1.134 mmol) solüsyonuna (5-etil-2-metil-piridinyum boran (0.12 mL, 0.76 mmol) oda sıcaklığında eklenmiştir. 30 dakika sonra, reaksiyon $NaHCO_3$ ile söndürülmüştür. Karışım sırasıyla Et_2O, EtOAc, CH_2Cl_2 ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Her bir organik kısım tuzlu su ile yıkanmıştır ve kombine organik katmanlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Flaş kromatografi (SiO_2, %20-100 EtOAc-hekzan) *cis*-**4** (74 mg) ve *trans*-**3** (64 mg) izomerleri sağlamıştır.

2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1*S*,3*S*)-3-(hidroksiamino)siklohekzil)pirimidin-4-amin (stereoizomer - 3)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.83 *(d, J*= 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 *(d, J*= 2.4 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.93 (t, *J*= 3.5 Hz, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H) ve 1.44 - 1.12 (m, 3H) ppm; LC/MS RT = 3.64 dakika, (M+H) 531.47.

2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(hidroksiamino)siklohekzil)pirimidin-4-amin (stereoizomer - 4)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.37 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98 - 1.83 (m, 4H) ve 1.69 - 1.60 (m, 4H) ppm; LC/MS RT = 3.67 dakika, (M+H) 531.47.

2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il-amino)siklohekzil)-1,2,4-oksadiazolidin-3,5-dion (796)

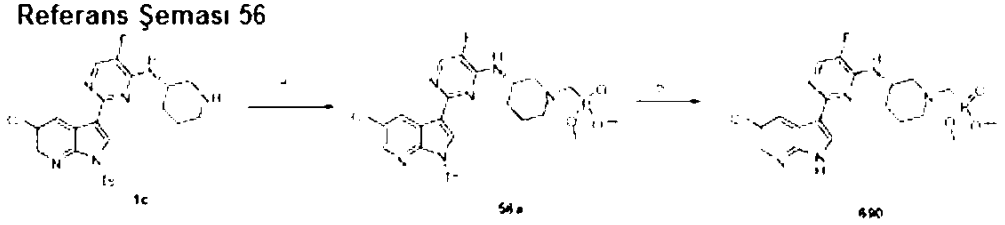
0°C'de THF (2 mL) içindeki 2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-(hidroksiamino)siklohekzil)pirimidin-4-amin, **55b,** (0.072 g, 0.136 mmol) solüsyonuna N-(oksometilen)karbamoil klorid (0.014 mL, 0.176 mmol) eklenmiştir. Derhal beyaz bir katı oluşmuştur. Sulu karışım çalkalanmıştır ve eşit bir süspansiyon/sulu karışım yapmak üzere sonike edilmiştir. Akabinde, CH_2Cl2 (1 mL) sulu karışımın çözünmesine yardımcı olmak üzere eklenmiştir. 135 dakika sonra, karışım NaOMe (2 mL, %25 w/v) ile işlenmiştir. 2 dakika sonra, karışım doymuş NH_4Cl ile söndürülmüştür ve 1M HCl ile asitlenmiştir. Karışım EtOAc (3x) ile ekstrakte edilmiştir ve kombine organik katmanlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Preparatif HPLC istenen ürünü (25mg) sağlamıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 3H) ve 1.89 - 1.78 (m, 3H) ppm; LC/MS RT = 3.12 dakika, (M+H) 446.45.

2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzil)-1,2,4-oksadiazolidin-3,5-dione(798)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.72 (m, 2H) ve 1.50 (m, 1H) ppm; LC/MS RT = 3.37 dakika, (M+H) 446.34.

Referans Şeması 56



(a) paraformaldehit, metoksifosfonoiloksimetan, 4A elekler, tolüen, 90°C, (b) NaOMe, MeOH.

(*S*)-dimetil (3-(2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)metilfosfonat (56a) oluşumu

Kuru tolüen içindeki 2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-floro-*N*-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amin, **1c,** (2.00 g, 3.99 mmol) solüsyonuna 4 angstrom moleküler elekler ve metoksifosfonoiloksimetan (0.97 g, 0.81 mL, 8.78 mmol) eklenmiştir. Nitrojen altında karıştırılırken, paraformaldehit (0.90 g, 9.98 mmol) kısımlar halinde eklenmiştir. Karışım 90°C'de 90 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur, aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu ile seyreltilmiştir, iki kez EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı 2.0 g istenen ürünü vermek üzere %0-10 MeOH/CH2Cl2 gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır. LCMS RT = 4.47 (M+H) 623.3.

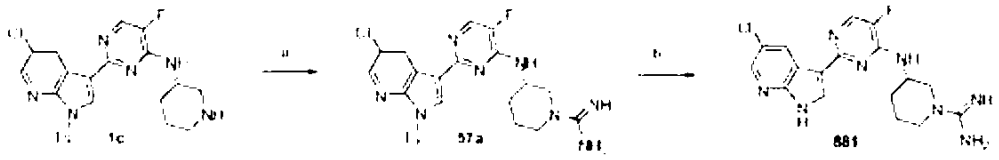
(*S*)-dimetil (3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)metilfosfonate (690) oluşumu

MeOH (40 mL) içindeki 2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-*N*-[(3*S*)-1-(dimetoksifosforilmetil)-3-piperidil]-5-floro-pirimidin-4-amin, **56a,** (1.00 g, 1.61 mmol) solüsyonuna sodyum metanolat (20 mL %25 w/v, 92.55 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılmıştır. Tüm uçucu maddeler düşük basınçta uzaklaştırılmıştır ve ortaya çıkan kalıntı aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu ile seyreltilmiştir ve iki kez CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar

kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı 270 mg beyaz bir katı sağlamak üzere%0-10 MeOH:CH_2Cl_2 gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* =4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 2H) ve 1.47 - 1.35 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 3.84 (M+1) 469.47.

Referans Şeması 57



(a) pirazole-1-karboksamidin hidroklorid, ^{i}Pr$_2$NEt, 4A elekler, tolüen, 90°C (b) NaOMe, MeOH.

((*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-karboksimidamid (57a) oluşumu

DMF (0.9 mL) içindeki pirazol-1-karboksamidin hidroklorid (0.12 g, 0.80 mmol) ve 2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-*N*-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amin, **1c,** (0.40 g, 0.80 mmol) solüsyonu ^{i}Pr$_2$NEt (0.14 mL, 0.80 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır. Karışım su içinde seyreltilmiştir, filtrelenmiştir, ek su, akabinde eter ile yıkanmıştır. Filtrat *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı 190 mg istenen ürünü vermek üzere%5-20 MeOH/CH_2Cl_2 gradyanı (%20 MeOH ile ürün ayrışır) kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

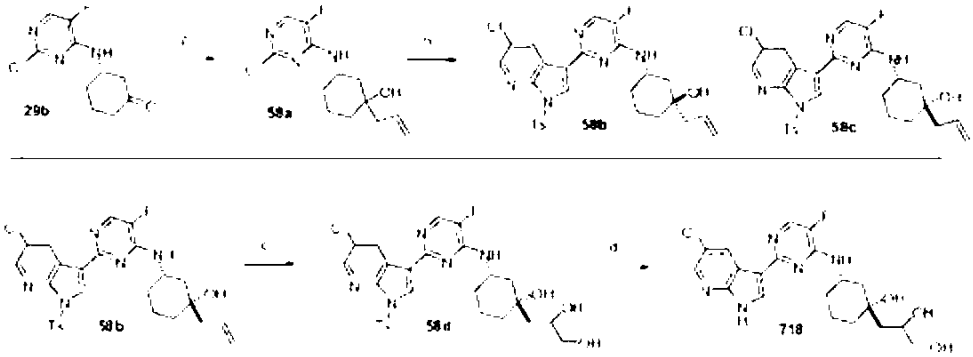
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 2H), 8.33 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.07 *(d, J* = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, *J* = 9.0 Hz, 6H), 3.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.03 (q, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 24.5, 13.9 Hz, 2H); LCMS RT = 3.07 (M+1) 543.34.

(S)-3-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-karboksimidamid(881) oluşumu

MeOH (5 mL) içindeki (3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-karboksamidin, **57b,** (0.18 g, 0.32 mmol) solüsyonuna sodyum metanolat (3 mL %25 w/v, 13.88 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 5 dakika sonra, karışım açık sarı katı olarak vakum ile konsantre edilmiştir. Ham kalıntı istenen ürünü vermek üzere preparatif HPLC (MeOH/%1 aköz HCl) ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.08 *(d, J*= 12.6 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3 .16 - 2.95 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 2H); LCMS RT = 2.03 (M+1) 389.27.

Referans Şeması 58



(a) 3-bromoprop-1-en, Zn tozu, DMF (b) 5-kloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, asetonitril, su, 120°C, mikrodalga, (c) OsO_4, piridin, 4-metilmorfolin-*N*-oksit, tert-bütanol, su, THF, 120°C (d) NaOMe, MeOH.

(3*S*)-t-allil-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanol (58a) oluşumu

DMF içindeki (3*S*)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanon, 29b, (0.60 g, 2.46 mmol) ve 3-bromoprop-1-en (0.43 mL, 4.92 mmol) solüsyonuna Zn tozu (0.32 g, 4.92 mmol) eklenmişti. Reaksiyon oda sıcaklığında 3 gün karıştırılmıştır. Karışım aköz

doymuş NH_4Cl solüsyonuna seyreltilmiştir, iki kez EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar iki kez tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham kalıntı bir yağ olarak 553 mg istenen ürünü, **58a** vermek üzere %0-50 EtOAc/hekzan gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır. LC/MS - iki pik iki diastereomerik ürüne karşılık gelir: 286.4 (M+H), RT = 3.41 ve 3.78.

(1*R*, 3*S*)-1-allil-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanol ve (1*R*, 3*S*)-1-allil-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzanol (58b ve 58c) oluşumu

Mikrodalga tüpüne asetonitril (12 mL) ve Na_2CO_3 (1.65 mL 2 M aköz solüsyonu, 3.31 mmol) içindeki 5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.57 g, 1.32 mmol) ve (3,*S*)-1-allil-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanol, **58a,** (0.32 g, 1.10 mmol). Karışım 15 dakika nitrojen ile oksijenlenmiştir. Karışıma tetrakis trifenil fosfin paladyum (0) (0.03 g, 0.02 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon kapatılmıştır ve 20 dakika 120°C'ye ısıtılmıştır. Karışım tuzlu su ile seyreltilmiştir, iki kez CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı iki diastereomer vermek üzere%10-60 EtOAc/hekzan gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır:

Diastereomer 1 (daha polar spot - **58c):** LCMS RT = 4.45 dakika, (M+H) = 556.48

Diastereomer 2 (daha az polar spot - **58b):** LCMS RT = 4.48 dakika (M+H) = 556.48

3-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)propan-1,2-diol (58d) oluşumu

2-metil-2-propanol (9.23 mL), THF (3.69 mL) ve su (1.85 mL) içindeki (3*S*)-1-allil-3-[[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzanol, **58c,** (0.30 g, 0.54 mmol) solüsyonuna piridin (0.09 mL, 1.08 mmol) ve osmiyum tetroksit (0.27 mL %2.5 w/v, 0.03 mmol) ve 4-metilmorfolin *N*-oksit (0.07 mL, 0.65 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80°C'ye 20 saat ısıtılmıştır. Oda

sıcaklığına soğutmadan sonra, karışım aköz doymuş sodyum bisülfit solüsyonu içinde seyreltilmiştir ve iki kez %20 izopropanol/CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar daha aköz doymuş sodyum bisülfit solüsyonu ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ham kalıntı rasemik karışım, **58d** olarak 175 mg istenen ürünü vermek üzere %5-10 MeOH/CH_2Cl_2 gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

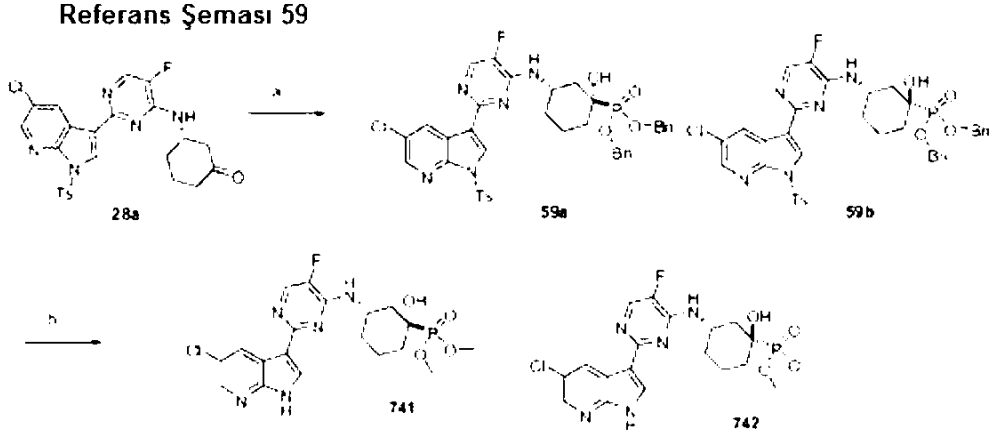
^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 8.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.6, 13.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 4H) ve 1.57 - 1.46 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 4.31 (M+H) 590.5.

3-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)propan-1,2-diol (718) oluşumu

MeOH (5 mL) içindeki 3-((1*R*, 3,*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)propan-1,2-diol, **58d,** (0.11 g, 0.18 mmol) solüsyonuna sodyum metanolat (2 mL %25 w/v solüsyon, 9.26 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 20 dakika sonra, reaksiyon karışımı aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu ile seyreltilmiştir ve iki kez %20 IPA/CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. %5-20 MeOH: CH_2Cl_2gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırma 56 mg beyaz bir katı vermek üzere gerçekleştirilmiştir.

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.71 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.8, 4.5 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 4H) ve 1.59 - 1.45 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 3.71 (M+1) 436.48.

Referans Şeması 59



(a) benziloksifosfonoiloksimetilbenzen, trietilamin, 95°C, mikrodalga, (b) NaOMe, MeOH.

Dibenzil (1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzilfosfonat ve dibenzil (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzilfosfonat (59a ve 59b) oluşumu

(3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzanon, **28a,** (0.40 g, 0.78 mmol) in benziloksifosfonoiloksimetilbenzen (2.58 mL, 11.67 mmol) solüsyonuna trietilamin (0.22 mL, 1.56 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 95°C'ye 15 saat ısıtılmıştır. Karışım aköz doymuş $NaHC0_3$ solüsyonu ile seyreltilmiştir, EtOAc ile ekstrakte edilmiştir, yeniden aköz doymuş $NaHC0_3$ solüsyonu ile yıkanmıştır. Organik faz kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve beyaz katı vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir. Ham ürün benziloksifosfonoilmetilbenzen içeren 518 mg diastereomer karışımı vermek üzere %0-10 $MeOH/CH_2Cl_2$ gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Karışım daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki adımda kullanılmıştır. LCMS RT = 4.6 (M+H) 776.32.

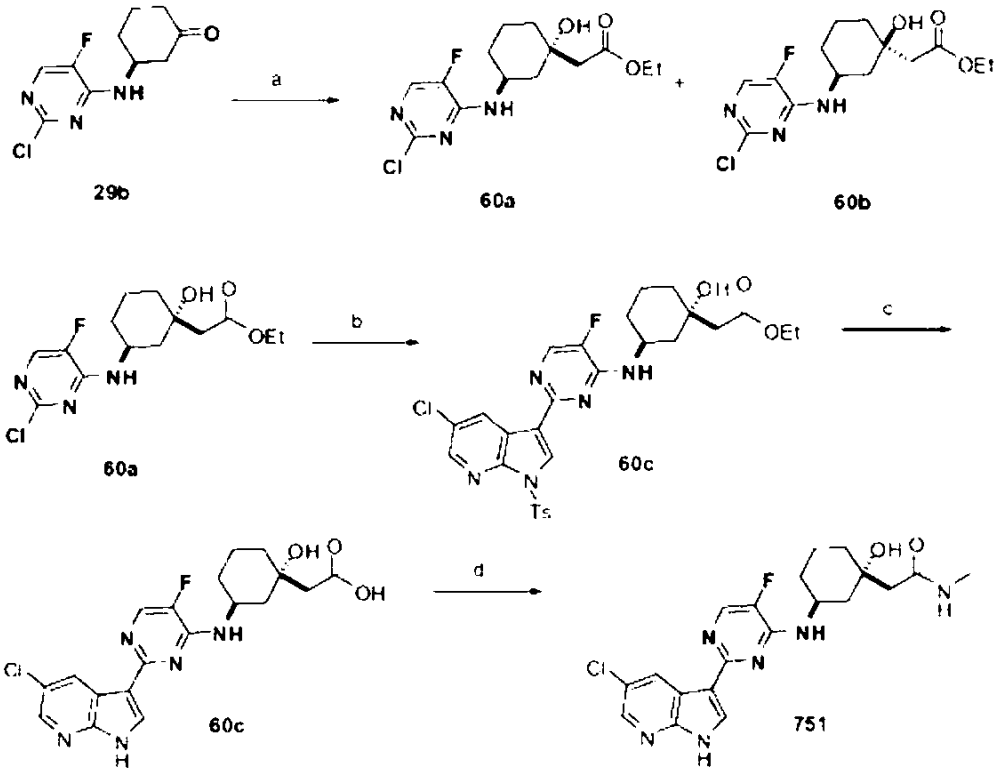
Dimetil (1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzilfosfonat ve dimetil (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzilfosfonat (741, 742) oluşumu

MeOH içindeki (1*R*, 3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-dibenziloksifosforil-siklohekzanol ve (1*S*, 3S)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-dibenziloksi solüsyonuna sodyum metanolat eklenmiştir ve reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 15 dakika sonra, reaksiyon karışımı aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu ile seyreltilmiştir ve iki kez %20 IPA/CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı alt iki spotu ayrıştırmak üzere %5-%10 safsızlığı ayrıştırmak üzere %0-5 MeOH:CH_2Cl_2 kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

Diastereomer 1 **[741]:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27 *(d, J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* =2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.1, 6.3 Hz, 6H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.50 (m, 6H); LCMS RT = 3.82 (M+1) 470.5.

Diastereomer 2 **[742]:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.30 (s, 1H), 8.75 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.27 *(d, J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* =2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 1H), 3.71 (d, *J*= 3.1 Hz, 3H), 3.68 (d, *J*= 3.2 Hz, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.18 (m, 1H); LCMS RT = 3.70 (M+1) 470.5.

Referans Şeması 60



Etil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksi-siklohekzil)etanoat (60a) oluşumu

Çinko tozu (1.61 g, 24.62 mmol) N_2 altında ısı tabancı ile ısıtılmıştır. THF (8.0 mL) eklenmiştir, akabinde THF (8.0 mL) içindeki kloro(trimetil)silan (0.63 mL, 4.93 mmol) solüsyonu eklenmiştir ve 15 dakika oda sıcaklığında karıştırılmıştır akabinde reflükse ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutmadan sonra, THF (6.0 mL) içindeki etil 2-bromoasetat (2.73 mL, 24.62 mmol) solüsyonu çinko karışımına yavaş bir şekilde eklenmiştir. Akabinde, THF (6.0 mL) içindeki (3*S*)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanon, **29b,**(2.00 g, 8.21 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Karışım 2 saat reflükse edilmiştir, akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir.* EtOAc ve aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu eklenmiştir ve ürün ek EtOAc (3x) ile ekstrakte edilmiştir, kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Silika jel kromatografisi (Hekzan:EtOAc) ile saflaştırma 2 ürünü ayırmıştır. Birinci pik **60a**'dır (2.05 g, 6.18 mmol, %75). LCMS+: 332.20 3.57 dakikada (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

Etil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)etanoat (60c) oluşumu

Asetonitril (6.0 mL) içindeki 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.31 g, 0.72 mmol) solüsyonuna etil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksi-siklohekzil)etanoat, **60a,** (0.20 g, 0.60 mmol) eklenmiştir ve N_2 altında gazı giderilmiştir. Na_2CO_3 (0.90 mL 2 M, 1.81 mmol) akabinde $Pd(PPh_3)_4$ (0.10 g, 0.09 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon kapatılmıştır ve 30 dakika 120°C'de mikrodalgaya tabi tutulmuştur. Materyal düşük basınç altında konsantre edilmiştir, akabinde EtOAc ve aköz doymuş $NaHCO_3$ içinde seyreltilmiştir, akabinde ek EtOAc (3x) ile ekstrakte edilmiştir, kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Materyal DCM içinde seyreltilmiştir ve silika jel kromatografisi (Hekzan:EtOAc) 217 mg ürün **60c** vermiştir. LC MS+: 602.49 4.62 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

2-((1R, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)etanoik asit (60d) oluşumu

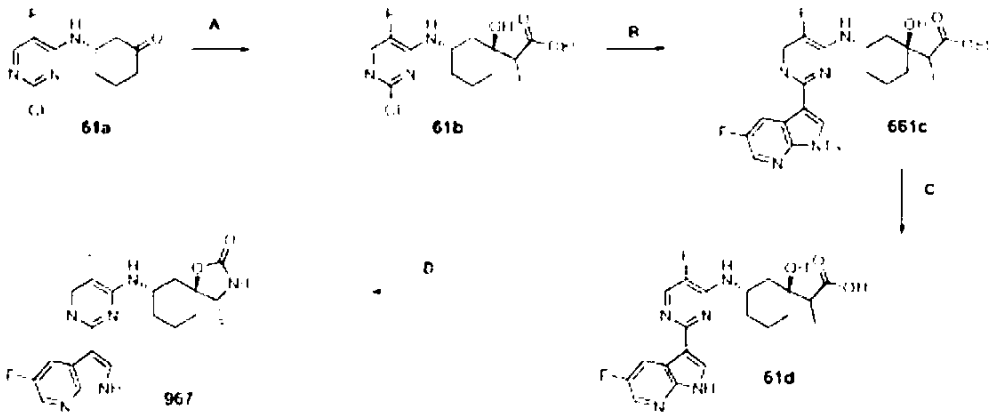
THF (5.0 mL) içindeki etil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)etanoat, **60c,** (0.14 g, 0.22 mmol) solüsyonuna LiOH (1.12 mL 1 M aköz solüsyon, 1.12 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 30 dakika 130°C'de mikrodalgaya tabi tutulmuştur, HCl (0.56 mL 2 M, 1.12 mmol) ile nötralize edilmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, tolüen içinde seyreltilmiştir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış **60d** vermek üzere konsantre edilmiştir (2x). LC MS+: 420.30 3.05 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)-N-metiletanamid (751) oluşumu

MeCN (1.6 mL) ve DMF (1.6 mL) içindeki 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)etanoik asit, **60d,** (0.032 g, 0.076 mmol) solüsyonuna HATU (0.058 g, 0.152 mmol), Metanamin (0.154 mL 2 M solüsyon, 0.305 mmol) ve $^{i}Pr_2NEt$ (0.053 mL, 0.305 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 60°C'ye bir gece ısıtılmıştır akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan

kalıntı revers faz HPLC (Su/HCl:MeOH) ile saflaştırılmıştır. Saf fraksiyonlar kombine edilmiştir ve HCl tuzu olarak 29 mg **751** vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir* .

Referans Şeması 61



Etil 2-((1*S*, 3S)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)propanoat (61b) oluşumu. (Step A):

Çinko tozu (1.21 g, 18.47 mmol, 3 eş değer) N_2 altında ısı tabancası ile ısıtılmıştır. THF (6.0 mL) eklenmiştir akabinde THF (6.0 mL) içindeki kloro(trimetil)silan (0.47 mL, 3.69 mmol) solüsyonu eklenmiştir ve 15 dakika oda sıcaklığında karıştırılmıştır akabinde reflükse ısıtılmıştır ve soğutulmuştur. THF (6.0 mL) içindeki etil 2-bromopropanoat (3.34 g, 18.47 mmol) ve (3*S*)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanon **(61a)**(1.50 g, 6.16 mmol) solüsyonu yavaş bir şekilde çinko karışımına eklenmiştir. Bu karışım 2 saat reflükse edilmiştir akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir.* EtOAc ve aköz doymuş $NaHCO_3$ eklenmiştir ve ürün EtOAc (3x) ile ekstrakte edilmiştir, kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Silika jel kromatografisi (Hekzan:EtOAc) ile saflaştırma 2 ürünü ayırmıştır. Birinci ürün %20-35 etil asetat ayrıştırmıştır ve ikinci ürün %35-40 ayrıştırmıştır. 2. ürünün fraksiyonları 760 mg **61b** vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.* LCMS+: 346.23 3.35 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

Etil 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)propanoat (61c) oluşumu.

Asetonitril (3.6 mL) içindeki 5-floro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.21 g, 0.38 mmol) solüsyonuna etil 2-((1*S*, 3*S*)-

3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)propanoat **(61b)** (0.12 g, 0.35 mmol) eklenmiştir ve N_2 altında gazı giderilmiştir. Na_2CO_3 (0.52 mL 2 M aköz solüsyon, 1.041 mmol) akabinde $Pd(PPh_3)_4$ (0.06 g, 0.052 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon kapatılmıştır ve mikrodalgada 120°C'de 30 dakika ısıtılmıştır. Materyal düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve akabinde EtOAc ve aköz doymuş $NaHCO_3$ içinde seyreltilmiştir, akabinde ek EtOAc (3x) ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Materyal CH_2Cl_2 içinde seyreltilmiştir ve silika jel kromatografisi (Hekzan:EtOAc) 200 mg **61c** ürünü vermiştir. LCMS+: 600.35 4.22 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

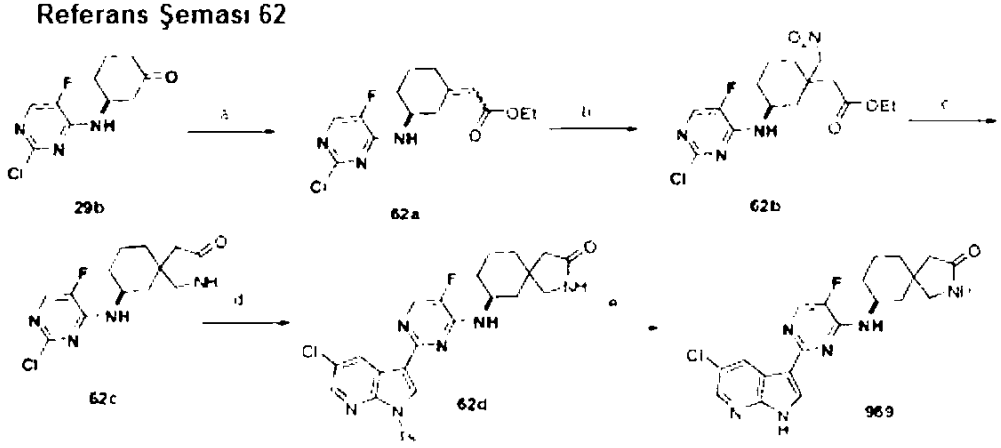
2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-floro-2-(5-floro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)propanoik asit (61d) oluşumu.

THF (3 mL) içindeki etil 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)propanoat **(61c)** (0.20 g, 0.33 mmol) solüsyonuna LiOH (3 mL 1 M aköz solüsyon, 3.0 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırmaya bırakılmıştır, akabinde HCl (1.5 mL 2M, 3.0 mmol) ile nötralize edilmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir, tolüen içinde seyreltilmiştir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış**61d** vermek üzere yeniden konsantre edilmiştir (2x). LCMS+: 418.32 2.62 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

(4*R*, 5*S*, 7*S*)-7-(5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4-metil-1-oksa-3-azaspiro[4.5]dekan-2-on (967) oluşumu.

Tolüen (5 mL) ve trietilamin (0.048 mL, 0.341 mmol) içindeki 2-[(1*S*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-1-hidroksi-siklohekzil]propanoik asit **(61d)** (0.095 g, 0.228 mmol) solüsyonuna (azido(fenoksi)fosforil)oksibenzen (0.059 mL, 0.273 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 120°C'ye kapatılmış bir tüpte bir gece ısıtılmıştır. Reaksiyon *vakum ile konsantre edilmiştir* ve diastereomerleri ayırmak üzere revers faz HPLC (Su/HCl:MeOH) ile saflaştırılmıştır. Geri kalan başlangıç materyalinin eser miktarını uzaklaştırmak üzere, birinci pik MeOH (1 mL) içinde seyreltilmiştir ve serbest baz elde etmek üzere PL-HCO3 MP SPE kartuşundan geçirilmiştir. Bu materyal akabinde tuz (su içinde HCl) haline getirilmiştir ve HCl tuzu olarak 16 mg **967** vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

Referans Şeması 62



(*S*)-etil 2-(3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzilidene)etanoat (62a) oluşumu.

Tolüen (40 mL) içindeki (3*S*)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanon (29b) (2.00 g, 8.21 mmol) solüsyonuna etil 2-trifenilfosforanilideneasetat (4.29 g, 12.31 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece reflükse edilmiştir, akabinde vakum ile konsantre edilmiştir ve silika jel kromatografisi (Hekzan:EtOAc) ile saflaştırılmıştır. İstenen ürün %15 etil asetat ayrıştırmıştır. Temiz fraksiyonlar kombine edilmiştir ve 2.57 g **62a** vermek üzere konsantre edilmiştir. LCMS+: 314.18 3.75 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

Etil 2-((3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-(nitrometil)siklohekzil)etanoat (62b) oluşumu

Nitrometan (44.53 mL, 822.3 mmol) içindeki (*S*)-etil 2-(3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekziliden)etanoat, **62a,** (2.58 g, 8.22 mmol) solüsyonuna1,1,3,3-tetrametilguanidin (1.55 mL, 12.33 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece reflükse edilmiştir, akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir* ve silika jel kromatografisi (Hekzan:EtOAc) akabinde ikinci kromatografi (CH_2Cl_2 : CH_2Cl_2 içindeki %20 MeOH) ile saflaştırılmıştır. Saf ürün içeren fraksiyonlar kombine edilmiştir ve 1.8 g **62b** vermek üzere konsantre edilmiştir. LCMS+: 375.32 3.64 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

(7*S*)-7-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-2-azaspiro[4.5]dekan-3-on (62c) oluşumu

MeOH (20 mL) içindeki etil 2-((3S)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-(nitrometil)siklohekzil)etanoat, **62b,** (1.60 g, 4.27 mmol) solüsyonuna Raney Nikeli (0.03 g, 0.43 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece 40 psi H_2'de Parr aparatı üzerinde çalkalanmıştır. Reaksiyon filtrelenmiştir, *vakum ile konsantre edilmiştir* ve 155 mg **62c** vermek üzere silika jel kromatografisi (CH_2Cl_2: CH_2Cl_2 içindeki %20 MeOH) ile saflaştırılmıştır. LCMS+: 299.13 2.87 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

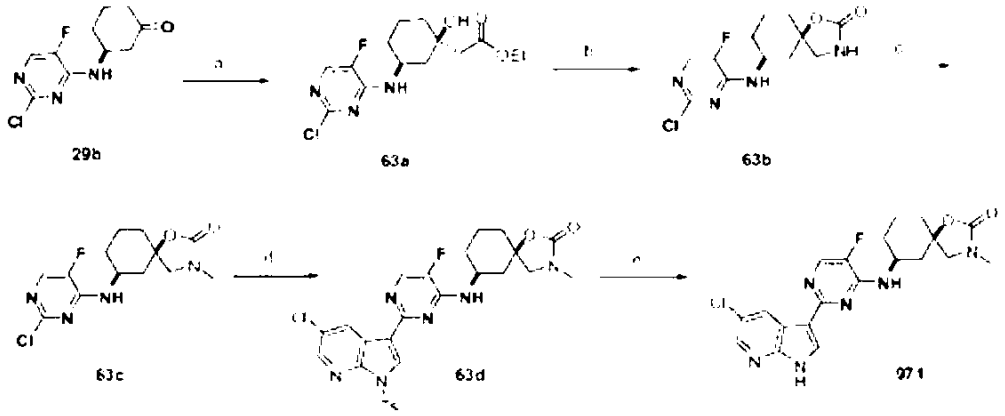
(7*S*)-7-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-2-azaspiro[4.5]dekan-3-on (62d) oluşumu.

Asetonitril (1.6 mL) içindeki 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.083 g, 0.195 mmol) solüsyonuna (7S)-7-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-2-azaspiro[4.5] dekan-3 -on (62c) (0.053 g, 0.177 mmol) eklenmiştir ve N_2 altında gazı giderilmiştir. Aköz Na_2CO_3 (0.266 mL 2 M solüsyon, 0.5320 mmol) akabinde $Pd(PPh_3)_4$ (0.031 g, 0.027 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon kapatılmıştır ve mikrodalgada 120°C'ye 30 dakika ısıtılmıştır, akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir.* Materyal CH_2Cl_2 içinde seyreltilmiştir ve silika jel kromatografisi CH_2Cl_2 içindeki Hekzan:EtOAc gradyanı akabinde %20 MeOH kullanır. Saf fraksiyonlar kombine edilmiştir ve 91 mg **62d** vermek üzere konsantre edilmiştir. LCMS+: 569.26 4.20 dakika (% 10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

(7S)-7-(2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-2-azaspiro[4.5]dekan-3-on (969) oluşumu.

MeOH (2 mL) içindeki (7*S*)-7-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-2-azaspiro[4.5]dekan-3-on, 62d, (0.091 g, 0.159 mmol) solüsyonuna NaOMe (2 mL %25 w/v, 9.255 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 0.5 saat karıştırılmıştır, akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir.* Materyal diastereomer karışımını vermek üzere revers faz HPLC (Su/HCl:MeOH) ile saflaştırılmıştır. Saf ürün içeren fraksiyonlar kombine edilmiştir ve 50 mg HCl tuzu **969** vermek üzere konsantre edilmiştir.

Referans Şeması 63



Etil 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)etanoat (63a) oluşumu

Çinko tuzu (1.61 g, 24.62 mmol) N_2 altındaki ısı tabancası ile ısıtılmıştır. THF (8.0 mL) eklenmiştir, akabinde THF (8.0 mL) içindeki kloro(trimetil)silan (0.63 mL, 4.93 mmol) solüsyonu eklenmiştir ve 15 dakika oda sıcaklığında karıştırılmıştır akabinde reflükse ısıtılmıştır ve soğutulmuştur. THF (6.0 mL) içindeki etil 2-bromoasetat (2.73 mL, 24.62 mmol) solüsyonu yavaş bir şekilde çinko karışımına eklenmiştir, akabinde THF (6.0 mL) içindeki (3S)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanon, **29b,** (2.00 g, 8.21 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Karışım 2 saat reflükse edilmiştir, akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir.* EtOAc ve aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu eklenmiştir ve ürün ek EtOAc (3x) ile ekstrakte edilmiştir, kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Silika jel kromatografisi (Hekzan:EtOAc) ile saflaştırma 2 ürünü ayırmıştır. İkinci (minör) piki içeren fraksiyonlar kombine edilmiştir ve 470 mg **63a** vermek üzere konsantre edilmiştir. LCMS+: 332.13 3.2 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

(5*S*, 7*S*)-7-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-oksa-3-azaspiro[4.5]dekan-2-on (63b) oluşumu.

Kuru MeOH (6 mL) içindeki etil 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)etanoat, **63a,** (0.40 g, 1.20 mmol) solüsyonuna hidrazin (0.75 mL, 23.4 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece oda sıcaklığında karıştırılmıştır akabinde N_2 akışı altında konsantre edilmiştir. Reaksiyon asidiğe kadar HCl (20 mL 1M solüsyon, 20 mmol) ile seyreltilmiştir ve 0° - 5°C'ye soğutulmuştur. Akabinde $NaNO_2$ (1.44 mL 1M

solüsyon, 1.44 mmol) yavaş bir şekilde eklenmiştir. 1:1 Benzen:$CHCl_3$ (20 mL) eklenmiştir ve karışım karıştırılmıştır. Organik katman ayrılmıştır ve yavaş bir şekilde benzeni reflükse etmek üzere eklenmiştir. Bu 0.5 saat reflükse edilmiştir akabinde konsantre edilmiştir. Silika jel kromatografisi (CH_2Cl_2: CH_2Cl_2 içindeki %20 MeOH) 92 mg saf ürün **63b** vermiştir. LCMS+: 301.15 2.76 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

(5*S*, 7*S*)-7-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oksa-3-azaspiro[4.5]dekan-2-on (63c) oluşumu

DMF (8.2 mL) içindeki (5*S*, 9*S*)-9-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]-1-oksa-3-azaspiro[4.5]dekan-2-on, **63b,** (0.049 g, 0.163 mmol) solüsyonu 0°C'ye soğutulmuştur. NaH (0.010 mg, 0.244 mmol) akabinde MeI (0.011 mL, 0.179 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece oda sıcaklığına ılımaya bırakılmıştır. Reaksiyon su ile söndürülmüştür ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu eklenmiştir ve ürün EtOAc (3x) ile ekstrakte edilmiştir, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (Na_2SO_4) ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Materyal **63b** vermek üzere silika jel kromatografisi (CH_2Cl_2: CH_2Cl_2 içindeki %20 MeOH) kullanılarak hazırlanmıştır. LCMS+: 315.19 2.83 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

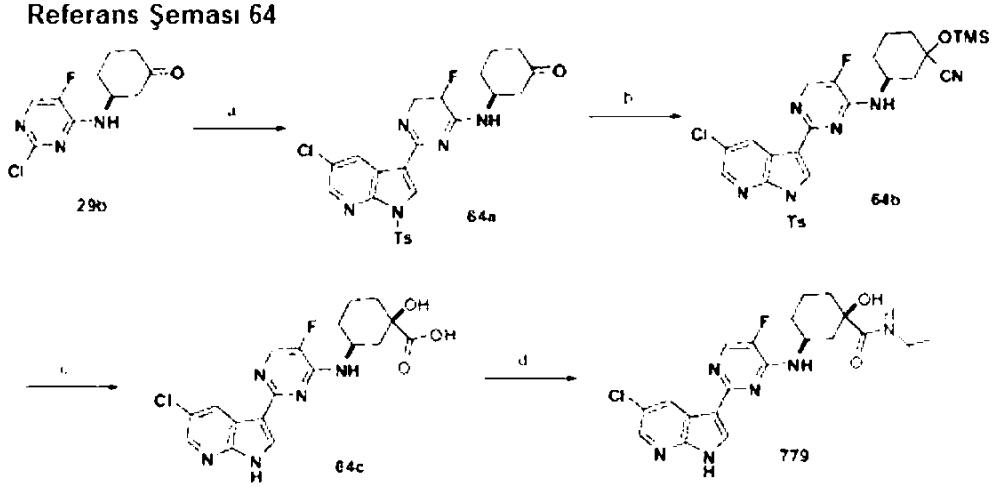
(5S,7S)-7-(2-(5-kloro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oksa-3-azaspiro[4.5]dekan-2-on (63d) oluşumu

Asetonitril (0.570 mL) içindeki 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (0.031 g, 0.0724 mmol) solüsyonu(5*S*, 7*S*)-7-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oksa-3-azaspiro[4.5]dekan-2-on, **63c,** (0.019 g, 0.060 mmol) eklenmiştir ve N_2 altında gazı giderilmiştir. Na_2CO_3 (0.091 mL 2 M, 0.1810 mmol) akabinde $Pd(PPh_3)_4$ (0.010 g, 0.009 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon kapatılmıştır ve mikrodalgada 120°C'de 30 dakika ısıtılmıştır. Karışım akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir.* Materyal CH_2Cl_2 içinde seyreltilmiştir ve silika jel kromatografisi (Hekzan:EtOAc akabinde CH_2Cl_2 içindeki %20 MeOH) ürün **63d** vermiştir. LCMS+: 585.25 4.17 dakika (%10-90 MeOH, 3/5 gradyan/işlem, Formik Asit).

(5S,7S)-7-(2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oksa-3-azaspiro[4.5]dekan-2-on (971)

MeOH (2 mL) içindeki (5*S*, 7*S*)-7-(2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oksa-3-azaspiro[4.5]dekan-2-on, **63d,** (0.035 g, 0.060 mmol) solüsyonuna NaOMe (2 mL %25 w/v, 9.255 mmol) eklenmiştir. Karışım 30 dakika karıştırılmıştır, akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir* ve revers faz HPLC (Su/HCl:MeOH) ile saflaştırılmıştır. Saf fraksiyonlar kombine edilmiştir ve HCl tuzu olarak ürün **971** vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

Referans Şeması 64



(3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzanon (64a) oluşumu

Mikrodalga tüpüne DME (22.2 mL) ve aköz Na_2CO_3 (5.13 mL 2 M solüsyonu, 10.26 mmol) solüsyonu içindeki 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (2.13 g, 4.93 mmol) ve (3*S*)-3 -[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanon yerleştirilmiştir. Karışım 20 dakika nitrojen ile oksijenden arındırılmıştır. Reaksiyona karışımı tetrakis trifenilfosfan paladyum (0.47 g, 0.41 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon kapatılmıştır ve 120°C'ye 30 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon etil asetat (40 mL) ile seyreltilmiştir, selit yoluyla filtrelenmiştir. Filtrat tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* %10-80 EtOAc/ hekzan gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi yoluyla saflaştırma (3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzanon, **64a** vermiştir.

(3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-trimetilsililoksi-siklohekzankarbonitril (64b) oluşumu

CH_2Cl_2 (20 mL) içindeki (3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]siklohekzanon, **64a,** (0.58 g, 1.13 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında diiyodo çinko (0.36 g, 1.13 mmol) ve trimetilsililformonitril (0.30 mL, 2.26 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece reflükse edilmiştir. Karışım 600 mg (3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il] amino]-1-trimetil-sililoksi-siklohekzankarbonitril, **64b** vermek üzere silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

(1*S*,3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-hidroksi-siklohekzankarboksilik asit (64c) oluşumu

(3*S*)-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-trimetilsililoksi-siklohekzankarbonitril, **64b,** (0.57 g, 0.93 mmol) bir gece kapatılmış tüpte 80°C'de HCl (20 mL 12 M solüsyon, 240.0 mmol) içinde ısıtılmıştır. Solvent buharlaştırılmıştır ve ham ürün 200 mg (1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-hidroksi-siklohekzankarboksilik asit, **64c** sağlamak üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 *(d, J*= 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 *(d, J*= 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.37 - 4.57 (m, 49H), 3.38 - 3.26 (m, 26H), 2.42 (dd, *J*= 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, *J* = 18.1, 8.6 Hz, 3H); LCMS: 406.35 (M+1).

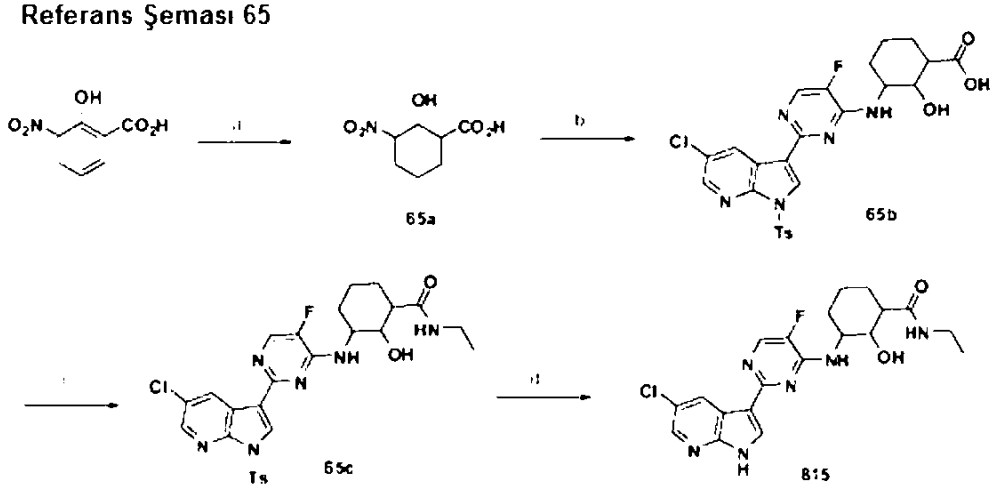
(1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-N-etil-1-hidroksi-siklohekzankarboksamid (779) oluşumu

(1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-1-hidroksi-siklohekzankarboksilik asit, **64c,** (0.040 g, 0.090 mmol) DMF (3 mL) içinde çözülmüştür, akabinde ^{i}Pr$_2$NEt (0.047 mL, 0.271 mmol) ve etanamin (0.135 mL 2 M solüsyon, 0.271 mmol) eklenmiştir, akabinde HATU (0.080 g, 0.210 mmol). Reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat daha karıştırılmıştır. Solüsyon buharlaştırılmıştır ve ürün 10 mg

(1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-1-hidroksi-siklohekzankarboksamid, **779** vermek üzere Preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.34 (dd, *J* = 23.7, 3.9 Hz, 3H), 4.99 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 4.88 (s, 1H), 4.85 - 4.67 (m, 32H), 3.44 - 2.95 (m, 4H), 2.29 (dd, J = 13.5, 4.1 Hz, 3H), 2.11 *(d, J* = 9.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 7H), 1.76 (s, 3H), 1.13 (t, *J*= 7.2 Hz, 4H); LCMS: 433.42 (M+1).

Referans Şeması 65



3-amino-2-hidroksi-siklohekzankarboksilik asit (65a) oluşumu

2-Hidroksi-3-nitro-benzoik asit (5.0 g, 27.3 mmol) hidrojenleme şişesinde HCl (125 mL 0.5 M, 62.5 mmol) ve dioksoplatinum (1.0 g, 4.4 mmol) ile karıştırılmıştır. Karışım 24 saat Parr çalkalayıcı (50 psi H_2) üzerine yerleştirilmiştir. Katalizör filtrelenmiştir ve sıcak H_2O ile yıkanmıştır. Filtrat daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adımda kullanılan stereoizomerlerin karışımı olarak 3-amino-2-hidroksi-siklohekzankarboksilik asit sağlamak üzere buharlaştırılmıştır.

3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroksi-siklohekzankarboksilik asit (65b) oluşumu

DMF (23.2 mL) solüsyonu içindeki 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsülfonil)-pirolo[2,3-b]piridin, **65a**, (0.30 g, 0.64 mmol), 3-amino-2-hidroksi-siklohekzankarboksilik asit (0.19 g, 0.97 mmol), ^{i}Pr$_2$NEt (0.45 mL, 2.58 mmol)

mikrodalgada 130°C'de 10 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımının solventi düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve kalıntı stereoizomerlerin karışımı olarak 240 mg 3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroksi-siklohekzankarboksilik asit, **65b** vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır.

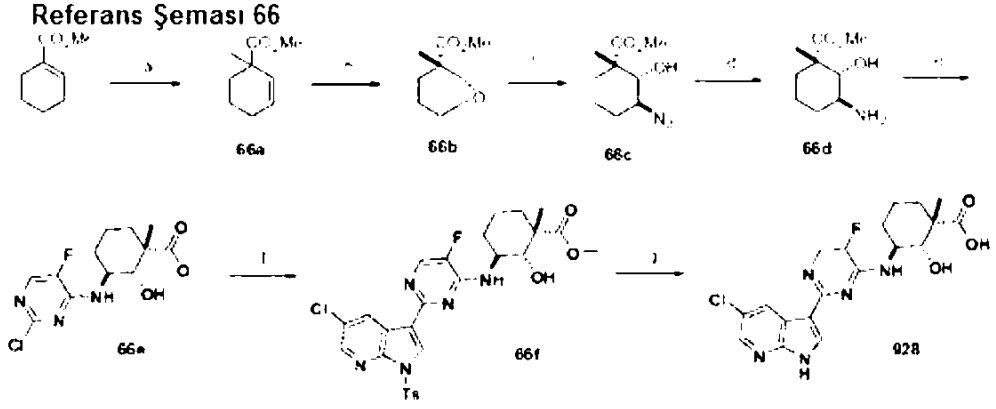
3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-2-hidroksi-siklohekzankarboksamid (65c) oluşumu

3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroksi-siklohekzankarboksilik asit, **65b,**(0.100 g, 0.179 mmol) DMF (2 mL) içinde çözülmüştür ve $^{i}Pr_2NEt$ (0.124 mL, 0.714 mmol) ve etanamin hidroklorid (0.029 g, 0.357 mmol) oda sıcaklığında eklenmiştir. Akabinde HATU (0.081 g, 0.214 mmol) solüsyona oda sıcaklığında eklenmiştir. 30 dakika sonra, EtOAc eklenmiştir ve karışım 1 N HCl, aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham ürün daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adımda kullanılmıştır.

3-[[2-(5-kloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il] amino]-N-etil-2-hidroksi-siklohekzankarboksamid (815) oluşumu

3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-2-hidroksi-siklohekzankarboksamid, **65c,** MeOH içindeki NaOMe ile işlenmiştir. Ürün stereoizomerlerin karışımı olarak 3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-N-etil-2-hidroksi-siklohekzankarboksamid sağlamak üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. LCMS: 433.35 (M+1).

Referans Şeması 66



Metil-1-metilsiklohekz-2-en-1-karboksilat (66a) oluşumu

Argon altındaki THF (150 mL) içindeki soğuk (0°C) yeni damıtılmış *N*-izopropilpropan-2-amin (4.20 mL, 29.96 mmol) solüsyonuna damlatılarak nBuLi (12.65 mL 2.2 M solüsyon, 27.82 mmol) eklenmiştir. 15 dakika sonra solüsyon -78°C'ye soğutulmuştur ve kuru HMPA (4.84 mL, 27.82 mmol) eklenmiştir. Karışım 30 dakika -78°C'de karıştırılmıştır ve metil siklohekzen-1-karboksilat (3.00 g, 21.40 mmol) akabinde eklenmiştir. 10 dakika karıştırıldıktan sonra, metil iyodid (2.00 mL, 32.10 mmol) eklenmiştir. Solüsyon akabinde 2 saat -5°C'ye ılınmaya bırakılmıştır. Bir aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu turuncu karışıma dökülmüştür. Hekzan ile seyreltildikten ve tuzlu su ile yıkandıktan sonra, organik katman Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış 3.3 g metil 1-metilsiklohekz-2-en-1-karboksilat, 66a üretmek üzere dikkatli bir şekilde buharlaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 5.77 (dt, *J* = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 3H), 2.16 (ddd, *J*= 12.9, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 3H).

Rasemik *cis*-metil 5-metil-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-5-karboksilat (66b) oluşumu

Metil 1-metilsiklohekz-2-en-1-karboksilat, **66a,** (3.30 g, 21.40 mmol) CH_2Cl_2 (75 mL) içindeki 3-kloroperoksibenzoik asit (7.39 g, 42.80 mmol) ile oda sıcaklığında 2 saat işlenmiştir. Solüsyon berraktır, ancak beyaz çökelti 1 saat sonra gözlenmiştir. Ortaya çıkan beyaz katı filtrelenmiştir ve hekzan ile yıkanmıştır ve filtrasyon EtOAc ile seyreltilmiştir ve aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu akabinde tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik faz akabinde Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, *vakum ile konsantre edilmiştir* ve ham kalıntı iki ürün sağlamak üzere silika jel kromatografisi (Hekzan/Etil asetat 100/0 ila 10/1 gradyanı) ile saflaştırılmıştır. Daha az polar spot *cis*-metil 5-metil-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-5-karboksilat (1.2 g) olmak üzere 1H NMR ile belirlenen renksiz bir yağdır ve ikinci fraksiyon *trans*-metil -5-metil-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-5-karboksilat (2.2 g) olan beyaz bir katıdır.

Rasemik cis-izomer **(66b):** ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.67 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.08 (d, *J*= 3.8 Hz, 1H), 2.02 - 1.78 (m, 2H), 1.68

(dtd, *J*= 9.7, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 1.49 - 1.27 (m, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 3H), 1.06 (ddd, *J*= 9.1, 7.4, 3.2 Hz, 1H).

Rasemik metil -3-azido-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat (66c) oluşumu

Rasemik *cis*-metil-5-metil-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-5-karboksilat, **66b,** (2.2 g, 12.93 mmol) nitrojen atmosferi altında MeOH (90 mL) ve H_2O (10 mL) içeren bir balona eklenmiştir. NH_4Cl (1.38 g, 0.90 mL, 25.86 mmol) ve NaN_3 (2.52 g, 38.79 mmol) akabinde reaksiyon karışımına eklenmiştir. Karışım 16 saat reflükse ısıtılmıştır. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve yağ H_2O içine alınmıştır ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar tuzlu su ile yıkanmıştır ve Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur. Ham ürün 900 mg rasemik metil-3-azido-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat vermek üzere silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.74 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.64 - 3.43 (m, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 9.7, 4.8, 2.9 Hz, 1H), 1.73 - 1.50 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.32 - 1.03 (m, 3H).

Rasemik metil-3-amino-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat (66d) oluşumu

MeOH (50 mL) ve AcOH (10 mL) karışımı içindeki rasemik metil-3-azido-2-hidroksi-1-metil-siklohekzan-karboksilat, 66c, (0.90 g, 4.22 mmol) solüsyonu bir gece oda sıcaklığında paladyum (0.50 g, 0.47 mmol) varlığı ile hidrojen atmosferi (balon) altında karıştırılmıştır. Karışım selit pedi yoluyla filtrelenmiştir ve MeOH ile yıkanmıştır. Kombine filtratlar yağ olarak metil-3-amino-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat sağlamak üzere buharlaştırılmıştır. Et_2O eklenmiştir ve ortaya çıkan asetik asit tuzu 0.5 saat karıştırılmıştır ve akabinde beyaz bir katı olarak1.0 g rasemik metil-3-amino-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat asetik asit tuzu vermek üzere filtrelenmiştir.

Rasemik Metil-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat (66e) oluşumu

THF (10 mL) ve MeOH (8 mL) içindeki 2,4-dikloro-5-floro-pirimidin (0.43 g, 2.58 mmol) ve rasemik metil-3-amino-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat asetik asit tuzu, **66d,** (0.58 g, 2.35 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında ^{i}Pr$_2$NEt (1.23 mL, 7.04

mmol) eklenmiştir. Reaksiyon bir gece oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve ham kalıntı beyaz bir katı olarak650 mg rasemik metil-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat, **66e** sağlamak üzere silika jel kromatografisi (Hekzan/EtOAc 100/0 ila 0/100, Hekzan/EtOAc 2/1 içindeki Rf=0.7) ile saflaştırılmıştır. LCMS: 318.16 (M+1).

Rasemik Metil-3-[[2-[5-kloro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b] piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat (66f) oluşumu

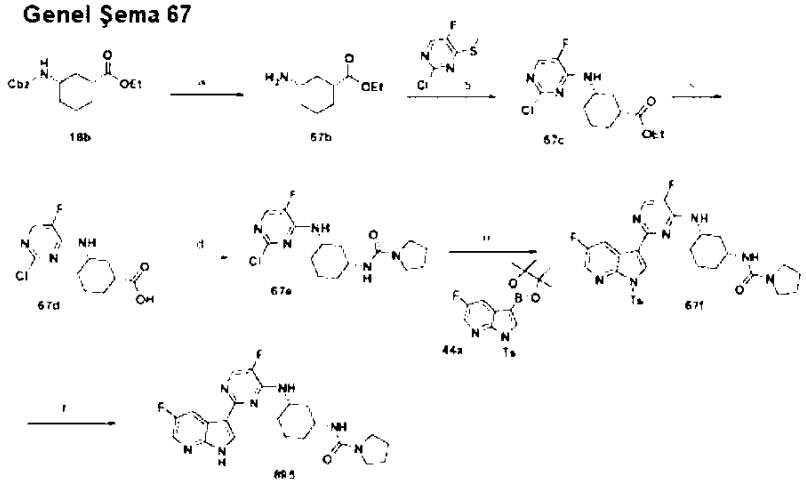
THF (20 mL) içindeki rasemik metil-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat, **66e,** (0.65 g, 2.05 mmol) ve 5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin (1.32 g, 3.05 mmol) solüsyonuna aköz Na_2CO_3 (3.52 mL 2 M solüsyon, 7.04 mmol) eklenmiştir. Solüsyonun 20 dakika N_2 ile gazı giderilmiştir. Tetrakis trifenilfosfan paladyum (0) (0.14 g, 0.12 mmol) eklenmiştir ve karışım bir gece reflükse edilmiştir. LCMS iyi dönüşüm göstermiştir, ancak bazı başlangıç materyalleri kalmıştır. Daha fazla gazı giderilmiş 2 N Na_2CO_3 akabinde diğer Tetrakis trifenilfosfan paladyum (0.14 g, 0.12 mmol) parçası eklenmiştir. Reaksiyon 4 saat daha reflükse edilmiştir. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur, EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır ve Na_2SO_4üzerinde kurutulmuştur. Solventin buharlaştırılmasından sonra, ham karışım 1.0 g rasemik metil-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat, **66f** sağlamak üzere silika jel kromatografisi (Hekzan/EtOAc 100/0 ila 0/100) ile saflaştırılmıştır. LCMS: 588.26 (M+1).

(1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilik asit (928) oluşumu

Rasemik metil-3-[[2-[5-kloro-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilat, **66f,** (0.100 g, 0.170 mmol) MeOH (1 mL) ve THF (1 mL) içinde çözülmüştür ve aköz LiOH (0.24 mL 1 M solüsyon, 0.24 mmol) ile işlenmiştir ve reaksiyon bir gece reflükse ısıtılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur ve ortaya çıkan materyal doğrudan 20 mg rasemik 3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroksi-1-metil-

siklohekzankarboksilik asit vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. Rasemik materyalin enantiyomerleri, 6 mg (1*R*, 2R, 3*R*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilik asit ve 6 mg (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroksi-1-metil-siklohekzankarboksilik asit vermek üzere kiral SFC saflaştırması ile ayrılmıştır. LCMS: 420.36 (M+1).

Genel Şema 67



(a) Pd/C (ıslak, Degussa), hidrojen, EtOH (b) 2,4-dikloro-5-floropirimidin, $^{i}Pr_2NEt$, THF, reflüks (c) LiOH, THF/su, 50°C (d) DPPA, Et_3N, THF, 85°C (e) 5-floro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, XPhos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-metil THF, su, 125°C (f)

(1*R*, 3*S*)-etil 3-aminosiklohekzankarboksilat (67b) oluşumu

Etanol (3 mL) içindeki (1*R*, 3*S*)-etil 3-(benziloksikarbonilamino)siklohekzan-karboksilat, **18b,** (14.0 g, 45.9 mmol) solüsyonuna Pd/C (ıslak, Degussa (2.4 g, 2.3 mmol) eklenmiştir. Karışım boşaltılmıştır ve akabinde bir gece oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı selit pedi yoluyla filtrelenmiştir ve ortaya çıkan filtrat daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış bir yağ sağlamak üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

(1*R*, 3*S*)-etil 3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilat (67c) oluşumu

THF (60 mL) içindeki (1*R*, 3*S*)-etil 3-aminosiklohekzankarboksilat, **67b,** (5.1 g, 24.1 mmol) ve 2,4-dikloro-5,-floropirimidin (6.0 g, 36.0 mmol) solüsyonuna diizopropiletilamin (9.6 mL, 55.4 mmol) eklenmiştir. Karışım reflükse bir gece ısıtılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Kalıntı su ile seyreltilmiştir ve iki kez etil asetat ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Kalıntı beyaz bir katı olarak 6.7 g (1*R*, 3*S*)-etil 3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-karboksilat sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-40 EtOAc/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır: LCMS RT = 3.1 (M+H) 302.2.

(1*R*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzankarboksilik asit (67d) oluşumu

THF (150 mL) içindeki (1*R*, 3*S*)-etil 3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-karboksilat, **67c,** (20.0 g, 66.3 mmol) solüsyonuna 100ml su içinde LiOH hidrat (8.3 g, 198.8 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı bir gece 50°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına HCl (16.6 mL 12 M solüsyon, 198.8 mmol) ve EtOAc eklenmiştir. Organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır ve $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur ve solvent daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış 17.5 g ürün vermek üzere düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 5.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.19 - 4.03 (m, 3H), 3.84 - 3.68 (m, 3H), 2.59 (ddd, *J* = 11.5, 8.2, 3.6 Hz, 2H), 2.38 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 6H), 1.99 - 1.76 (m, 5H), 1.63 - 1.34 (m, 6H), 1.32 - 1.15 (m, 4H).

***N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzil)-pirolidin-1-karboksamid (67e) oluşumu**

THF (200 mL) içindeki (1*R*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzan-karboksilik asit, **67d,** (8.2 g, 30.0 mmol), (azido(fenoksi)fosforil)oksibenzen (9.7 mL, 45.0 mmol) ve trietilamin (5.8 mL, 42.0 mmol) solüsyonunun 15 dakika nitrojen altında gazı giderilmiştir. Reaksiyon karışımı, LC/MS bütün bir karboksilik asit, **67d** tüketimini gösterene kadar 30 dakika 85°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyona karışımı pirolidin (7.5 mL, 90.0 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon 85°C'de 15 dakika daha ısıtılmıştır. Karışım tuzlu su içinde seyreltilmiştir ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz ayrılmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur. Ürün vakumda solventin kısmen uzaklaştırılmasından sonra

filtrasyon ile izole edilmiştir (6.25 g): ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 5.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.09 (ddd, *J* = 26.9, 13.4, 5.6 Hz, 4H), 3.91 - 3.71 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 7H), 2.45 *(d, J* = 11.5 Hz, 2H), 2.08 (dd, *J* = 22.1, 12.0 Hz, 4H), 1.96- 1.82 (m, 9H), 1.54 (dd, *J*= 18.6, 8.5 Hz, 2H), 1.22 - 1.01 (m, 6H).

_N_-((1_R_, 3_S_)-3-(5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)siklohekzil)pirolidin-1-karboksamid (67f) oluşumu

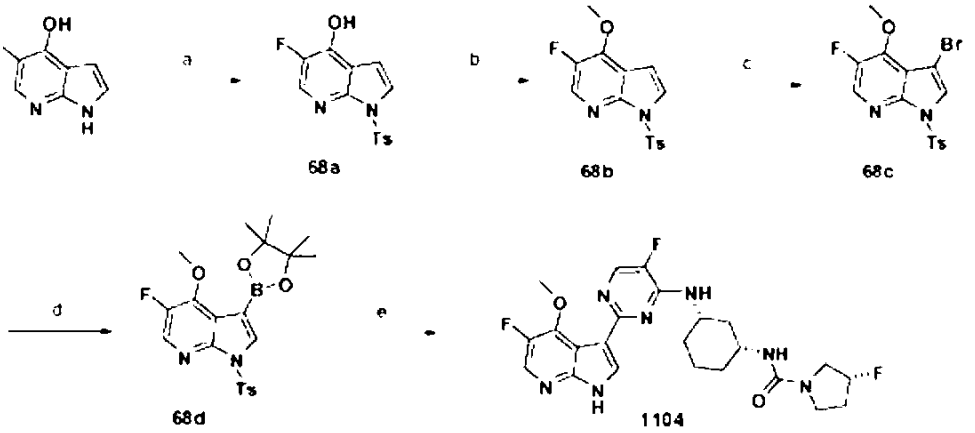
2-metil THF (180 mL) ve su (20 mL) içindeki *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzil)-pirolidin-1-karboksamid, **67e,** (6.8 g, 20.0 mmol), 5-floro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin, **44a,** (12.5 g, 30.0 mmol) ve K_3PO_4 (17.0 g, 80.0 mmol) solüsyonu 30 dakika nitrojen altında gazı giderilmiştir. Karışıma disiklohekzil-[2-(2,4,6-triizopropilfenil)fenil]fosfan (XPhos) (1.1 g, 2.4 mmol) ve $Pd_2(dba)_3$ (0.5 g, 0.5 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 2.5 saat 125°C'de basınçlı bir şişede ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı selit yoluyla filtrelenmiştir, solvent düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı 11.5 g istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%8 MeOH/CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.54 (s, 1H), 8.49 (dd, J= 9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 4.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.16 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 1H), 3.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.52 *(d, J*= 11.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 5H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.22-1.08 (m, 2H).

_N_-((1_R_, 3_S_)-3-(5-floro-2-(5-floro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino)siklohekzil)pirolidin-1-karboksamid (895) oluşumu

THF (150 mL) içindeki *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)siklohekzil)pirolidin-1-karboksamid, **67f,** (11.5 g, 19.3 mmol) solüsyonuna sodyum metoksit (4.173 g, 19.31 mmol) eklenmiştir. 2 dakika reaksiyon karışımı karıştırıldıktan sonra, karışım aköz doymuş solüsyonu $NaHCO_3$'e dökülmüştür. Organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı 6.5g istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%10 MeOH/CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır. Ürün, MeOH (100 mL) içinde çözülerek ve oda sıcaklığında 2.4 mL 12M HCl solüsyonu eklenerek HCl tuzuna

dönüştürülmüştür. Solüsyon 1saat karıştırılmıştır ve HCl tuzu çökeltilmiştir ve 7.05g HCl tuzu sağlamak üzere filtrelenmiştir: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 2H), 9.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 8.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.41 (dd, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 2H), 8.31 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 5.92 (s, 3H), 4.24 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.6 Hz, 7H), 2.07 (dt, *J* = 22.7, 11.5 Hz, 4H), 1.87 (t, *J* = 12.6 Hz, 4H), 1.77 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 7H), 1.65 - 1.13 (m, 8H).

Referans Şeması 68



(a) TsCl, NaH, DMF, 45°C (b) metil iyodid, K_2CO_3, DMF (c) bromin, $CHCl_3$, 0°C ila oda sıcaklığı (d) bis(pinakol)diboran, paladyum (II) dikloro bis(trisiklohekzilfosfan), KOAc, 2-metil THF, 125°C (e) (*R*)-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-((2-kloro-5-floropirimidin-4-il)amino)siklohekzil)-3-floropirolidin-1-karboksamid, XPhos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-metilTHF, su, 125°C

5-floro-1-tosil-1H-pirolo[2,3-*b*]piridin-4-ol (68a) oluşumu

0°C'deki 80 mL DMF içindeki 5-floro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-4-ol (1.2 g, 7.9 mmol) solüsyonuna tolüensülfonil klorid (1.8 g, 9.5 mmol) akabinde NaH (0.8 g, 19.7 mmol, %60 w/w) eklenmiştir. Reaksiyon 3 saat sonra yavaş bir şekilde 45°C'ye ısıtılmıştır ve 3 saat daha karıştırılmıştır. Karışım akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham yağ 100 mL EtOAc içinde çözülmüştür ve su (2x50 mL) ve tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik faz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı 1.5 g istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%10 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır.

5-floro-4-metoksi-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-6]piridin (68b) oluşumu

DMF (25 mL) içindeki 5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-4-ol, **68a,** (0.70 g, 2.29 mmol) solüsyonu metiliyodid (0.14 mL, 2.29 mmol) ve K_2CO_3 (0.32 g, 2.29 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 3 saat ambiyant sıcaklıkta karıştırılmıştır. Reaksiyon deiyonize su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki adımda kullanılmış 720 mg istenen ürünü vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

5-floro-4-metoksi-3-bromo-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin (68c) oluşumu

Kloroform (50 mL) içindeki soğuk (0°C) 5-floro-4-metoksi-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, **68b,** (0.79 g, 2.45 mmol) solüsyonuna bromin (0.13 mL, 2.45 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 3 saat karıştırılmıştır ve akabinde yavaş bir şekilde ambiyant sıcaklığa ılıtılmıştır. Karışım deiyonize su ile seyreltilmiştir ve aköz sodyum bikarbonat ile söndürülmüştür. Aköz faz metilen klorid ile ekstrakte edilmiştir ve sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur. Ortaya çıkan katı 170 mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%15-30 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır.

5-floro-4-metoksi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin (68d) oluşumu

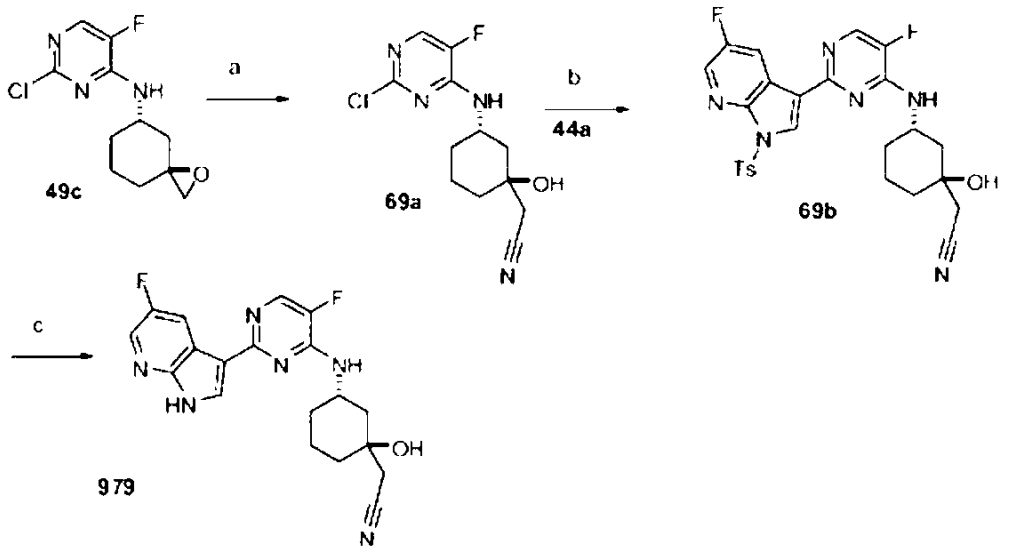
Mikrodalga viyal içinde 2-Me-THF (9 mL) içindeki 5-floro-4-metoksi-3-bromo-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, **68c,** (0.17 g, 0.43 mmol) solüsyonuna bis(pinakol)diboran (0.16 g, 0.64 mmol), akabinde potasyum asetat (0.23 g, 1.06 mmol) ve paladyum (II) dikloro bis(trisiklohekzilfosfan) (0.02 g, 0.02 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon viyali kapatılmıştır ve 90 dakika 125°C'de mikrodalgalar ile ışınlanmıştır. Karışım filtrelenmiştir ve 100 mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%10-30 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır.

(*R*)-3-floro-*N*-((1R, 3*S*)-3-((5-floro-2-(5-floro-4-metoksi-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)siklohekzil)pirolidin-1-karboksamid (1104) oluşumu:

2-Me-THF (2 mL) içindeki 5-floro-4-metoksi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin, **68d,** (0.100 g, 0.220 mmol) solüsyonuna (*R*)-*N*-((1*R*,

3*S*)-3-((2-kloro-5-floropirimidin-4-il)amino)siklohekzil)-3-floropirolidin-1-karboksamid (0.060 g, 0.170 mmol) eklenmiştir. Potasyum fosfat (0.130 g, 0.600 mmol) ve deiyonize su (0.5 mL) akabinde eklenmiştir ve solüsyonun nitrojen akışı altında 10 dakika gazı giderilmiştir. 2-Disiklohekzilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (XPhos) (0.006 g, 0.012 mmol) ve tris(dibenzilidenaseton)-dipaladyum (0) (0.023 mg, 0.026 mmol) akabinde eklenmiştir ve solüsyonun nitrojen akışı altında 5 dakika yeniden gazı giderilmiştir. Viyal kapatılmıştır ve 80°C'ye 3 saat ısıtılmıştır. Solüsyon ambiyant sıcaklığa soğutulmuştur ve filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham yağ anhidröz THF (5 mL) yeniden içinde çözülmüştür ve 2N LiOH (2 mL) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80°C'ye 2 saat ısıtılmıştır. Solüsyon ambiyant sıcaklığına soğutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Preparatif HPLC ile saflaştırma 6 mg istenen ürünü sağlamıştır.

Referans Şeması 69



(a) NaCN, $LiClO_4$, CH_3CN (b) 5-floro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, dimetoksietan, 120°C (c) sodyum metoksit, MeOH

2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksi-siklohekzil)-etannitril (69a) oluşumu

CH_3CN içindeki 2-kloro-5-floro-*N*-[(3*S*)-1-oksaspiro[2.5]oktan-7-il]pirimidin-4-amin, 49c, (0.50 g, 1.94 mmol), NaCN (0.11 g, 2.33 mmol) ve lityum perklorat (0.25 g, 2.33 mmol) süspansiyonu 100°C'de basınç tüpünde 3 saat ısıtılmıştır. Karışım EtOAc içinde seyreltilmiştir ve organik faz aköz doymuş $NaHCO_3$solüsyonu ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ ile kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı istenen ürünü veren silika jel kromatografisi (EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır: ^{1}H NMR (300.0 MHz, CDCl3) δ 7.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.28 (qn, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.16 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 2H) ve 1.17 - 1.06 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 2.15 (M+H) 285.34.

2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)etannitril (69b) oluşumu

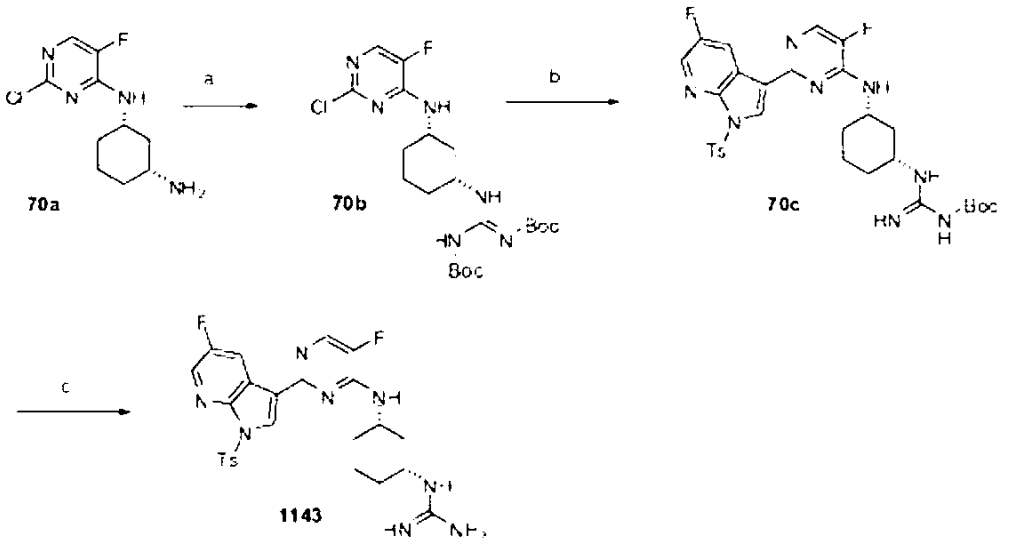
Dimetoksietan (15 mL) içindeki 5-floro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin, **44a,** (0.23 g, 0.55 mmol), 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)-etannitril, **69a,** (0.14 g, 0.50 mmol) ve Na_2CO_3(0.75 mL 2M solüsyon, 1.50 mmol) solüsyonunun 30 dakika nitrojen ile gazı giderilmiştir. Reaksiyon karışımına paladyum; trifenilfosfan (0.03 g, 0.03 mmol) eklenmiştir ve solüsyonun 15 dakika gazı giderilmeye devam edilmiştir. Reaksiyon karışımı 120°C'de basınç tüpünde 45 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı selit yoluyla filtrelenmiştir ve filtrat düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı 150 mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%40 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır: LCMS RT = 3.55 (M+H) 539.42.

2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)etannitril (979)

Metanol (10 mL) içindeki 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroksisiklohekzil)etannitril, **69b**,(0.14 g, 0.26 mmol) solüsyonuna sodyum metoksit (0.06 g, 0.26 mmol) eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 dakika karıştırıldıktan sonra, reaksiyon karışımı EtOAc ve tuzlu su içinde seyreltilmiştir. Ayrılmış organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve vakum ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı 46 mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%10 MeOH/CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır: ^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ

8.65 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 2.0, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 8.0, 15.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.20 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.01 (dd, *J* = 3.4, 9.8 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.33 (dd, J = 3.6, 12.4 Hz, 1H) ppm; LCMS RT = 2.31 (M+H) 385.45.

Referans Şeması 70



(a) *tert*-bütil *N*-(*N*-tert-bütoksikarbonil-C-pirazol-1-il-karbonimidoil)karbamat, CH_2Cl_2 (b) 5-floro-1-(p-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, dimetoksietan, 120°C (c) sodyum metoksit, THF, MeOH

Tert-bütil (_tert_-bütoksikarbonilamino)((1_R_, 3_S_)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzilamino)metilenkarbamat (70b) oluşumu

CH_2Cl_2 (10 mL) içindeki (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)siklohekzan-1,3-diamin, **70a,** (0.122 g, 0.500 mmol) solüsyonuna *tert*-bütil *N*-(*N*-*tert*-bütoksikarbonil-C-pirazol-1-il-karbonimidoil)karbamat (0.155 g, 0.500 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 gün karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı *vakum ile konsantre edilmiştir* ve daha fazla saflaştırma olmadan kullanılmıştır: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 11.51 (s, 3H), 8.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.88 (d, *J* =2.8 Hz, 3H), 5.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 4.28 - 4.18 (m, 4H), 2.48 (d, *J* =11.7 Hz, 3H), 2.12 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 1.87 (dd, *J* = 10.3, 3.5 Hz, 3H), 1.52 (s, 24H), 1.50 (s, 25H), 1.24 - 1.10 (m, 8H);
LCMS RT = 3.97 (M+H) 487.12.

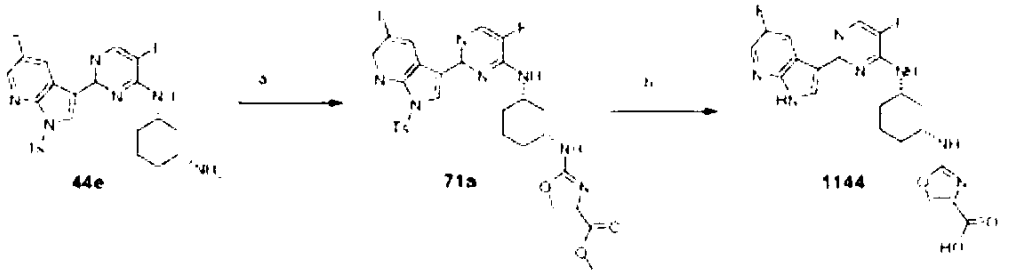
Tert-bütil _N_-[_N_-[(1_R_, 3_S_)-3-[[5-floro-2-[5-floro-1-(_p_-tolilsülfonil)-pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]karbamimidoil]-karbamat (70c) oluşumu

Dimetoksietan (15 mL) içindeki (Z)-*tert*-bütil (*tert*-bütoksikarbonilamino) ((1*R*, 3S)-3-(2-kloro-5-floropirimidin-4-ilamino)siklohekzilamino) metilenkarbamat, **70b,** (0.200 g, 0.411 mmol), 5-floro-1-(*p*-tolilsülfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin, **44a,** (0.205 g, 0.493 mmol) ve Na_2CO_3 (0.616 mL 2M solüsyon, 1.232 mmol) solüsyonunun 30 dakika gazı giderilmiştir. Karışıma paladyum trifenilfosfan (0.023 g, 0.021 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı basınç tüpünde 120°C'de 45 dakika ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı selit pedi yoluyla filtrelenmiştir ve filtrat *vakum ile konsantre edilmiştir.* Silika jel kromatografisi (%10 MeOH/CH_2Cl_2) ile ortaya çıkan kalıntının hedeflenen saflaştırması daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış en çok istenen ürünü içeren bir karışım vermiştir: LCMS RT = 2.30 (M+H) 641.02.

1-((1_R_, 3_S_)-3-(5-floro-2-(5-floro-1_H_-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)siklohekzil)guanidin (1143) oluşumu

THF (20 mL) içindeki *tert*-bütil *N*-[*N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-[5-floro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo [2,3 -b]piridin-3 -il]pirimidin-4-il] amino] siklohekzil] karbamimidoil]karbamat, **70c,** (0.100 g, 0.156 mmol) solüsyonuna sodyum metoksit (0.033 g, 0.156 mmol) oda sıcaklığında eklenmiştir. 1 dakika sonra, reaksiyon karışımı EtOAc ve aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonu içinde seyreltilmiştir. Organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve solvent düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı 95mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Ürünün 10 ml MeOH solüsyonuna hidroklorid/IPA (0.031 mL 5 M solüsyon, 0.156 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır, bundan sonra solvent hidroklorid tuzu olarak ürünü vermek üzere düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır: ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.53 (m, 1H), 2.41 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.28 *(d, J* = 12.0 Hz, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.69 (dd, *J* = 23.6, 11.8 Hz, 2H), 1.56 - 1.28 (m, 2H); LCMS RT = 1.45 (M+H) 387.06.

Referans Şeması 71



(a) DBU, metil 2-klorooksazol-4-karboksilat, DMF, 75°C (b) LiOH, THF

Metil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)siklohekzilamino)oksazole-4-karboksilat (71a) oluşumu

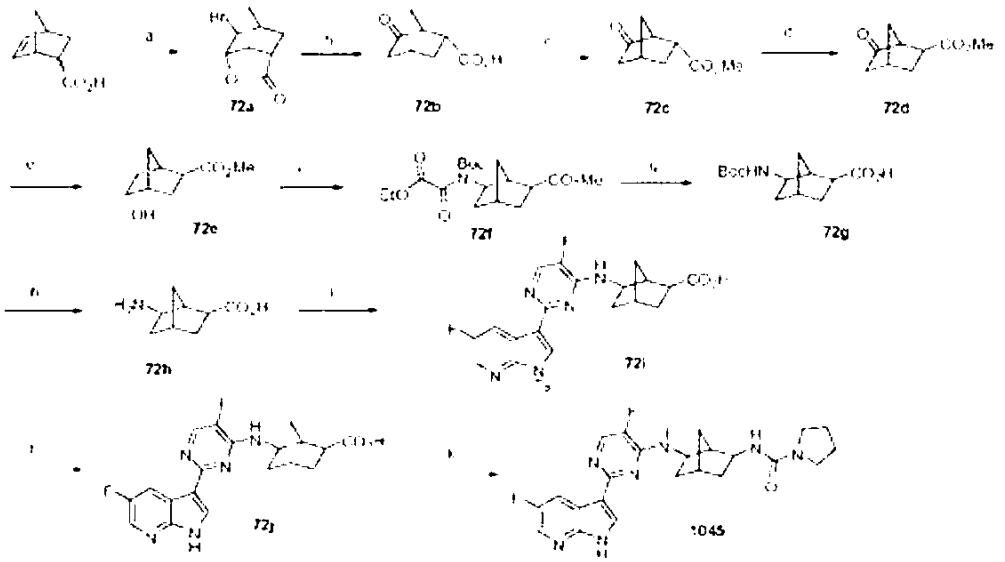
DMF (1.5 mL) içindeki (1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-floro-2-[5-floro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]siklohekzan-1,3-diamin, 44e, (0.089 g, 0.178 mmol) solüsyonuna metil 2-klorooksazol-4-karboksilat (0.031 g, 0.195 mmol), akabinde DBU (0.029 mL, 0.195 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırmaya bırakılmıştır. Reaksiyon 75°C'ye ılıtılmıştır ve 3 saat karıştırmaya bırakılmıştır. Ek 16 mg klorooksazol ester eklenmiştir ve reaksiyon 75°C'de bir gece ısıtılmıştır. Karışım su ve EtOAc içinde seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır, $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham kalıntı 28 mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-20 MeOH/CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır: LCMS RT = 3.73 (M+1) 624.12.

2-((1*R*, 3*S*)-3-(5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)siklohekzilamino)oksazol-4-karboksilik asit (1144) oluşumu

THF (1 mL) içindeki metil 2-[[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-[5-floro-1-(*p*-tolilsülfonil)-pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]siklohekzil]-amino]oksazole-4-karboksilat, 71a, (0.028 g, 0.045 mmol) solüsyonuna LiOH (1 mL 1 M solüsyon, 1.000 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı 130°C'ye mikrodalga ışınımı yoluyla ılıtılmıştır. Isıtıldıktan ve 20 dakika karıştırıldıktan sonra, karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur. Tüm uçucu maddeler nitrojen akışı ve ısı altında uzaklaştırılmıştır. Ham kalıntı MeOH içinde

süspanse edilmiştir ve birkaç damla trifloroasetik asit molekülü protonlamak üzere (solüsyon meydana gelir) eklenmiştir. Karışım filtrelenmiştir ve TFA tuzu olarak 5 mg istenen ürünü vermek üzere revers faz HPLC (%5-95 CH3CN/H_2O) ile saflaştırılmıştır: ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 8.67 - 8.09 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (m, 5H), 1.34 (d, *J*= 29.6 Hz, 3H); LCMS RT = 1.78 (M+1) 456.07.

Referans Şeması 72



(a) $NaHCO_3$, Br_2, H_2O (b) NaOH (c) TMSC1, MeOH (d) sodyum metoksit, MeOH, 150°C (e) sodyum borohidrit, MeOH (f) etil 2-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-2-okso-asetat, DEAD, PPh_3, 85°C (g) NaOH, MeOH (h) trifloroasetik asit, CH_2Cl_2, 1N HCl/eter (i) 5-floro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, ^{i}Pr_2NEt, THF (j) lityum hidroksit, THF (k) DPPA, Et_3N, pirolidin

6-bromohekzahidro-2H-3,5-metanosiklopenta[b]furan-2-on (72a) oluşumu

Su içindeki $NaHCO_3$ (51.5 g, 612.9 mmol) içindeki bisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-karboksilik asit (25.0 mL, 204.3 mmol) solüsyonuna bromin (32.7 g, 204.3 mmol) damlatılarak 0°C'de eklenmiştir. Solüsyon 1 saat karıştırılmıştır ve eter ile ekstrakte edilmiştir ve organik faz 1 N $Na_2S_2SO_3$ solüsyonu ve tuzlu su ile sırasıyla yıkanmıştır ve organik faz akabinde kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış 30 g ham ürün vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

6-oksonorbornan-2-karboksilik asit (72b) oluşumu

6-bromohekzahidro-2*H*-3,5-metanosiklopenta[b]furan-2-on, 72a, (28.0 g, 129.0 mmol) 2 saat oda sıcaklığında H_2O (350 mL) içindeki NaOH (258.0 mL 2 M solüsyon, 516.0 mmol) ile işlenmiştir. Reaksiyon karışımı konsantre HCl ile asitleştirilmiştir, Et_2O ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı 16 g 6-oksonorbornan-2-karboksilik asit sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-20 MeOH/CH_2Cl_2 gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

Endo metil 6-oksonorbornan-2-karboksilat (72c) oluşumu

Metanol (350.0 mL) 6-oksonorbornan-2-karboksilik asit, **72b,** (16.0 g, 103.8 mmol) solüsyonu TMSCl (42.04 g, 49.11 mL, 387.0 mmol) ile işlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve ham ürün 12 g *Endo* metil 6-oksonorbornan-2-karboksilat sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%10 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır.

Ekzo metil 6-oksonorbornan-2-karboksilat (72d) oluşumu

Endo metil 6-oksonorbornan-2-karboksilat, **72c,** (3.5 g, 20.8 mmol) kapatılmış bir tüpte sodyum metoksit (metanol içindeki 2.1 mL 2 M solüsyon, 4.2 mmol) 150°C'de17 saat ısıtılmıştır. Solvent buharlaştırılmıştır ve ham ürün birinci fraksiyon (PMA boyama) olarak3.3 g başlangıç endo metil 6-oksonorbornan-2-karboksilat ve ikinci nokta olarak 4.0 g istenen ekzo ürün vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-16 EtOAc/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır. Geri kazanılan başlangıç materyal bir diğer 1.0 g istenen ekzo-ürün üretmek üzere yeniden aynı koşullar ile işlenmiştir.

Metil 6-hidroksinorbornan-2-karboksilat (72e) oluşumu

MeOH (50 mL) içindeki ekzo metil 6-oksonorbornan-2-karboksilat, **72d,**(4.7 g, 27.9 mmol) solüsyonuna 0°C'de beş parça halinde sodyum borohidrit (1.6 g, 41.9 mmol) eklenmiştir. TLC 2 saat sonra tamamlanmış dönüşüm göstermiştir. Aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu reaksiyonu söndürmek üzere eklenmiştir. MeOH düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve akabinde aköz faz EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum*

ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı 3.96 g istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/hekzan, %50 EtOAc/hekzan içinde Rf = 0.5) ile saflaştırılmıştır: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.03 (dd, *J*= 8.9, 5.5 Hz, 1H), 2.41 *(d, J*= 3.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.42 (m, 1H), 1.34 (ddt, *J* = 10.3, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 1.20 *(dd, J* = 10.4, 0.7 Hz, 1H), 0.77 (dt, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H).

Metil 6-(*N*-(*tert*-bütoksikarbonil)-2-etoksi-2-oksoasetamido)bisikl [2.2.1]heptan-2-karboksilat (72f) oluşumu

THF (150 mL) içindeki soğuk (0°C) metil 6-hidroksinorbornan-2-karboksilat, **72e,** (3.2 g, 18.8 mmol) solüsyonuna etil 2-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-2-okso-asetat (4.9 g, 22.6 mmol) ve trifenilfosfin (5.9 g, 22.6 mmol) eklenmiştir, akabinde damlatılarak diizopropil azodikarboksilat (4.5 g, 22.6 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 85°C'ye ısıtılmıştır ve bu sıcaklıkta 2 gün tutulmuştur. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve ham ürün 6 g metil 6-(*N*-(tert-bütoksikarbonil)-2-etoksi-2-oksoasetamido)bisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat sağlamak üzere silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır: LCMS 392.34 ($M+Na^+$); 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.26 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H), 4.08 (dt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*= 2.1 Hz, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.08 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.51 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.38 - 1.25 (m, 3H).

6-(*tert*-bütoksikarbonilamino)norbornan-2-karboksilik asit (72g) oluşumu

Metanol (20 mL) içindeki metil 6-[tert-bütoksikarbonil-(2-etoksi-2-okso-asetil)amino]norbornan-2-karboksilat, **72f,** (0.80 g, 2.17 mmol) solüsyonuna NaOH (4.33 mL 2N solüsyon, 8.66 mmol) oda sıcaklığında eklenmiştir. Reaksiyon karışımı bir gece karıştırılmıştır. Karışım buzda 0.5 N HCl içinde seyreltilmiştir ve iki kez EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur (Na_2SO_4), filtrelenmiştir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış600 mg istenen ürünü vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir* .

6-aminobisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilik asit (72h) oluşumu

Diklorometan (5 mL) içindeki 6-(tert-bütoksikarbonilamino)norbornan-2-karboksilik asit, **72g** solüsyonu trifloroasetik asit (5 mL) ile 1 saat oda sıcaklığında işlenmiştir. Solvent düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve ortaya çıkan ürün 2 mL TFA içinde çözülmüştür ve Et_2O solüsyonu içindeki karıştırılan 1N HCl eklenmiştir. Karışım 0.5 saat karıştırıldıktan sonra, ortaya çıkan çökelti filtrelenmiştir ve 6-aminobisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilik asit vermek üzere kuru Et_2O ile yıkanmıştır.

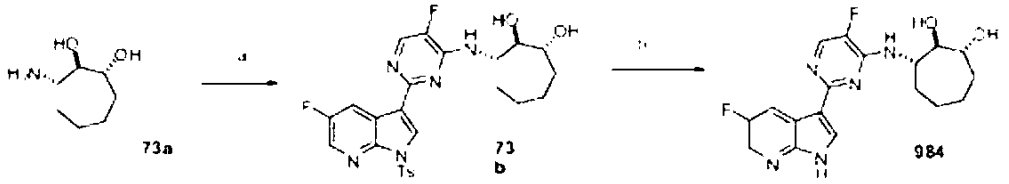
6-(5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)bisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilik asit (72j) oluşumu

THF (3 mL) içindeki 5-floro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo [2,3-b]piridin (0.187 g, 0.417 mmol) ve 6-aminobisiklo-[2.2.1]heptan-2-karboksilik asit, **72h,** (0.080 g, 0.417 mmol) solüsyonuna diizopropiletilamin (0.291 mL, 1.670 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80°C'de bir gece ısıtılmıştır. Aköz LiOH (3 mL 2M solüsyon, 6.000 mmol) eklenmiştir ve karışım 7 saat daha ısıtılmıştır. Karışım MeOH ile seyreltilmiştir, trifloroasetik asit ile nötralize edilmiştir, filtrelenmiştir ve ortaya çıkan filtrat 50 mg istenen ürünü vermek üzere preparatif HPLC kromatografi ile saflaştırılmıştır.

***N*-[6-[[5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]norbornan-2-il]pirolidin-1-karboksamid (1045) oluşumu**

THF (0.375 mL) içindeki 6-[[5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]norbornan-2-karboksilik asit, **72j,** (0.030 g, 0.078 mmol) solüsyonuna trietilamin (0.032 mL, 0.234 mmol) ve (azido(fenoksi)fosforil)oksibenzen (0.018 mL, 0.085 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 95°C'ye 2.5 saat ısıtılmıştır, 5°C'ye soğutulmuştur ve pirolidin (0.010 mL, 0.117 mmol) ile işlenmiştir. Reaksiyon 3 gün oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı rasemik karışım olarak ürün sağlamak üzere saflaştırmaya yönelik preparatif HPLC sistemine doğrudan enjekte edilmiştir. Tekli enantiyomerler 5.7 mg istenen ürünü ve 1.4 mg enantiyomer vermek üzere SFC kiral saflaştırma kullanılarak ayırma ile elde edilmiştir.

Referans Şeması 73



(a)$^{i}Pr_2NEt$, THF, reflüks (b) 1N LiOH, THF/H_2O, 130°C, mikrodalga

(1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)sikloheptan-1,2-diol (73b) oluşumu

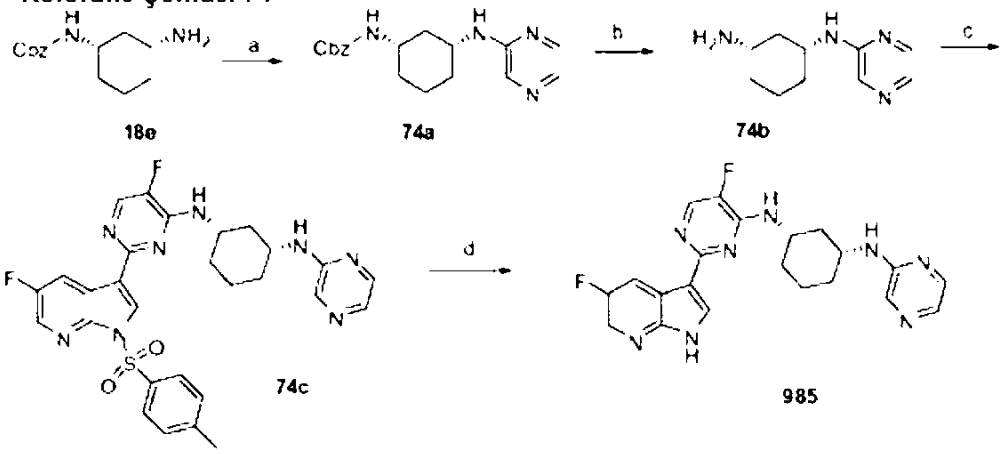
Aminodiol, 73a, literatür prosedürü (JOC 2009, 74, 6735) takip edilerek sentezlenmiştir. THF içindeki aminodiol (0.040 mg), diizopropiletilamin (0.054 mL, 0.310 mmol) ve 5-floro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin (0.139 g, 0.310 mmol) bir gece reflükse edilmiştir. Solüsyon vakum ile konsantre edilmiştir ve beyaz bir katı olarak43 mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-100 EtOAc/CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.40 (q, *J* = 2.8 Hz, 2H), 8.22 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 3H), 7.20 (d, *J*= 10.1 Hz, 3H), 5.26 (d, *J*= 4.9 Hz, 1H), 4.21 - 3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 1H), 3.43 *(t, J* = 8.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.36 (m, 8H), 1.18 (s, 2H), 0.79 (dd, *J*= 15.0, 6.8 Hz, 2H). LCMS (+ H): M/Z = 530.29

(1*R*, 2R, 3*S*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)sikloheptan-1,2-diol (984) oluşumu

LiOH (0.5 mL 1N solüsyon, 0.5 mmoL) THF (3 mL) içindeki (1*R*, 2R, 3*S*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)sikloheptan-1,2-diole, **73a,** eklenmiştir. Reaksiyon karışımı mikrodalgada 130°C'de 40 dakika ısıtılmıştır. HCl (MeOH içindeki 0.5 mL 1.25 N solüsyon) ve MeOH karışıma eklenmiştir. Solüsyon TFA tuzu olarak istenen ürünü vermek üzere preparatif HPLC (MeCN/H_2O %10-70) ile saflaştırılmıştır. Nötralizasyon ve hidrojen klorid (MeOH içindeki 1N) ile yeniden asitleme beyaz bir katı olarak (HCl tuzu) istenen ürünü (28 mg) vermiştir: ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.6 Hz,

1H), 4.62-4.35 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.11 - 1.43 (m, 8H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -137.38-137.51 (m, 1H), -156.06 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H); LCMS (+ H): M/Z = 376.28.

Referans Şeması 74



(a) CuI, 2-(2- metilpropanoil)siklohekzanon, DMF (b) H_2, Pd/C, MeOH (c) 5-floro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-3-il)-1-(p-tolilsülfonil)pirolo[3,3-b]piridin (d) 1N LiOH, THF/H_2O, 130°C mikrodalga,

Benzil ((1*S*, 3*R*)-3-(pirazin-2-ilamino)siklohekzil)karbamat (74a) oluşumu

DMF içindeki CuI (0.006 g, 0.030 mmol), benzil *N*-[(1*S*, 3R)-3-aminosiklohekzil]karbamat, **18e,** (0.075 g, 0.302 mmol) ve sezyum karbonat (0.197 g, 0.604 mmol) süspansiyonu boşaltılmıştır ve nitrojen ile birçok kez yeniden doldurulmuştur. 2-iyodopirazin (0.036 mL, 0.362 mmol) ve 2-(2-metilpropanoil)siklohekzanon (0.020 mL g, 0.121 mmol) akabinde eklenmiştir ve reaksiyon oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon etil asetat ve aköz doymuş sodyum bikarbonat içinde seyreltilmiştir. Organik faz ayrılmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham kalıntı sarı katı olarak 40 mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-10 MeOH/CH_2Cl_2) ile saflaştırılmıştır.

(1*R*, 3*S*)-*N*1-(pirazin-2-il)siklohekzan-1,3-diamin (74b) oluşumu

Metanol (10 mL) içindeki benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-(pirazin-2-ilamino)siklohekzil]karbamat, **74a,** (0.040 g, 0.123 mmol) solüsyonuna %10 Pd/C (0.043 g,

0.040 mmol) eklenmiştir ve ortaya çıkan süspansiyon, LCMS reaksiyonun tamamlandığını gösterene kadar üç saat hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. Solüsyon selit pedi yoluyla filtrelenmiştir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış sarı bir katı vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

(1*S*, 3*R*)-*N*1-(5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)-*N*3-(pirazin-2-il)siklohekzan-1,3-diamin (74c) oluşumu

THF (3 mL) içindeki (1*R*, 3*S*)-*N*1-pirazin-2-ilsiklohekzan-1,3-diamin **74b**, diizopropiletilamin (0.30 mmol) ve 5-kloro-3-(5-floro-4-metilsülfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsülfonil)-pirolo[2,3-b]piridin (0.06 g, 0.13 mmol) solüsyonu bir gece reflükse edilmiştir. Karışım akabinde *vakum ile konsantre edilmiştir* ve ortaya çıkan kalıntı 39 mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-20 MeOH/CH_2Cl_2 gradyanı) ile saflaştırılmıştır: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.91 - 8.72 (m, 1H), 8.50 *(d, J*= 11.8 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 3H), 7.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 16.6, 7.1 Hz, 3H), 5.91 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.98 (t, *J*= 11.3 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 - 2.09 (m, 2H), 1.99 *(d, J*= 14.0 Hz, 1H), 1.72 (dd, *J* = 26.6, 13.1 Hz, 1H), 1.48 - 1.08 (m, 4H).

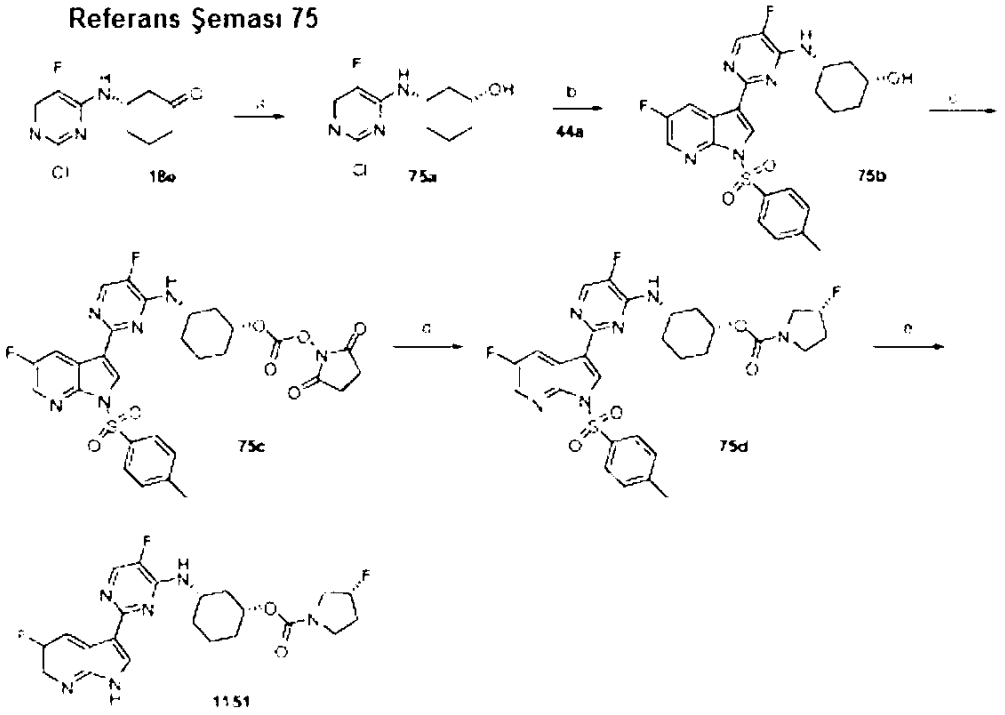
LCMS (+ H): M/Z = 593.25

(1*S*, 3*R*)-*N*1-(5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)-*N*3-(pirazin-2-il)siklohekzan-1,3-diamin (985) oluşumu

LiOH (0.3 mL 1N solüsyon, 0.3 mmoL) THF (3 mL) içindeki (1*S*, 3*R*)-*N*1-(5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)-*N*3-(pirazin-2-il)siklohekzan-1,3-diamin, **74c,** (35 mg) solüsyonuna eklenmiştir ve reaksiyon mikrodalgada 130°C'de 40 dakika ısıtılmıştır. HCl solüsyonu (MeOH içindeki 0.5 mL 1.25N) eklenmiştir ve ortaya çıkan solüsyonu saf TFA tuzu ürününü vermek üzere Gilson HPLC (8 dakika içinde MeCN/H_2O %10-70) ile saflaştırılmıştır. Nötralizasyon ve hidrojen klorid (MeOH içindeki 1.25N) ile yeniden asitleştirme açık sarı katı olarak istenen ürünün 23 mg HCl tuzunu vermiştir: ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.76 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.51 (m, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.16 - 3.92 (m, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 2H), 2.09 (m, *J* = 13.8

Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 11.8 Hz, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -155.25 (s, 1H); LCMS (+ H): M/Z = 439.24.

Referans Şeması 75



(a) $NaBH_4$, MeOH (b) 5-floro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, 2-Me-THF, su, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, XPhos, Tris(dibenzilideneaseton)dipaladyum,reflüks (c) bis(2,5-dioksopirolidin-1-il) karbonat, $^iPr_2NEt$, CH_3CN (d) (3*R*)-3-floropirolidin, , $^iPr_2NEt$, CH_3CN (e) 2N LiOH, THF

(1*R*, 3*S*)-3-((2-kloro-5-floropirimidin-4-il)amino)siklohekzanol (75a) oluşumu

MeOH (20 mL) ve diklorometan (10 mL) içindeki (3*S*)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanon, **18e,** (1.05 g, 4.31 mmol) karıştırılmıştır ve dış kuru-buz/aseton banyosu kullanılarak -78°C'ye soğutulmuştur ve dahili termometre ile izlenmiştir. 30 dakika sonra, $NaBH_4$ (0.16 g, 4.31 mmol) tek parça halinde eklenmiştir ve karıştırmaya devam edilmiştir (az oranda ekzoterm) ve akabinde -78°C'ye soğutulmuştur. Reaksiyon bir gece oda sıcaklığına ılımaya bırakıldığından başlangıç materyalinin tüketilmesine yönelik HPLC ile izlenmiştir. Reaksiyon tuzlu su ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Organik faz kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı 1.0g renksiz köpüklü katı vermek üzere silika jel kromatografisi ile

saflaştırılmıştır: LCMS yöntemi m201:10-90 $CH_3CN/H2O$, formik asit modifiye edici, 5 dakika, (C18); RT = 2.08 dakika, MH+ = 246.21.

(1*R*, 3*S*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)siklohekzanol (75b) oluşumu

Su (6 mL) ve 2-Me-THF (20 mL) içindeki K_3PO_4 (2.59 g, 12.21 mmol) 30 dakika nitrojen akışı ile yıkanmıştır. (1*R*,3*S*)-3-[(2-kloro-5-floro-pirimidin-4-il)amino]siklohekzanol, **75a,** (1.00 g, 4.07 mmol) ve 5-floro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, **44a,** (2.03 g, 4.88 mmol) eklenmiştir ve akabinde 15 dakika daha nitrojen ile temizlenmiştir. Reaksiyon akabinde 70°C'ye ısıtılmıştır ve akabinde nitrojen altında Tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum (0.07 g, 0.08 mmol) ve X-Phos (0.14 g, 0.28 mmol) ile doldurulmuştur. (Not: Renk mordan avcı yeşiline değişmiştir). Reaksiyon 1 saat ve 20 dakika reflükse ısıtılmıştır. Reaksiyon bir gece oda sıcaklığına yavaş bir şekilde soğutulmuştur. Karışım 100 mL tuzlu su ve 100 mL etil asetat ile işlenmiştir ve iki katmana ayrılmıştır. Aköz faz yeniden EtOAc (50 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Organik katmanlar kombine edilmiştir ve florasil pedinden geçirilmiştir, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, boşaltılmıştır ve istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%25-50 EtOAc/Hekzan) akabinde ile saflaştırılmış ham ürün vermek üzere döner buharlaştırma yoluyla uzaklaştırılmıştır.

2,5-dioksopirolidin-1-il ((1*S*, 3*R*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)siklohekzil) karbonat (75c)

CH_3CN (4 mL) içindeki (1*R*, 3*S*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)amino)siklohekzanol, **75b,** (0.50 g, 1.00 mmol) ve *N,N*-diizopropiletilamin (1.40 mL, 10.01 mmol) solüsyonuna bis(2,5-dioksopirolidin-1-il) karbonat (1.28 g, 5.01 mmol) eklenmiştir ve oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı bir sonraki reaksiyonda kullanılmıştır. LCMS yöntemi m201:10-90 CH3CN/H2O, formik asit modifiye edici, 5 dakika, (C18); RT = 3.73 dakika, MH+ = 641.43 (güçlü) kullanılmıştır.

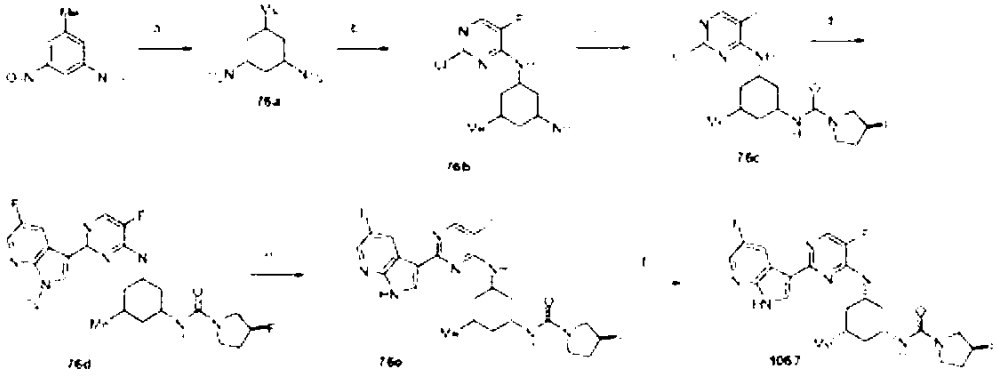
(*R*)-(1*S*, 3*R*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)siklohekzil 3-floropirolidin-1-karboksilat (75d) oluşumu

Halihazırda asetonitril içindeki (2,5-dioksopirolidin-1-il) [(1*R*, 3*S*)-3-[[5-floro-2-[5-floro-1-(*p*-tolilsülfonil)pirolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino] siklohekzil] karbonata, **75c,** (0.125 g, 0.195 mmol) (3*R*)-3-floropirolidin (0.445 g, 4.991 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 20 saat karıştırılmıştır; Reaksiyon, daha fazla başlangıç materyali kalmayana kadar HPLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı *vakum ile konsantre edilmiştir* ve daha fazla saflaştırma olmadan bir sonraki reaksiyona taşınmıştır.

(*S*)-(1*S*, 3*R*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)amino)siklohekzil 3-floropirolidin-1-karboksilat (1151) oluşumu

THF (2mL) içindeki ham (*R*)-(1*S*, 3*R*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)siklohekzil 3-floropirolidin-1-karboksilat, **75d,** (0.119 g, 0.019mmol) solüsyonuna 5mL 2N LiOH (10 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 50°C'de 2 saat ısıtılmıştır. Karışım aköz doymuş amonyum klorid (2mL) içinde seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 10mL) ile ekstrakte edilmiştir, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı yarı preparatif HPLC, %10-70 CH_3CN/H_2O saflaştırılmıştır; Üç çalışma; homojen fraksiyonlar kombine edilmiştir ve solvent nitrojen akışı altında uzaklaştırılmıştır ve akabinde 74 mg istenen ürünü vermek üzere döner buharlaştırıcı üzerinde rezidüel solvent uzaklaştırılmıştır: LCMS RT = 2.15 dakika (M+H) 461.51.

Referans Şeması 76



(a) Rh/Al_2O_3, H_2O, 100°C, 105 atm H_2, 19 saat (b) 2,4-dikloro-5-floropirimidin, IPA, MeCN, oda sıcaklığı (c) CDI, $^iPr_2NEt$, (S)-3-floropirolidin, THF, RT, 2 gün (d) 5-floro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-

b]piridin, MeTHF, K_3PO_4, X-Phos, Pd_2dba_3, H_2O mikrodalga, 120°C, 20 dakika (e) MeOH içindeki %25 NaOMe, RT, 30 dakika (f) SFC ayırma

5-metilsiklohekzan-1,3-diamin (76a) oluşumu

3-metil-5-nitroanilin (10.0 g, 65.7 mmol) suya (146 ml) eklenmiştir ve 6N HCl (22.5 ml, 135.0 mmol) ve Alümina üzerindeki %5 Rodyum (1.9 g, 0.9 mmol) ile işlenmiştir. Karışım 105 atm Hidrojene doldurulmuştur ve 19 saat 100°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur ve selit yoluyla filtrelenmiştir ve rasemik karışım olarak 5-metilsiklohekzan-1,3-diamin dihidroklorid (12.9 g, 64.5 mmol) vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Tuz (6.5 g, 32.5 mmol) izopropil alkol (100 ml) ve asetonitril (100 ml) içinde çözülmüştür ve potasyum karbonat (25.2 g, 182.0 mmol) ile işlenmiştir. Karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, selit yoluyla filtrelenmiştir ve rasemik kahverengi yağ olarak 2.2 g 5-metilsiklohekzan-1,3-diamin vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir* : LCMS RT = 0.41 (M+1) 128.9.

N^1-(2-kloro-5-floropirimidin-4-il)-5-metilsiklohekzan-1,3-diamin (76b) oluşumu

İzopropil alkol (40 ml) ve asetonitril (40 ml) 5-metilsiklohekzan-1,3-diamin, **76a,** (2.2 g, 17.2 mmol) solüsyonuna 2,4-dikloro-5-floropirimidin (1.4 g, 8.6 mmol) eklenmiştir. Karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve 0.6 g rasemik N^1-(2-kloro-5-floropirimidin-4-il)-5-metilsiklohekzan-1,3-diamin vermek üzere %1-20 metanol/diklorometan ile ayrıştırılan silika jel üzerinde saflaştırılmıştır: ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, *J*= 3.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.9, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.54 (qd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 2.82 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 15.0, 13.0 Hz, 1H), 1.89 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.50 (dd, *J* = 76.0, 21.9 Hz, 2H), 1.10 (dt, *J* = 17.9, 9.0 Hz, 1H), 0.99 (dd, *J*= 8.5, 5.0 Hz, 3H), 0.81 (ddd, *J*= 23.8, 12.0, 8.2 Hz, 1H); LCMS RT = 1.24 (M+1) 259.1.

(3*S*)-*N*-(3-((2-kloro-5-floropirimidin-4-il)amino)-5-metilsiklohekzil)-3-floropirolidin-1-karboksamid (76c) oluşumu

THF (2.5 ml) içindeki N^1-(2-kloro-5-floropirimidin-4-il)-5-metilsiklohekzan-1,3-diamin, **76b,** (0.14 g. 0.54 mmol) solüsyonuna karbonildiimidazol (0.10 g, 0.60 mmol) ve ^{i}Pr$_2$NEt (0.28 mL, 1.62 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat

yaşlandırılmıştır ve (*S*)-3-floropirolidin hidroklorid (0.07 g, 0.54 mmol) ile işlenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 gün karıştırılmıştır ve akabinde saflaştırma olmadan kullanılan202 mg (3*S*)-*N*-(3-((2-kloro-5-floropirimidin-4-il)amino)-5-metilsiklohekzil)-3-floropirolidin-1-karboksamid vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir: LCMS RT = 2.46 (M+1) 374.2, (M-1) 372.

(3*S*)-3-floro-*N*-(3-((5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilsiklohekzil)pirolidin-1-karboksamid (76d) oluşumu

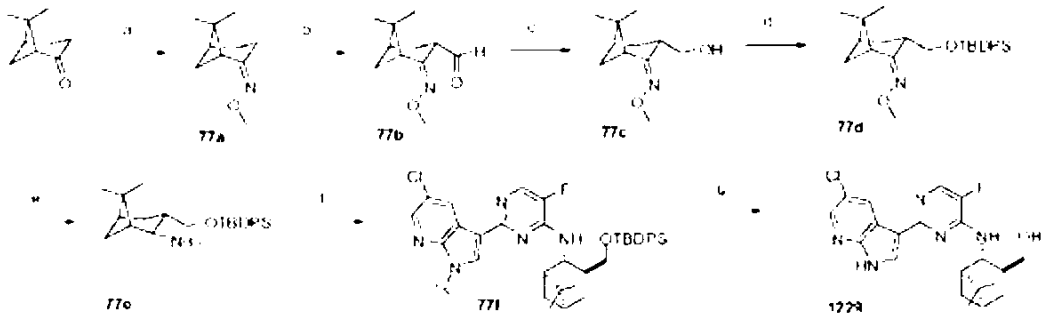
2-metiltetrahidrofuran (4 ml) içindeki (3*S*)-*N*-(3-((2-kloro-5-floropirimidin-4-il)amino)-5-metilsiklohekzil)-3-floropirolidin-1-karboksamid, XXc, (0.101 g, 0.270 mmol) solüsyonuna su (1.2 ml), x-phos (0.027 g, 0.057 mmol) ve Pd_2dba_3 (0.015 g, 0.016 mmol) içindeki potasyum fosfat (0.090 g, 0.950 mmol)eklenmiştir. Reaksiyon mikrodalgada 120°C'de, 20 dakika ısıtılmıştır ve organik faz florisil pedi yoluyla filtrelenmiştir ve filtrat *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham ürün 127 mg rasemik (3*S*)-3-floro-*N*-(3-((5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilsiklohekzil)pirolidin-1-karboksamid vermek üzere EtOAc ile ayrıştırılan silika jel üzerinde saflaştırılmıştır: LCMS RT = 3.58 (M+1) 628.3, (M-1) 626.

(*S*)-3-floro-*N*-((1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilsiklohekzil)pirolidin-1-karboksamid (76e) oluşumu

MeOH (2.5 ml) içindeki (3*S*)-3-floro-*N*-(3-((5-floro-2-(5-floro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilsiklohekzil)pirolidin-1-karboksamid, **76d,** (0.090 g, 0.143 mmol) solüsyonuna metanol (2 ml) içindeki %25 sodyum metoksit eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılmıştır ve aköz doymuş NH_4Cl ile söndürülmüştür. Metanol *vakumda* uzaklaştırılmıştır ve kalıntı EtOAc ve su ile ekstrakte edilmiştir. Organikler sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan ham rasemat kiral kolonu üzerinde SFC ayırma ile saflaştırılmıştır. İkinci pik beyaz bir katı olarak32 mg enantiyomerik olarak saf (*S*)-3-floro-*N*-((1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-((5-floro-2-(5-floro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilsiklohekzil)pirolidin-1-karboksamid vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir*: LCMS RT = 1.89 (M+1) 474.2, (M-1) 472.4; SFC RT = 3.2 dakika, %15 MeOH @ 5mL/dakika ODH (4.6*100) üzerinde, 100 bar, 35C, 220nm; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.18 (m, 2H), 8.14

(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.28 *(d, J*= 53.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.00 (m, 1H), 3.81 - 3.09 (m, 12H), 2.24 - 1.77 (m, *J* = 41.2, 26.1, 10.6 Hz, 4H), 1.74 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.22 (m, 1H), 1.14 - 0.70 (m, 4H).

Referans Şeması 77



(a) (*R*)-nopinon, *O*-metilhidroksilamin hidroklorid, piridin, EtOH (b) nBuLi, THF, -78°C, etilformat (c) $NaBH_4$, MeOH (d) TBDPSC1, imidazol, DMF (e) BH_3-THF, THF, 75°C (f) 5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin, $^iPr_2NEt$, 75°C (g) HCl, dioksan

(1*R*, 5*S*)-6,6-dimetilbisiklo[3.1.1]heptan-2-on O-metil oksim (77a) oluşumu

Etanol (70 mL) içindeki (1*S*, 5*R*)-6,6-dimetilnorpinan-2-on (3.09 g, 22.35 mmol) solüsyonuna *O*-metilhidroksilamin hidroklorid (2.05 g, 24.59 mmol) ve piridin (1.29 mL, 15.92 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80°C'ye 4 saat ısıtılmıştır. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Kalıntı 1N HCl ile seyreltilmiştir ve iki kez eter ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar aköz doymuş $NaHCO_3$ ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir, daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış 3.36 g renksiz yağ (oksim izomerlerinin karışımı) vermek üzere *vakum ile konsantre edilmiştir.*

(1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(metoksiimino)-6,6-dimetilbisiklo[3.1.1]heptan-3-karbaldehit (77b) oluşumu

THF (33 mL) içindeki soğuk (-78°C) (1*R*, 5*S*)-6,6-dimetilbisiklo[3.1.1]heptan-2-on O-metil oksim, **77a,** (1.27 g, 7.59 mmol) solüsyonuna damlatılarak n-bütillityum solüsyonu (hekzan içinde 3.34 mL 2.5 M solüsyonu, 8.35 mmol) damlatılarak eklenmiştir. Karıştırıldıktan sonra, karışım damlatılarak 20 dakika -78°C'de etil format (0.61 mL, 7.59 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı -78°C'de 3 saat karıştırılmıştır ve akabinde

aköz doymuş $NaHCO_3$ solüsyonuna dökülerek söndürülmüştür. Karışım EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı 810 mg sarı yağ vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-20 EtOAc/Hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır: LCMS RT = 3.54 (M+H) 196.28.

(1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(hidroksimetil)-6,6-dimetilbisiklo[3.1.1]heptan-2-on O-metil oksim (77c) oluşumu

Metanol (15 mL) içindeki (1*R*, 3*S*, 5R)-2-(metoksiimino)-6,6-dimetilbisiklo [3.1.1]heptan-3-karbaldehit, **77b**, (0.70 g, 3.58 mmol) solüsyonuna sodyum borohidrit (0.16 g, 4.30 mmol) eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldıktan sonra, reaksiyon aköz doymuş NaHCO3 solüsyonuna içinde seyreltilmiştir ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı oksim izomerlerinin karışımı olarak 330 mg istenen alkol vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-50 EtOAc/Hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

(1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-bütildifenilsilil)oksi)metil)-6,6-dimetil-bisiklo[3.1.1]heptan-2-on O-metil oksim (77d) oluşumu

DMF (6 mL) içindeki (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(hidroksimetil)-6,6-dimetilbisiklo[3.1.1]-heptan-2-on *O*-metil oksim, **77c,** (0.32 g, 1.60 mmol) solüsyonuna *tert*-bütilklorodifenilsilan (0.55 g, 2.00 mmol) ve imidazol (0.22 g, 3.20 mmol) eklenmiştir . Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu içinde seyreltilmiştir ve iki kez EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar iki kez tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ortaya çıkan kalıntı 200 mg bir oksim izomer ve 197 mg ikinci oksim izomer vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-15 EtOAc/Hekzan gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

(1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-bütildifenilsilil)oksi)metil)-6,6-dimetil-bisiklo[3.1.1]heptan-2-amin (77e) oluşumu

THF (3 mL) içindeki (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-bütildifenilsilil)oksi)metil)-6,6-dimetil-bisiklo[3.1.1]heptan-2-on O-metil oksim, **77d,** (0.20 g, 0.46 mmol) solüsyonuna boran-THF (1.38 mL 1 M solüsyon, 1.38 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 75°C'ye 18 saat ısıtılmıştır. Karışım 1N NaOH (50 mL) içinde seyreltilmiştir ve iki kez EtOAc ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmış 178 mg renksiz yağ vermek üzere vakum ile konsantre edilmiştir: LCMS RT = 2.53 (M+H) 408.54.

_N_-((1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-bütildifenilsilil)oksi)metil)-6,6-dimetilbisiklo[3.1.1]heptan-2-il)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin (77f) oluşumu

DMF (1.5 mL) içindeki (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-bütildifenilsilil)oksi)metil)-6,6-dimetil-bisiklo[3.1.1]heptan-2-amin, **77e,** (0.20 g, 0.46 mmol) ve 5-kloro-3-(5-floro-4-(metilsülfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin (0.14 g, 0.30 mmol) solüsyonu diizopropiletilamin (0.11 mL, 0.61 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon 75°C'ye 18 saat ısıtılmıştır. Karışım aköz doymuş NH_4Cl solüsyonu içinde seyreltilmiştir ve iki kez EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Kombine organik fazlar iki kez tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur ($MgSO_4$), filtrelenmiştir ve *vakum ile konsantre edilmiştir.* Ham kalıntı 78 mg istenen ürünü vermek üzere silika jel kromatografisi (%0-5 MeOH/CH_2Cl_2gradyanı) ile saflaştırılmıştır.

((1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-((2-(5-kloro-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetilbisiklo[3.1.1]heptan-3-il)metanol (1229) oluşumu

Asetonitril (1.1 mL) içindeki *N*-((1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-bütildifenilsilil)oksi)metil)-6,6-dimetilbisiklo[3.1.1]heptan-2-il)-2-(5-kloro-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-floropirimidin-4-amin, **77f,** (0.037 g, 0.046 mmol) solüsyonuna HCl (dioksan içinde 0.221 mL 4 M solüsyon, 0.883 mmol) eklenmiştir. Karışım 18 saat 70°C'ye ısıtılmıştır, bu esnada çökelti oluşmuştur. Reaksiyon *vakum ile konsantre edilmiştir* ve beyaz bir katı olarak4 mg istenen ürünü vermek üzere CH_3CN ile üç kez öğütülmüştür: ^1H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.72 - 8.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* =5.2 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 7H) ve 1.19 (s, 3H) ppm; LCMS RT = 3.13 (M+H) 416.42.

İnfluenza Antiviral Analizi

Antiviral analizleri, iki hücre bazlı yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

Standart sitopatik etki (CPE) analiz yönteminin 384 gözlü bir mikrotitre plaka modifikasyonu, Noah, et al. (Antiviral Res. 73:50-60, 2006) benzeri bir şekilde geliştirilmiştir. Kısaca MDCK hücreleri, test bileşikleri ve influenza A virüsü (A/PR/8/34) ile 37°C'de 72 saat boyunca düşük bir enfeksiyon derecesinde (yaklaşık MOI=0.005) inkübe edilmiştir ve hücre canlılığı, ATP algılama (CellTiter Glo, Promega Inc.) kullanılarak ölçülmüştür. Hücreleri ve virüsü içeren kontrol gözleri, hücreleri, virüsü ve aktif antiviral bileşikleri içeren gözler, hücre hayatta kalma oranı (hücre koruma) sergilerken hücre ölümü sergilemiştir. Test bileşiklerinin farklı konsantrasyonları, yaklaşık 20 µM ila 1 nM arasında bir aralıkta örneğin dört tekrarlı olarak değerlendirilmiştir. Doz-yanıt eğrileri, standart 4-parametreli eğri uydurma yöntemleri kullanılarak hazırlanmıştır ve %50 hücre koruma veya enfekte olmayan gözlerin %50'sine eş değer bir hücre hayatta kalma oranı ile sonuçlanan test bileşiği konsantrasyonu IC_{50} olarak rapor edilmiştir.

İkinci bir hücre bazlı antiviral analiz, RNA seviyelerinin, dallanmış zincirli DNA (bDNA), melezleme yöntemi (Wagaman et al, J. Virol Meth, 105:105-114, 2002) kullanılarak direkt ölçüldüğü enfekte hücrelerde virüs spesifik RNA moleküllerinin çoğalmasına bağlı olarak geliştirilmiştir. Bu analizde hücreler ilk olarak 96 gözlü mikrotitre plaka gözlerinde enfekte edilir, virüsün enfekte hücrelerde kopyalanmasına ve hücrelerin ek dizilerine yayılmasına izin verilir ve akabinde hücreler çözünür ve viral RNA içeriği ölçülür. Bu analiz, tüm hedef hücreler hala canlı iken genellikle 18-36 saat sonra olmak üzere CPE analizinden önce durdurulur. Viral RNA, göz lizatlarının, bir analiz plakasının gözlerine sabitlenen spesifik oligonükleotid problarına melezlenmesi, akabinde kit üretici talimatlarına (Quantigene 1.0, Panomics, Inc.) göre bir raportör enzime bağlı ek problar ile melezleme yapılması ile sinyal güçlendirme ile ölçülür. Eksi-dizi viral RNA, konsensüs tip A hemaglunitasyon geni için tasarlanan problar kullanılarak ölçülür. Hücreleri ve virüsü içeren kontrol gözleri, %100 viral replikasyon seviyesini tanımlamak için kullanılmıştır ve antiviral test bileşiklerine yönelik doz-yanıt eğrileri, 4-parametreli eğri uydurma yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir. Kontrol

gözlerinin %50'sine eşit olan viral RNA seviyeleri ile sonuçlanan test bileşiği konsantrasyonu EC_{50} olarak rapor edilmiştir.

Virüs ve Hücre kültür yöntemleri: Madin-Darby Köpek Böbrek Hücreleri (CCL-34 Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu), 2mM L-glutamin, 1,000U/ml penisilin, 1,000 ug/ml streptomisin, 10 mM HEPES ve %10 fötal sığır ortamı takviye edilen Dulbecco Modifiye Eagle Ortamı (DMEM) içinde tutulmuştur. CPE analizi için analiz gününden bir gün önce hücreler, tripsinizasyon ile süspanse edilmiştir ve göz başına 10,000 hücre, 50 µl olarak 384 gözlü plakanın gözlerine dağıtılmıştır. Analiz gününde yapışkan hücreler, fötal sığır serum içermeyen 1ug/ml TPCK-uygulanan tripsin içeren DMEM'nin üç kez değiştirilmesi ile yıkanmıştır. Analizler, 50 µl'lik nihai hacimde 1 µg/ml TPCK-uygulanan tripsin içeren ortama 30 $TCID_{50}$ virüs ve test bileşiği eklenmesi ile başlatılmıştır. Plakalar, nemlendirilmiştir %5 CO_2 atmosferinde 72 saat inkübe edilmiştir. Alternatif olarak hücreler, yukarıdaki gibi DMEM + fötal sığır serum içinde büyütülmüştür, ancak analiz günü tripsinize edilmiştir, 2 sefer yıkanmıştır ve serumsuz EX-Cell MDCK hücre ortamında (SAFC Biosciences, Lenexa, KS) süspanse edilmiştir ve göz başına 20,000 hücre olacak şekilde gözlere kaplanmıştır. Bu gözler akabinde yıkamaya gerek olmaksızın 5 saatlik inkübasyon sonrasında analiz için kullanılmıştır.

İnfluenza virüsü, suş A/PR/8/34 (doku kültürü adapte edilmiştir) ATCC'den (VR-1469) elde edilmiştir. Düşük geçişli virüs stokları standart yöntemler (WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002) kullanılarak MDCK hücrelerinde hazırlanmıştır ve $TCID_{50}$ ölçümleri yukarıda 384 gözlü CPE analizi formatında MDCK hücreleri üzerinde seri dilüzyonların test edilmesi ve Karber yöntemi kullanılarak sonuçların hesaplanması ile gerçekleştirilmiştir.

Bazı spesifik bileşiklere yönelik ortalama IC_{50} değerleri (tümünün ortalaması) Tablolar 1-5'te özetlenir:

A: IC_{50} (tümünün ortalaması) < 5 µM;
B 5µM ≤ IC_{50} (tümünün ortalaması) ≤ 20 µM;
C IC_{50} (tümünün ortalaması) > 10 µM;
D IC_{50} (tümünün ortalaması) > 20 µM;
E IC_{50} (tümünün ortalaması) > 3.3 µM.

Bazı bileşiklere yönelik ortalama EC_{50} değerleri (tümünün ortalaması) Tablolar 1-5'te özetlenir:

A: EC_{50} (tümünün ortalaması) < 5 μM;
B 5μM ≤ EC_{50} (tümünün ortalaması) ≤ 10 μM;
C EC_{50} (tümünün ortalaması) > 3.3 μM;
D EC_{50} (tümünün ortalaması) > 10 μM.

Tablolar 1-5'te görülebildiği üzere, burada açıklanan birçok bileşik, A/PR/8/34 enfekte hücrelerinin hayatta kalması üzerinde pozitif etki ve A/PR/8/34 influenza virüsünün replikasyonu üzerindeki inhibe edici etki göstermiştir. Örnek niteliğindeki IC_{50} ve EC_{50} değerleri aşağıdaki şekildedir: Bileşik **428** 0.03 μM IC_{50} değerine sahiptir; Bileşik **895** 0.0008 μM IC_{50} ve 0.001 μM EC_{50} değerine sahiptir;
Bileşik **833** 5.6 μM IC_{SO} ve 3.5 μM EC_{50} değerine sahiptir.

Tablo 1: Şekil 3'teki Bileşiklerin IC_{50}, EC_{50}, NMR ve LCMS Verileri

Bileşik No.	**IC_{50}**	**EC_{50}**	**LCMS_ Plus**	**LCMS_ RT**	**NMR**
1		A	411.38	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 4.4 Hz, 0.25H), 6.15 (t, J = 4.3 Hz, 0.5H), 5.96 (t, J = 4.3 Hz, 0.25H), 4.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 15.5, 4.2, 4.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 2H) ve 1.49 - 1.36 (m, 1H) ppm
2			475	3.58	1H NMR (CD3OD): 1.1-1.3 (3H, m), 1.40-1.50 (3H, m), 1.55-2.10 (4H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.75-4.10 (4H. m). 5.4-5.5 (1H. m), 8.05-8.20 (3H, m), 8.70-8.80 (1H, m)

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
3			446.14	2.96	1H NMR (DMSO): 1.39 (4H, m), 1.542 (1H, m), 1.74 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.88 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.37 (1H, m), 5.21 (1H, m), 6.84 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.60 (2H, m), 8.23 (3H, m), 8.63 (1H, d), 12.33 (1H, s)
4	D		327	1.2	500MHz, MeOD-d4: 8.83(dd, 1H), 8.45(s, 1H), 8.42(dd, 1H), 8.32(d,1H),7.65(d,2H), 7.42(dd,1H), 7.18(d,2H), 4.55(m,1H), 3.4(m, 1H), 2.3(s,3H),2.2(m,2H), 1.95(m,2H), 1.5(m,4H)
5			385.3	1.74	
6			401.3	1.68	
7	D		371.1	1.63	
8			421.1	1.82	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12.98 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.81 - 3.43 (m, 4H), 2.36 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 0.00 (TMS)
9			403.1	1.69	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 13.01 (s, 1H), 9.40 (s, 1 H), 8.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 3.86 - 3.16 (m, 4H), 1.65 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 0.00 (TMS)
10			403.1	1.74	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12.99 (d,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					J = 6.1 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 3.87 - 3.15 (m, 4H), 1.64 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 0.00 (TMS)
11	A	A	362.2	1.8	
12	D		376.2	1.9	
13	A		362.2	1.8	
14	B	A			(400 MHz, DMSO-d6) : 12.80 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.46 (br. d, J=6.4 Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1H),4.82 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.27 (kuintet, J=6.4 Hz, 1H), 4.14 (kuintet, J=5.6 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H).
15	B	A	461.3	2.68	H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 12.32 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.19 - 8.15 (m, 1 H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 1 H), 3.69 (s, 1 H), 3.53 - 3.45 (m, 2 H), 3.45 (s, 1 H), 2.89 - 2.49 (m, 2 H), 1.90-1.68 (m, 3 H), 1.28 (m, 2 H), 1.28 (s, 9 H)
16	D	A	461.3	2.63	H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 12.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 3.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					3.53 - 3.35 (m, 3 H), 2.86 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 1.90 (s, 2H), 1.68 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 1.41 (s, 2 H), 1.28 (s, 9 H),
17	B	A	445.3	3.1	
18	B	A	443.3	2.9	
19	D		503.4	2.8	
20	B		460.4	3	
21	A	A	451.3	2.9	
22	A	A	486.3	2.9	
23	A	A	419.3	2.8	
24	D		463.2	2.8	
25	A	A	490.3	2.6	
26	A	A	476.3	2.5	
27	A	A	446.4	2.7	
28	D	A	461.4	3.3	
29	B		418.3	2.4	
30	B	A	457.3	3.1	
31	A	A	411.2	2.22	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.73 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.85 (s, 1 H), 8.65 (d, J= 5.6Hz, 1 H), 8.37 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.03-7.89 (m, 4H, D2O eklenmesi d'ye değiştirilmiştir, J = 7.6Hz, 1H), 4.03 -3.98 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.77-1.23 (m, 6H).
32	A	A	417.4	2.6	
33	A	A	433.3	3	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
34	A		431.4	2.8	
35	D		447.4	3.2	
36	A	A	439.3	2.7	
37	A	A	403.3	2.4	
38	A	A	457.4	3.1	
39	A	A	444.4	2.6	
40	D		481.3	2.5	
41	A	A	429.3	2.7	
42	D		459.3	3.1	
43	D		460.3	2.4	
44	A	A	471.3	2.8	
45	A	A	433.3	2.4	
46	D		446.3	2.5	
47	A	A	480.3	2.4	
48	D		471.3	2.4	
49	A	A	429.3	2.7	
50	D		469.3	2.3	
51	A	A	472.9	1.7	
52	A	A	441.3	1.9	
53	B		475.3	1.8	
54	B		477.3	1.7	
55	A	A	501.3	2.5	
56	A	A	479.3	2.9	
57	A	A	443.3	2.8	
58	A		483.3	2.9	
59	A	A	429.3	2.7	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
60	A	A	527	3.2	
61	A	A	465.3	2.8	
62	A	A	531.3	3.1	
63	D		539.3	3.2	
64	B	A	519.3	3.1	
65	A	A	519.2	3.1	
66	A	A	515.3	3.2	
67	A	A	579.2	3.3	
68	B	A	481.4	3.2	
69	A	A	511.3	3.2	
70	A	A	515.3	3.3	
71	B		495.3	3.4	
72	B		549.3	3.5	
73	B		499.3	3.3	
74	A	A	445.2	3.1	
75	A	A	498.3	3	
76	A	A	510.3	2.9	
77	B		522.3	2.8	
78	A	A	494.3	3	
79	B		548.3	3.3	
80	A	A	503.3	1.9	
81	A	A	529.3	2	
82	D		511.3	1.6	
83	D		473.4	1.6	
84	A	A	499.4	2	
85	B	A	501.3	2.1	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
86	A	A	501.3	2.1	
87	A	A	501.3	2.1	
88	A	A	561.3	2	
89	A	A	507.2	2.1	
90	A	A	519.2	2.1	
91	A	A	505.3	1.8	
92	A	A	437.2	2.7	
93	A	A	451.2	2.9	
94	A	A	495.3	2.9	
95	A	A	471.3	3.2	
96	B		535.2	2.9	
97	A	A	471.2	2.9	
98	A	A	497.3	2.9	
99	A	A	457.3	3.1	
100	A	A	471.3	3.1	
101	A	A	467.2	2.5	
102	A	A	455.3	2.7	
103	A		509.3	2.8	
104	A	A	485.3	2.8	
105	A	A	445.3	3	
106	A	A	509.3	3	
107	A	A	521.3	3.2	
108	A	A	501.3	2.8	
109	A	A	525.3	2.7	
110	A	A	461.3	2.5	
111	A	A	403.2	2.4	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
112	A	A	494.3	3	
113	A	A	495.3	2.8	
114	D		442.5	1.6	
115	D		377.2	1.286	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.99 (m, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 9.01 (m, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (örtüşmeli s, 1H), 8.29 (örtüşmeli br.s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 7.50-7.20 (m, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 4.47 -4.40 (m, 1H), 3.53 -3.45 (m, 1H), 2.19 (br. d, J=10.0 Hz, 1H), 2.08 (br. d, J=10.4 Hz, 1H), 1.84 (br. d, J=10.4 Hz, 2H), 1.60-1.29 (m, 4H).
116	D		357.2	3.267	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.70 (br. tümsek, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20-8.06 (örtüşmeli tümsek, D2O ile değiştirilmiştir, 1H, + saflık için a s), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35-7.0(örtüşmeli m, D2O ile değiştirilmiştir, 2H), 7.10 (örtüşmeli d, J=8.0 Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18-1.35 (m, 8H).
117	A	A	486.3	2.8	
118	B		504.2	2.6	
119	A	A	445.4	3.1	
120	A	A	552.4	3.2	
121	D		446.4	2.2	
122	A	A	443.3	2.9	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
123	B	A	461.5	3.4	
124	A	A	439.3	3.1	
125	A	A	490.4	2.6	
126	A	A	451.3	2.9	
127	A	A	457.3	3.1	
128	A	A	460.4	3	
129	A	A	486.4	2.9	
130	A		500.6	2	
131	A	A	462.7	1.6	
132	D		449.7	2.2	
133	D		405.3	2.3	
134	B		457.3	3.1	
135	D		433.4	2.5	
136	D		469.3	3.2	
137	D		465.4	3.1	
138	D		459.3	2.8	
139	D		465.3	3.2	
140	D		459.3	2.9	
141	D		433.5	1.4	
142	A	A	541.5	2.8	
143	A	A	479.4	2.9	
144	D	A	533.3	3	
145	A	A	507.3	2.9	
146	A	A	533.3	3	
147	A	A	533.3	3.2	
148	A	A	509.3	3	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
149	A	A	509.4	3	
150	B		557.3	3.2	
151	A	A	501.4	2.9	
152	A	A	501.2	2.9	
153	A	A	495.3	2.8	
154	B	A	525.4	2.8	
155	A	A	479.4	2.9	
156	A	A	499.4	3	
157	A	A	493.1	2	
158	A		510	2	
159	B	A	418.3	2.3	
160	D	A	451.4	2.1	
161	D	A	463.4	2.8	
162	D	A	480.3	2.8	
163	B	A	467.4	3.1	
164	D	A	443.5	3	
165	D		472.5	2.8	
166	B	A	419.5	2.9	
167	D	B	444.4	2.7	
168	B	A	432.3	2.6	
169	D	B	490.5	2.7	
170	D	A	446.4	2.7	
171	D	B	433.3	3	
172	D		495.5	3.2	
173	A	A	403.3	2.5	
174	D		495.6	2.8	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
175	A	A	418.5	2.4	
176	D	A	467.3	2.3	
177	A	A	444.4	2.7	
178	A	A	446.4	2.8	
179	A	A	403.4	2.5	
180	A	A	451.3	2.9	
181	B	A	443.4	3	
182	A	A	432.3	2.6	
183	B	A	433.3	3	
184	D		495.5	2.7	
185	A	A	463.4	2.8	
186	A	A	472.4	2.8	
187	A	A	480.3	2.8	NMR 1H (CDCl3): 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 1.3-3.7 (m, 15H).
188	A	A	419.4	2.9	
189	A	A	490.5	2.7	
190	B		495.4	3.1	
191	A	A	446.3	2.7	
192	A	A	460.4	2.9	
193	B	A	474.4	3.1	
194	A	A	431.2	2.9	
195	B		513.2	2.5	
196	A	A	432.1	2.6	
197	A	A	446.2	2.7	
198	A	A	453.1	2.9	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
199	A	A	439.1	2.8	
200	A	A	453.1	2.9	
201	D	A	481.1	2.6	
202	A	A	478.2	2.7	
203	A	A	458.2	2.8	
204	A	A	462.2	2.5	
205	A	A	476.2	2.6	
206	A		327.2	1.85	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.14 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 3H), 7.81 (s, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.74 (s, 1H) ve 1.92 - 1.49 (m, 8H) ppm
207	A	A	328.2	2.22	
208	A	A	417.2	1.9	
209	A	A	483.1	2	
210	D	B	533.1	2.2	
211	B		369.3	2.27	
212	A		383.3	2.42	
213	D		417.3	2.45	
214	D		447.3	2.35	
215	D		384.3	2.27	
216	D		355.3	2.08	
217	B		355.3	1.93	
218	A	A	369.4	2.08	
219	D		383.3	2.23	
220	A		384.3	2.12	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
221	B		417.3	2.34	
222	D		447.3	2.25	
223	B		369.3	2.12	
224	B		383.3	2.27	
225	B		397.4	2.38	
226	A		431.3	2.49	
227	B		461.3	2.49	
228	B		398.3	2.31	
229	D		370.3	2.05	
230	D		384.3	2.23	
231	D		398.3	2.35	
232	B		432.3	2.6	
233	B	A	370.3	1.9	
234	B		384.3	2.04	
235	B		398.3	2.2	
236	B		432.4	2.38	
237	B		384.3	2.05	
238	B		398.3	2.19	
239	D		369.3	2.27	
240	D		383.3	2.43	
241	B		417.3	2.48	
242	D		447.3	2.45	
243	D		384.4	2.26	
244	D		355.3	1.97	
245	B		369.3	2.08	
246	D		383.3	2.19	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
247	D		384.3	2.15	
248	D		370.3	2.05	
249	D		384.3	2.23	
250	D		396.5	2.36	
251	B		432.3	2.64	
252	D		370.4	1.89	
253	D		382.4	1.99	
254	D		398.3	2.12	
255	B		432.4	2.37	
256	B		369.3	2.2	
257	B		383.3	2.31	
258	B		397.3	2.46	
259	B		431.3	2.42	
260	D		461.3	2.36	
261	B		398.3	2.35	
262	D		412.4	2.27	
263	B		446.3	2.6	
264	B		384.3	2.12	
265	D		398.4	2.23	
266	B		412.3	2.38	
267	B		446.4	2.6	
268	B		369.3	2.08	
269	B		383.3	2.27	
270	B		397.3	2.42	
271	B		431.4	2.49	
272	D		461.3	2.46	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
273	B		398.3	2.31	
274	B		384.3	2.05	
275	B		398.4	2.2	
276	D		412.4	2.31	
277	A	A	328.2	1.56	
278	D		465.1	2.4	
279	A	A	443.2	2.1	
280	A	A	471.2	2.1	
281	A	A	455.2	2.1	
282	A	A	486.1	2	
283	B		578.2	2.4	
284	A	A	458.2	2	
285	D		498.2	1.6	
286	D		516.2	1.7	
287	D		488.2	1.9	
288	B		488.2	1.9	
289	D		501.2	1.6	
290	B		529.2	1.8	
291	D		488.2	1.9	
292	D		481.2	1.6	
293	A	A	493.2	3.1	
294	D		485.2	3.3	
295	A	A	431.2	2.9	
296	B				(400 MHz, CDCl3) : 8.85 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.07 (d, J

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					= 3.2Hz, 1H), 6.19 (br. tümsek, 1H), 5.16 (quintet, J = 7.6Hz, 1H), 3.78-3.50 (m serisi, 4H), 2.16-1.91(m serisi, 4H), 1.58 (d, J = 7.6Hz, 3H)
297	B				(400 MHz, CDCl3) : 8.95 (br. tümsek, D2O ile değiştirilmiştir, 1 H), 8.83 (d, J = 2.0Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 2.4Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, D2O eklenmesi s'ye değiştirilmiştir,1H), 8.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.40(br. d, J = 5.6Hz, 1H), 5.16 (quintet, J = 6.8Hz, D2O eklenmesi q'ya değiştirilmiştir, J = 6.8Hz, 1H), 3.07-3.50 (m serisi, 4H), 1.70-1.60 (m serisi, 6H), 1.55 (d, J = 6.4Hz, 3H)
298	D				(400 MHz, CDCl3) : (400 MHz, CDCl3) : 9.15 (br. tümsek, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.29 (d, J 6.4Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 5.30 (quintet, J = 6.8Hz, D2O eklenmesi q ile değiştirilmiştir, J = 6.8Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (d, J= 7.2 Hz, 3H).
299	D				(400 MHz, CDCl3) : 9.15 (br. tümsek, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.83 (br. s , 1H), 8.30 (br. s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 6.99 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 5.40 -5.30 (m, 1H), 3.90-3.40 (m, 8H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					2.14 (s, 3H), 1.57 (nem ile d örtüşmeli, J= 7.2 Hz, 3H).
300	B				(400 MHz, CDCl3) : 9.10 (br. tümsek, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.83 (br. s, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 8.09 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.24 (br. d, J = 5.2Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 5.30 (quintet, J = 7.2Hz, D2O eklenmesi q ile değiştirilmiştir, J = 6.8Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 8H), 1.54 (örtüşmeli d, J= 7.2 Hz, 3H).
301	B		460.4	1.712	(400 MHz, DMSO-d6, 7) : 8.69 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.16 (br.s, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 3.82-3.25 (m, 8H), 1.93 (br. s, 3H), 1.80-170 (m, 2H), 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H).
302	B				(400 MHz, DMSO-d6) : 8.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.13 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.17 (dq, J=7.6, 6.8 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.67-3.49 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 3H).
303	D				(400 MHz, DMSO-d6) :9.375 (br. tümsek, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.84 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.36 (br. d, J = 6.8Hz, 1H), 5.33 (q,J= 6.8 Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 6H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H).
304	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 9.09 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.12 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 6.8Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 5.31 (dq J=7.2, 6.8 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 2.55-2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.56 (d,J=7.2 Hz, 3H).
305	A	A	460.3	2.58	
306	A	A	453.2	2.5	
307	D		462.3	2.418	(400MHz, CDCl3): 8.90 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.80 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.20 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 5.40-5.35(m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90-3.40 (m serisi, 8H), 1.58 (d, J = 7.6Hz, 3H)
308	D				(400MHz, CDCl3): 9.11 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 6.17 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.90-3.40 (m serisi, 8H), 2.14 (s,3H), 1.59 (örtüşmeli d, J = 6.4Hz, 3H)
309	B				(400MHz, DMSO-d6): 12.07 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1 H), 8.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.6Hz, 1H), 8.17 (örtüşmeli br. s, 1H), 7.16 (br. s, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 3.90-3.40 (m serisi, 8H), 2.56 (DMSO-

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					d6 sinyali ile örtüşmeli s, 3H), 1.43(br. s, 3H), 1.40-1.20 (m, 2H)
310	D				(400MHz, CDCl3): 9.28 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.81 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.22 (br. d, J = 6.4Hz, 1H), 5.32 (quintet, 6.4Hz, D2O eklenmesi q'ya değiştirilmiştir, J = 6.4Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68- 3.49 (m serisi, 8H), 1.57 (d, J = 6.4Hz, 3H)
311	D				(400MHz, CDCl3): 9.04 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.81 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.29 (br. d, J = 2.0Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.2Hz, 1H) , 6.23 (br. d, J = 6.8Hz, 1H), 5.31 (quintet, J = 6.8Hz, D2O eklenmesi q'ya değiştirilmiştir, J = 6.8Hz, 1H), 3.68- 3.49 (m serisi, 8H), 1.57 (d, J = 6.8Hz, 3H)
312	A	A			(400MHz, CDCl3):9.72 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.4Hz, 1H), 6.07 (d, J = 7.6Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 4.95 (quintet, J = 7.2Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.6Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.54 (d, J = 7.2Hz, 3H).
313	B	A			(400MHz, DMSO-d6, 80°C): 12.07 (s,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.71 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 7.14 (br. s , D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.54 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H)
314	B	B			(400MHz, CDCl3):9.80 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.4Hz, 1H), 6.08 (d, J = 6.4Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 4.95 (quintet, J = 7.2Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.6Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.2Hz, 3H).
315	B	D			(400MHz, DMSO-d6, 80oC): 12.08 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 7.14 (br. d , J = 7.2Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.46 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H)
316	B	A	453.3	2.48	
317	B	A	415.1	2.7	
318	D	A	431.1	2.9	
319	D	A	429.1	2.8	
320	B	B	433.1	2.5	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
321	B	A	439.1	2.7	
322	D	A	453.1	2.9	
323	D	A	446.2	2.7	
324	B	A	432.2	2.6	
325	B	A	429.2	2.7	
326	B	A	445.2	3	
327	A	A	447.2	1.8	
328	D		467.1	2.2	
329	D		481.2	2.3	
330	A	A	501.1	2.2	
331	A	A	465.1	2.2	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 9.2, 13.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 6.3, 13.8 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.87 - 1.66 (m, 6H) ve 1.00 - 0.92 (m, 4H) ppm
332	A	A	431.2	2	
333	B		417.4	2.7	
334	B		431.4	2.85	
335	D		457.3	3.14	
336	D		465.4	3.03	
337	B	A	439.3	2.66	
338	D		467.3	2.93	
339	B		446.3	2.85	
340	A	A	403.3	2.6	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
341	D		383.4	2.3	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.49 - 8.23 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.7, 8.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 2.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 6H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H) ve 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm
342	D		397.4	2.48	
343	D		423.4	2.71	
344	D		431.4	2.67	
345	D		405.3	2.3	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 6H) ve 1.49 - 1.24 (m, 2H) ppm
346	D		433.3	2.56	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 1 H), 3.88 (s, 1H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 6H), 1.59 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.47 - 1.24 (m, 2H) ve 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
347	D		412.4	2.41	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1 H), 2.80

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 6H) ve 1.49 - 1.24 (m, 2H) ppm
348	D		369.4	2.19	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 24.3 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H) ve 1.43-1.14 (m, 4H) ppm
349	D		417.3	2.74	
350	B		417.3	2.74	
351	D		457.3	3.11	
352	D		465.3	3.03	
353	D		439.4	2.74	
354	D		467.3	3.04	
355	D		446.3	2.81	
356	D		383.4	2.33	
357	D				(400 MHz, CDCl3, 75oC) : 12.07 (br. s D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.69 (s, J=2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, J=4.0 Hz, 1H), 8.19 (s, J=4.0 Hz, 1H), 8.15 (br. s, 1H), 7.15 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 5.20-5.10 (q, 1H), 3.62-3.55 (m, 8H), 3.03 (s, 3H), 1.76 (d, J=2.4 Hz, 2H), 1.43-1.41 (d, J=8.0Hz, 3H).
358	D		397.4	2.45	
359	D		423.4	2.67	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
360	D		431.4	2.63	
361	D		405.3	2.37	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 2H) ve 1.64 - 1.15 (m, 4H) ppm
362	D		433.3	2.63	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.43 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 2.89 (m, 2H), 2.07 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.61 - 1.33 (m, 6H) ve 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
363	D		431.3	2.88	
364	D		457.3	3.11	
365	D		465.3	3.03	
366	A	A	439.2	2.74	
367	B		467.3	2.99	
368	D		446.3	2.81	
369	D		431.3	2.85	
370	D		412.4	2.41	
371	D		412.2	1.78	
372	B	B	424.2	1.87	
373	B	D	398.2	1.69	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
374	D		384.2	1.61	
375	B	B	412.2	1.8	
376	B		327.14	1.46	
377	D		313.33	1.38	
378	D				(300 MHz, DMSO-d6) : 12.35 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.72 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.80 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 7.10 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40-1.18 (m, 3H).
379	B	A	361.3	2.3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 4.94 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.68 - 2.54 (m, 1H) ve 2.37 - 2.23 (m, 1H) ppm
380	B		347.3	2.27	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.7, 10.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H) ve 2.48 - 2.31 (m, 1H) ppm
381	A	A	439.3	2.72	
382	A	A	453.3	2.86	
383	A	A	507.3	3.01	
384	A		439.3	2.72	
385	A		453.3	2.82	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
386	A		465.3	2.9	
387	B		507.2	2.49	
388	D		453.4	1.84	
389	A	A	425.3	1.8	
390	A	A	467.3	2.1	
391	A	A	451.3	1.9	
392	A	A	493.5	2.3	
393	A	A	439.3	1.8	
394	A	A	453.3	1.9	
395	A	A	429.3	1.9	
396	A	A	433.3	1.7	
397	A	A	375.36	2.21	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1 H), 3.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.17 (MeOH), 2.89 (s, 3H), 2.50 (DMSO), 2.18 - 2.15 (m, 1H) ve 1.99 (d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm
398	A	A	411	1.7	
399	A		425	1.8	
400	B		439	1.9	
401	B		437	1.9	
402	B		453	2.1	
403	B		465	2.1	
404	D		439	2	
405	B		411	1.7	
406	D		453	2.1	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
407	D		425	1.8	
408	D		439	1.9	
409	B		437	1.9	
410	B		439	2	
411	A	A	361.4	1.94	
412	A	A	376.4	3.53	
413	D		361.3	2.41	
414	A	A	361.3	2.46	
415	D		387	1.5	
416	A	A	361.3	1.56	
417	A	A	375.3	1.68	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 6.3, 10.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1 H), 2.13 - 1.85 (m, 4H), 1.66 - 1.52 (m, 1H) ve 1.40 - 1.20 (m, 1H) ppm
418	A		421.37	1.79	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 13.05 (s, H), 9.30 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 6.83 (s, H), 6.72 (d, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76(m, 1H) 3.46 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), ve -0.00 (TMS) ppm
419	A	A	449.39	2.08	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.08

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.91 (s, H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76(m, 1H) 3.46 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.61 (dd, 4H), 1.47 (m, 2H), 0.86 (t, 3 H), ve -0.00 (TMS)
420	D		461	2.83	
421	B		447	1.8	
422	D		433	1.8	
423	D		425	2	
424	D		447	1.8	
425	A	A	419.21	2.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 2H), 7.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 9.6 Hz, 2H) ve 1.47 - 1.34 (m, 4H) ppm
426	A	A	419.5	2.53	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.56 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.80 - 5.63 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 46.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H) ve 1.56 - 1.23 (m, 4H) ppm
427	D		432.4	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.59 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 10.4 Hz, 2H) ve 1.60 - 1.32 (m, 4H) ppm
428	A	A	439.4	2.71	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78 (brs, 2H) ve 1.49 - 1.39 (m, 4H) ppm
429	B		403.4	2.57	
430	A		418.5	2.57	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.61 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 4H), 6.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.91-5.83 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H) ve 1.74 - 1.53 (m, 7H) ppm
431	A		432.4	2.77	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 5.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 4H) ve 1.55 - 1.45 (m, 2H) ppm
432	D		419.4	2.85	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 -

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					8.29 (m, 3H), 7.62 (s, 1H),7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.87 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 4H) ve 1.43 (d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm
433	A	A	403.4	2.41	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.74 (s, 3H) ve 1.52-1.36 (m, 4H) ppm
434	A	A	389.4	1.6	
435	A	A	403.4	1.8	
436	A		417.4	1.9	
437	D		431.4	2	
438	A	A	418.4	1.7	
439	A	A	432.4	1.8	
440	A	A	405.4	1.8	
441	B		419.4	1.9	
442	B		433.4	2.1	
443	A	A	461.3	1.8	
444	A	A	445.4	1.7	
445	A		429.4	1.9	
446	D		448.4	1.7	
447	D		449.3	2	
448	D		469.3	1.9	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
449	B		419.4	1.7	
450	B		431.4	1.7	
451	B		415.4	1.8	
452	A	A	403.14	1.2619 75	
453	A	A	419	1.1784 28	
454	A	A	439.11	1.5486 67	
455	A	A	418.16	1.6900 93	
456	A	A	432.17	1.5181 83	
457	A	A	403.22	1.57	
458	A	A	418.16	0.76	
459	A	A	432.17	1.46	
460	A	A	389.14	2.01	
461	A	A	389.14	2.05	
462	B	A	403.15	2.24	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.9, 10.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 11.4, 15.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.17 (m, 5H), 2.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 3H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (m, 1H) ve 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
463	D	A	475.2	2.26	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 3H), 2.27-1.45 (m, 12H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), -0.00 (s, H) ppm
464	A	A	435.14	2.03	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, H), 4.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 3H),2.2-2.1(m, 1H), 1.85-2.0(m, 1H), 1.72-1.57(m, 4H), 0.95(t, 3H)
465	B		435.14	2	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.25(m, 1H), 3.79(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.17(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.66-1.60(m, 1H), 1.21 (d, 6H).
466	B		407.12	1.85	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.4(m, 1H), 3.75(d, 1H), 3.4(m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.9(s, H), 2.10-1.9(m, 2H), 1.8-1.65(m, 2H).
467	D		431.4	1.6	
468	B		391.3	1.6	
469	D		465.3	2.3	
470	D		479.3	2.3	
471	A		375.3	1.6	
472	B		405.3	1.6	
473	B		431.3	1.6	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
474	D		446.3	1.4	
475	D		461.3	2.6	
476	B		391.3	2.6	
477	D		419.4	2	
478	B		431.3	1.6	
479	D		479.3	2.3	
480	A		375.3	1.6	
481	B		405.3	2.2	
482	A		431.3	1.6	
483	D		446.3	1.4	
484	B		461.3	2.6	
485	B		371.46	1.89	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.09 (s, H), 9.3 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 4.5(d, 1H), 4.43-4.05 (m, 1H), 4.29 (s, H), 3.88 (d, 2H), 3.34 - 3.08 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.91 1.56 (m, 3H), 0.00 (TMS)
486	B		401.48	1.87	
487	B		443.9	1.97	
488	D		415.5	1.9	
489	A		413.51	2.12	
490	A	A	385.43	1.7	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.29 (d, 1 H), 4.04 (d, 1 H), 3.80 - 3.32 (m, 3H), 3.10 - 3.02 (m,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.55 - 1.24 (m, 2H) ve -0.00 (TMS) ppm
491	A		415.43	1.7	
492	B		457.49	1.79	
493	A	A	429.46	1.74	
494	B		427.52	1.92	
495	B		401.48	1.83	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.12 (s, 1H), 9.44 (d, H), 8.73 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.14 (d, J = 7.2 Hz, H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.9(dd, 1H) 3.76 (dd, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 3H), 3.47 -(s, 3H), 3.05-2.8 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), ve -0.00 (TMS) ppm
496	B		439.3	1.8	
497	A	A	403.3	1.7	
498	A		419.3	1.9	
499	A	A	432.5	1.8	
500	A	A	357.62	1.62	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.36 (d, H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.00 - 1.80 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.28 (s, H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, H) ve 0.00 (TMS) ppm
501	B		341.38	1.56	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.96

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.03 - 1.86 (m, 4H), 1.64 (t, 1H), 1.36 (t, 1H) ve -0.00 (TMS) ppm
502	A	A	409.3	2.6	
503	A		361.2	2.17	
504	B	A	403.3	2.85	
505	B		497.72	3.05	
506	A	A	418.5	2.09	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.06 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 2H), 4.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (qn, J = 6.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 16 Hz, 3H) ve 2.12 - 1.67 (m, 6H) ppm
507	A	A	390.42	1.69	
508	D		397.37	1.59	
509	A	A	404.45	1.67	
510	D		343.39	0.65	
511	D		343.42	1.29	
512	D	B	361.3	2.36	
513	B	A	377.46	1.89	
514	A	A	418.78	1.26	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 3.67 - 3.60

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 2H) ve -0.00 (TMS) ppm
515	D		463.5	2.47	1H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.38 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.26 (s, CDCl3), 6.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.62 (m, 6H), 3.55 (dd, J = 2.4, 12.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H) ve 1.40 - 1.22 (m, 9H) ppm
516	B		419.4	1.91	
517	B		448.54	2.26	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 6.2, 13.1 Hz, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 2H) ve 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
518	D		445.6	3.3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ve 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
519	B		417.49	2.95	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
520	D		445.58	2.26	
					1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (ddd, J = 7.1, 11.1 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H) ve 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
521	B		417.53	2.34	ppm
522	D		375.46	1.68	
					1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.33 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H) ve
523	D		389.54	1.72	1.75 - 1.48 (m, 4H) ppm
524	A	A	362.48	1.95	
					1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.03 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.70
525	A	A	421.52	1.48	- 1.60 (m, 2H) ve 1.45 (m, 1H) ppm
526	B	A	421	2.36	- 2.36

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
527	D	D	435.1	2.49	
528	B	D	447.1	2.64	
529	B	D	433.1	2.45	
530	D	B	447.1	1.93	
531	B	A	445.1	2.56	
532	B	A	441	2.4	
533	B	A	467	2.4	
534	B	A	406	1.96	
535	B	D	434.1	2.17	
536	B	D	448.1	2.34	
537	A	A	435.54	1.56	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.44-2.14 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.44 (m, 1H) ve 1.23 - 1.15 (m, 1H) ppm
538	A	A	419.55	1.61	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 2.5, 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.55 (m, 2H), 3.40 - 2.80 (m, 3H), 2.14 - 1.90 (m, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.43 - 1.23 (m, 2H) ve 0.96 - 0.85 (m,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					3H) ppm
539	B	A	403.44	2.13	
540	A	A	361.5	1.43	
541	A	A	390.46	2.43	
542	B	B	361.37	1.42	
543	A	A	417.44	2.52	
544	D	A	389.42	1.94	
545		A	376.46	375.13	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.86 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.31 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.35 (m, 8H), 1.17 (s, 3H) ve 0.00 (TMS) ppm
546		A	419.49	418.17	1H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.60 (s, H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, H), 8.09 (d, J = 3.3 Hz, H), 8.04 (s, H), 7.28 (s, H), 5.34 (d, J = 11.5 Hz, H), 4.45 - 4.42 (m, H), 3.09 (d, J = 11.3 Hz, H), 2.98 (s, H), 2.90 (d, J = 0.5 Hz, H), 2.72 (d, J = 12.9 Hz, H), 2.62 (d, J = 6.3 Hz, H), 2.40 (s, H), 1.94 (d, J = 11.6 Hz, H), 1.86 - 1.72 (m, H), 1.62 (s, H), 1.27 (s, H) ve 1.22 (s, H) ppm
547		A	403.22	3.99	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4, 1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 -1.06 (m, 3H) ppm LCMS
548		A	419.46	2.82	
549		A	432.5	2.6	
550		A	449.48	448.18	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 4.2, 10.0 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 3.22 (d, 3H), 2.88 - 2.42 (m, 4H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 1.93 (m, 1 H), 1.56 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ve -0.00 (TMS) ppm
551		A	463.51	462.19	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.43 - 2.11 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (M, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 6H) ve 0.00 (TMS) ppm
552		A	376.23	2.22	CD3OD: 8.7(d, 1H), 8.45(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.25(d, 1H), 4.37(t, 1H), 3.58-3.48(m, 1H), 3.4(s, 3H), 2.55(dd, 1H), 2.23-2.1(m, 2H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.7-1.4(m, 3H), 1.35-1.25(m, 1H), 0.00(TMS)

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
553	A	A	390.35	2.05	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.71 - 1.29 (m, 4H) ve 1.37 (m, kontaminant) ppm
554	C	B	390.41	2.3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 2H) ve 1.74 - 1.36 (m, 4H) ppm
555	C	A	375	1.93	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.8, 14.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 4.3, 14.3 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.80 (m, 3H) ve 1.48 - 1.39 (m, 4H) ppm
556	C	A	446.8	2.8	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.97 - 1.77 (m, 5H) ve 1.43 - 1.35 (m, 4H) ppm
557		A	452.6	2.8	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 7.1, 13.8 Hz,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18-1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 2H) ve 1.50 - 1.25 (m, 4H) ppm
558	A	A	376.2	2.49	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.03 (m, 5H) ve 1.86-1.76 (m, 1H) ppm
559	A	A	389.8	2.27	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 - 1.80 (m, 4H) ve 1.68 - 1.54 (m, 3H) ppm
560	C	D	418.46	3.21	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.95 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.35 (m, 7H) ve 1.04-0.99 (m, 3H) ppm
561	B	A	418.41	2.73	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.95 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.32 (m, 7H) ve 1.00 (m, 3H) ppm
562(enantiyomer 1)	C	A	376.43	8.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 1.90 - 1.33 (m, 8H) ve 1.15 (s, 3H) ppm
563(enantiyomer	A	A	376.43	11.16	NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
2)					1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 1 H), 4.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.25 (m, 8H) ve 1.16 (s, 3H) ppm
564	C	A	445.7	1.91	
565	B	A	376.39	2.43	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 2H), 8.26 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 2.87 (qn, J = 8.3 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 3H) ve 1.82 - 1.70 (m, 1H) ppm
566	A	A	376.4	2.34	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.42 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 8.4, 25.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H) ve 1.81 - 1.70 (m, 1H) ppm
567	A	A	404.42	2.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 2.98 - 2.75 (m, 1H), 2.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H) ve

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1.53 - 1.42 (m, 1H) ppm
568	C	D	432.46	3.08	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.72 (qn, J = 6.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 1H) ve 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
569	C	D	432.48	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 4H), 4.75 (td, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 3H), 1.32 - 1.24 (m, 1H) ve 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
570	A	A	419.42	2	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.71 - 3.52 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.57 (s, 1H) ve 1.43 - 1.15 (m, 3H) ppm
571(diastereomer 1)	A	A	376.41	1.97	CD3OD: 8.69(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.33(d, 1H), 4.62(m, 1H), 2.0-1.6(m, 8H), 1.35(s, 3H)
572(diastereomer 2)	A	A	376.42	2.39	CD3OD: 8.78(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.25(d, 1H), 4.8(m, 1H), 2.25-1.95(m 2H), 1.80-1.60(m, 4H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1.45-1.3(m, 2H), 1.3(s, 3H)
573		A	419.42	1.87	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 10.28 - 10.00 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.79 - 3.45 (m, 2H), 3.20 - 2.80 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H) ve 1.52 (d, J = 5.5 Hz, 3H) ppm
574		A	448.41	2.99	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 3H) ve 1.27 (m, 1H) ppm
575		A	404.38	3.12	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.40 (m, 3H) ve 1.31 - 1.23 (m, 1H) ppm
576		A	403.4	1.78	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4, 1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53-1.06 (m, 3H).
577		A	405.4	1.95	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.46 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.20 - 2.90 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 3H) ve 1.69-1.60 (m, 1H) ppm
578	A	A	390.41	2.82	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.13 (m, 1 H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 3H) ve 1.51 (m, 3H) ppm
579		A	390.36	2.92	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.52 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 3H) ve 1.51 (m, 3H) ppm
580		A	376.44	2.28	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.88 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, J1H), 8.26 (d, H), 4.53 (t, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H),2.03 - 1.81 (m, 7H), 1.69 (m, 1H), 0.0(TMS),
581		A	390.42	3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.80 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 2.17 - 1.75 (m, 8H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1.74 (m,2H), 1.65 (s, 3H), 0.00(TMS)
582		A	404.43	3.21	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.46 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 2.26 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 3H), 1.36 (m, 2H) ve 1.24 (s, 3H) ppm
583		A	418.45	1.65	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.3(m, 2H), 4.1(m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.75-3.50(dd, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.35-2.15(m, 2H), 1.95-1.85(m 1H), (1.65(dd, 3H), 0.00(TMS) ppm
584		A	483.44	2.52	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.45 (m, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.62-4.43 (m, 2H), 4.39 - 3.72 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.33 (s, 2H) ve 2.08 (s, 2H) ppm
585		A	418.41	3.21	1H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.80 ? 8.76 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3, 1H), 8.27 ? 8.23 (m, 1H), 4.49 ? 4.42 (m, 1H), 2.43 ? 2.34 (m, 1H), 2.09 (d, J = 6.2, 1H), 1.98 ? 1.36 (m, 12H), 0.94 (dd, J = 11.3, 3.8, 3H).
586	A	A	418.38	2.95	1H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.93 ? 8.85 (m, 2H), 8.93 ? 8.87 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2, 2H), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2, 2H), 8.30 (d, J = 2.3, 1H), 8.19 (d,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					J = 5.0, 1H), 5.26 ? 5.20 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 3.3, 1.6, 2H), 3.33 (ddt, J = 6.6, 3.3, 1.6, 118H), 2.11 (dd, J = 8.0, 5.8, 2H), 1.80 (tdd, J = 21.2, 18.9, 11.6, 8H), 1.63 ? 1.54 (m, 3H), 0.86 (q, J = 7.4, 4H)
587	A	A	421.4	1.56	
588	A	A	421.4	1.56	
589		A	427.42	1.56	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 11.99 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.66 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 1 H) ve 1.49-1.37 (m, 1H) ppm
590		C	433.37	2.09	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.80-2.56(m, 3H), 1.94-1.83 (m, 3H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.25(d, 6H), 0.00 (s, H) ppm
591	A	A	433.41	2.6	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1 H) ve 1.54 - 1.28 (m, 3H)

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					ppm
592		A	463.42	2.52	1H NMR (300 MHz, METANOL-d4) Kayma 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.97 Hz, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.49 - 3.74 (m, 3H), 3.3 (s, 3H) 2.38 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.41 Hz, 1H), 1.84-2.11 (m, 2H), 1.51 - 1.78 (m, 1H), 1.12 - 1.47 (m, 3H)
593		A	418.21	1.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.40 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H) ve 1.44 - 1.12 (m, 3H) ppm
594	A	A	427.37	1.61	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 11.86 - 11.77 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.57 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 2H) ve 1.51 - 1.35 (m, 1H) ppm
595	A	A	405.37	1.65	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 2H) ve 1.48 - 1.35 (m, 1H) ppm
596	A	A	402.34	2.99	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.59 (m, 3H) ve 1.51 - 1.36 (m, 2H) ppm
597	C	A			H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H) ve 1.70 - 1.58 (m, 5H) ppm
598	A	A	432.41	1.83	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 0.00 (TMS) ppm
599	A	A	446.46	2.28	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (s, H), 8.03 (d, J = 4.1 Hz, H), 4.46

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(m, 1H), 3.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 11.3, 20.6 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 6H), ve -0.00 (TMS) ppm
600	A	A	460.46	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.14 (s, H), 8.02 (d, J = 4.0 Hz, H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.61 (s, H), 2.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.80-2.75(m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.32 (s, H), 2.15 (dd, J = 3.6, 12.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H), ve -0.00 (TMS) ppm
601	A	A	490.47	2	H NMR (300.0 MHz, MeOD) 8.88 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (s, H), 8.02 (d, J = 4.1 Hz, H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.38 (m, H), 3.32 - 3.23 (m, 4H), 3.24(s, 3H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 6H), ve -0.00 (s, H) ppm
602	A	A	472.42	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.82 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.15 (s, H), 8.01 (d, J = 4.0 Hz, H), 4.41 (m, 1H), 3.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.55

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.68 - 0.63 (m, 2H), 00.44 - 0.40 (m, 2H) ve 0.00 (s, H) ppm
603	A	A	434.2	1.54	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.71 (s, 2H) ve 1.48 (s, 1H) ppm
604	A	A	461.2	1.79	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.78 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 3H), 1.71 (s, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 1H) ve 1.14 (s, 3H) ppm
605	C	C	391.07	1.425	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 8.72 - 8.57 (m, 3H), 8.35 - 8.32 (m, 3H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 4H), 2.29 (s, 1H) ve 2.12 - 2.06 (m, 2H) ppm
606	A	A	432.15	1.62	
607	C	C	433.18	1.87	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.48 (s, 1H), 8.68 (s, 1 H), 8.32 - 8.29 (m,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					3H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 2H), 3.76 - 3.40 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 2H) ve 2.15 - 1.83 (m, 6H) ppm. 2.05 ve 2.03 (asetil rotamerler, iki gömülü s, 3H)
608	A	A	433.36	2.88	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 9.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.91 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.64 - 1.23 (m, 5H), 0.99 (t, J = 6.9 Hz, 3H), ve 0.00 (TMS), ppm
609	A	A	433.32	2.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68(s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), , 4.71 - 4.63 (m, 1H), 3.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10 (m,2H), 2.26 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.83 (m, 1 H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), ve 0.00 (TMS) ppm
610	A	C	449.42	1.52	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H) ve 1.42 - 1.17 (m, 3H) ppm
611	A	A	447.4	1.95	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.67 (q, J = 13.4 Hz, 1H) ve 1.45 - 1.22 (m, 3H) ppm
612	A	A	418.37	4.59	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.77 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.92 - 1.35 (m, 8H) ve 0.93 (t, J = 7.7 Hz, 3H) ppm
613	A	A	388.13	1.82	
614	A	A	459.35	3.06	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.79 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 2.59 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.72 (s, 2H) ve 1.48 (s, 1H) ppm
615	A	A	378.3	3.59	
616	C	C	378.3	3.74	
617(diastereomer 1)	A	A	386.35	3.58	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.15 (s, H), 9.58 (s, 1H), 9.49 (d, J = 6.4 Hz, 111 H), 9.23 (s, H), 8.59 (s, H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.5-1.2 (m,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					2H), ve -0.00 (s, H) ppm
618(diastereomer 2)	A	A	386.34	3.16	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.13 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.33 (s, 1 H), 3.17 (s, 1H), 2.16 (d, J = 12.5 Hz, H), 2.06 (s, 1H), 2.02 - 1.78 (m, 4H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), ve 0.00 (s, H) ppm
619	A	A	446.23	2.23	NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 9.2, 17.9 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.70 (d, J = 11.3 Hz, 2H) ve 1.43 - 1.35 (m, 1H) ppm
620	B	A	400.41	1.92	-1.92
621	A	A	445.45	2.39	
622	A	A	431.42	2.46	
623	A	A	435.4	3.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.02 - 4.60 (m, 3H), 4.37-4.20 (m, 3H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.17 - 2.62 (m, 2H), 2.10 (s, 1H) ve 1.85 - 1.60 (m, 3H) ppm

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
624	A	B	378.15	2.49	MeOH d4 8.8 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 4.2 (dd, 1H_); 3.6 (dt, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (bd, 1H); 2.05 (bd, 1H); 1.8 (dr, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.4 (m, 2H).
625	A	A	378.34	2.42	MeOH d4 8.8 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 4.2 (dd, 1H_); 3.6 (dt, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (bd, 1H); 2.05 (bd, 1H); 1.8 (dr, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.4 (m, 2H).
626	A	A	390.39	4.05	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28(CDCl3), 6.8 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 2.1-1.88 (m, 4H), 1.8 - 1.50 (m, 7H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm
627(diastereomer 1)	A	A	388.36	4.01	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.65 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28(s, CDCl3), 6.75 (s, 1H), 6.06 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.66 (qn, J = 4.0 Hz, 1H),2.08 - 1.86 (m, 4H), 1.79 - 1.61 (m, 6H), 1pp
628(diastereomer 2)	A	A	388.37	3.65	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.62 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.34 (3, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.28(s, CDCl3), 6.03 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.10 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.87

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					- 4.81 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 3H), 1.62 1.21 (m, 3H), ppm
629	A	A	446.23	4.45	
630	A	A	390.36	3.95	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 2.66 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 3H) ve 1.57 - 1.44 (m, 4H) ppm
631	A	A	378.15	3.1	
632	A	A	378.15	2.97	
633	A	A	473.42	3.25	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.54 - 3.30 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 4H) ve 1.59 - 1.26 (m, 3H) ppm
634	A	A	433.21	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.37 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.20 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.0 Hz, 2H) ve 1.76 - 1.29 (m, 4H) ppm

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
635	A	A	459.38	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.29-8.23 (m, 2H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.25 (m, 4H) ve 1.59 (s, 3H) ppm
636	A	A	473.4	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.9 Hz, 2H) ve 1.83 - 1.23 (m, 8H) ppm
637	A	A	474.43	2.39	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.21 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H) ve 1.59 - 1.44 (m, 2H) ppm
638	A	A	459.37	3.77	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 2H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 5H) ve 1.75 - 1.41 (m, 4H) ppm

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
639	C	C	472.46	2.39	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.43 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.38 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 6H) ve 1.74 - 1.30 (m, 4H) ppm
640(diastereomer 1)	A	A	447.41	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.19 (m, 4H), 2.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 3H) ve 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm
641(diastereomer 2)	A	A	447.41	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.19 (m, 4H), 2.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 3H) ve 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm
642	A	A	433.38	3.52	NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.23 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 2.04 (d, J = 11.0 Hz, 2H) ve 1.77 - 1.36 (m, 7H) ppm

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
643	A	A	404.36	3.3	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.26 - 5.22 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 3H) ve 1.36 (s, 3H) ppm
644	C	C	418.4	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.26 - 5.23 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.72 (m, 6H), 1.59 (s, 3H) ve 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
645	A	A	418.41	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.25 - 5.23 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 6H), 1.58 (m, 3H) ve 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
646	A	A	392.35	3.35	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 4.57 - 4.54 (m, 1H), 4.4-4.3(s, 1 H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, H), 2.50(qn, J = 1.7Hz DMSO), 1.99 (s, 1H), 1.91 (d, J = 3.6 Hz, H), 1.77 - 1.65 (m, 6H), 1.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H).
647	A	A	474.4	3.59	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.26 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 11.1 Hz, 1H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					3.65 - 3.61 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 2.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 10.2 Hz, 2H) ve 1.70 - 1.32 (m, 4H) ppm
648	A	A	489.38	3.67	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.9, 5.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.06 - 3.54 (m, 7H), 2.55 - 2.38 (m, 2H), 2.19 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 3H) ve 1.69 - 1.24 (m, 5H) ppm
649	A	A	475.37	3.32	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 4.4, 6.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.21 - 3.50 (m, 5H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.27 - 2.04 (m, 5H) ve 1.72 - 1.27 (m, 4H) ppm
650	A	A	461.38	3.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.34 (s, 1 H), 8.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.73-1.37 (m, 4H) ve 1.15 (s, 6H) ppm
651	A	A	473.41	4.1	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56 - 8.51 (m, 2H), 8.33-8.29 (m, 2H), 4.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.5, 23.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.03-

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1.90 (m, 4H) ve 1.73 - 1.37 (m, 8H) ppm
652	A	A	459.41	3.86	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 4H) ve 1.79 - 1.35 (m, 4H) ppm
653	A	A	418.4	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 7H) ve 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
654	B	B	411.37	2.87	
655(diastereomer 1)	A	A	376.39	3.93	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.63 (s, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 2.4, 12.5 Hz, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 8.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 4.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (dq, J = 3.9, 15.7 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 3H), 1.47 - 1.32 (m, 5H) ve 1.22 (td, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H) ppm
656(diastereomer 2)	A	A	376.38	4.01	NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.54 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 6.66 (s, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.81 (dd, J = 4.5, 14.9

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					Hz, 2H) ve 1.68 - 1.57 (m, 5H) ppm
657	C	C	394.41	2.97	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.41 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.80 - 4.50 (m, 3H), 4.47 (dd, J = 7.5, 14.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.3, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 5.1, 5.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 8.3, 13.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.27 (td, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H) ve 1.21 (s, 1H) ppm
658	A	A	459.29	3.5	
659	A	A	445.21	3.41	
660	A	A	445.21	3.35	
661	A	A	395.17	2.13	
662	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.8, 9.8 Hz, 1H), 8.27 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.77 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 4.8, 12.7, 12.7 Hz, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 1H) ve 1.66 - 1.41 (m, 2H) ppm
663	A	A	445.34	2.64	
664	A	A	431.26	2.48	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
665	A	A	431.26	2.53	
666	D		428.3	2.6	
667	D		414.5	1.4	
668		A	429.3	3.51	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 2H) ve 1.50 - 1.38 (m, 1H) ppm
669	A	A	386.08	2.26	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 2H) ve 1.49 - 1.40 (m, 1H) ppm
670	C	C	559.42	3.57	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.59 - 1.51 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ve 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
671	C	C	531.4	3.14	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					= 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 7.6, 10.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ve 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm

Tablo 2: Şekiller 4 ve 5'teki IC_{50}, EC_{50}, NMR ve LCMS Verileri:

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
672	A	A	432.28	3.83	
673	A	A	448.28	3.81	
674	A	A	405.15	3.16	
675	C	C	428.32	2.2	
676	A	A	445.34	2.45	
677	A	A	404.38	3.32	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 2H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 4H) ve 1.26 (s, 3H) ppm
678	A	A	388.44	3.13	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (dd, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 2H), 5.27 - 5.23 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.66 1.56 (m, 3H) ve 1.35 (s, 3H) ppm
679	A	A	471.06	3.28	
680	A	A	471.19	3.31	
681	A	A	447.5	3.65	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 11.8

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					Hz, 2H), 1.78 - 1.39 (m, 4H) ve 1.34 (d, J = 8.3 Hz, 6H) ppm
682	A	A	473.49	3.96	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 3H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.41 (m, 4H) ve 1.36 (d, J = 8.6 Hz, 3H) ppm
683	A	A	417.49	3.85	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 3H), 2.02 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.23 (m, 1H) ve 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm
684	A	A	429.49	3.86	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 2H), 1.72 - 1.27 (m, 5H) ve 0.88 - 0.70 (m, 4H) ppm
685	A	A	431.49	3.87	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 2.3, 5.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.27 (m, 3H) ve 1.10 (d, J = 6.1 Hz,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					6H) ppm
					H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 2.31 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 2H), 1.53 - 1.33 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.18 - 1.03 (m, 2H) ve 0.63-0.55
686	A	A	443.49	3.99	(m, 2H) ppm
687	A	C	450.2	3.43	
688	A	A	475.41	4.65	
					H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 2.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 13.0 Hz, 2H),
689	A	A	445.47	3.7	1.74 - 1.35 (m, 4H), 1.18-1.14 (m, 2H) ve 0.99 - 0.86 (m, 2H) ppm
					H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m,
690	A	A	469.47	3.84	2H) ve 1.47 - 1.35 (m, 1H) ppm
691	A	A	A	A	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
692	A	A	420.3	3.13	
693	A	A	448.32	3.51	
694	A	A	420.3	2.94	
695	A	A	448.32	3.3	
696	A	A	390.42	3.29	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.55 (bs, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H), 4.11 (bs, 1H), 2.26 - 2.02 (m, J = 10.7 Hz, 3H), 2.00 - 1.69 (m, J = 32.8, 20.4 Hz, 4H), 1.68 - 1.21 (m, 5H).
697	A	A	447.49	3.91	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.37 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 1H) ve 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm
698	A	A	447.48	3.6	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.71 - 1.49 (m, 4H), 1.35 - 1.22 (m, 2H) ve 0.93 (s, 3H) ppm
699	A	A	461.51	4.18	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					= 5.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.38 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.71 - 1.28 (m, 4H) ve 0.91 (d, J = 4.5 Hz, 6H) ppm
700	A	A	433.49	4	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 2H) ve 1.36 - 1.19 (m, 4H) ppm
701	A	A	457.48	4.03	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 2.37 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.78 (s, 3H) ve 1.70 - 1.22 (m, 4H) ppm
702	A	A	443.46	3.84	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.41 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 3H), 2.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.02 (t, J = 13.2 Hz, 2H) ve 1.70 - 1.27 (m, 4H) ppm
703	A	A	417.52	3.66	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.54 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.88

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.35 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.7 Hz, 2H) ve 1.73-1.36 (m, 4H) ppm
704	A	A	457.56	3.77	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 2.00 - 1.89 (m, 4H) ve 1.67 - 1.33 (m, 8H) ppm
705	A	A	403.49	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.54 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 2.6, 9.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 2.39 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 2H) ve 1.65 - 1.25 (m, 4H) ppm
706	A	A	458.53	3.42	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.52 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 4H), 3.37 - 3.34 (m, 4H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 2H) ve 1.66 - 1.29 (m, 4H) ppm
707					
708	A	A	432.5	3.49	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22 - 5.19 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 1H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					2.01 - 1.72 (m, 6H), 1.64 - 1.53 (m, 3H), 1.40 - 1.13 (m, 2H) ve 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm
709(enantiyomer 1, bakınız **710)**	A	A	390.46	4.11	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.89 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 6.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 1H), 2.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.84 (m, 3H), 1.77 - 1.71 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 3H) ve 0.92 - 0.85 (m, 3H) ppm
710(enantiyomer 2, bakınız **709)**	A	A	390.47	4.02	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.15 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.30 (d, J = 11.4 Hz, H), 4.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 5H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.16 (m, 3H) ve 1.01 - 0.90 (m, 3H) ppm
711	C	C	503.52	2.91	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 - 8.31 (m, 2H), 5.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 3.84 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 14.1 Hz, 3H), 3.26 - 3.03 (m, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.40 - 2.13 (m, 3H), 2.02 (d, J = 32.7 Hz, 4H), 1.82 - 1.46 (m, 3H).
712	A	A	402.47	3.98	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					5.98 - 5.84 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 12.3 Hz, 1H) ve 1.28 - 1.16 (m, 2H) ppm
713	A	A	402.49	4.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.00 - 5.86 (m, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 2.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 3H) ve 1.65 - 1.35 (m, 5H) ppm
714	A	A	435.34	3.3	-3.3
715	A	A	491.39	3.68	
716	A	A	477.37	3.75	
717	A	A	436.48	3.71	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.5, 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 3H), 1.72 - 1.41 (m, 5H) ve 1.31 - 1.19 (m, 2H) ppm
718	A	A	436.49	3.6	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.71 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.8, 4.5 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					= 7.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 4H) ve 1.59 - 1.45 (m, 4H) ppm
719	A	A	443.5	4.07	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.58 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 4H), 7.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 1.22 (m, 8H), 0.91 - 0.80 (m, 1H), 0.40 - 0.31 (m, 2H) ve 0.20 - 0.10 (m, 2H) ppm
720	A	A	459.5	3.99	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 2H), 4.42 - 4.08 (m, 3H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 3H) ve 2.12 - 1.19 (m, 9H) ppm
721	A	A	417.5	3.93	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 5.6, 7.1 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.13 - 1.20 (m, 8H) ve 0.98 (t, 3H) ppm
722	A	A	447.52	4.11	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.14 (s, 1H), 9.50-9.45 (m, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.60 (s, H), 5.50 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.81 (qn, J = 6.3 Hz, 1H), 2.51 (s, H), 2.32 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 4H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ve -0.00 (s, H) ppm
723	A	A	445.5	4.03	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.26 (m, 4H), 1.18 (s, 9H)
724	A	A	428.45	3.69	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 4.02 - 3.84 (m, J = 11.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.40 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.81 - 1.23 (m, 4H).
725	A	A	446.48	2.47	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.37 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.92 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 2.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.24 (m, 4H).
726	A	A	443.53	3.92	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 1H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.41 - 1.01 (m, 14H).
727	A	A	457.51	4.04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 1 H), 4.04 - 3.80 (m, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 1H), 2.39 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.02

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.94 - 1.24 (m, 4H), 1.12 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 6H), 1.04 - 0.94 (m, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 0.75 - 0.62 (m, 1 H).
728	A	A	459.56	4.17	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.27 (m, J = 11.6, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.83 (m, J = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.82 - 1.15 (m, 4H), 1.01 (s, 9H).
729	A	A	486.54	2.78	
730	A	A	488.52	3.82	
731	C	C			(400MHz, DMSO-d6): 12.33 (br s, D2O ile değiştirilmiştir, 2H), 8.72 (d, J=1.6Hz , 1H), 8.27(d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.47(d, J=7.2H z,D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 5H), 1.63-1.39 (m, 4 H).
732	A	A			(400MHz, CDCl3):12.33(s, 1H), 8.75(d, J=2.4Hz,1H), 8.28(d,J=2.4Hz,1H), 8. 18(s,1H), 8.12(d, J=4Hz,1H), 7.49(d,J=8Hz,1H),4.3(t,J=5.2Hz,1H),4.04- 3.97(m,1H), 3.48-3.43(m,1H),3.38-3.34(m,2H), 2.09-2.0(m,1H),1.95- 1.93(m,1H),1.81-1.25(m,7H) .
733	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.33(br s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.27(d, J=2Hz,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1H), 8.19(s,1H), 8.11(d, J=3.6Hz,1H), 7.39(d, J=6.4Hz, D2O ile değiştirilmiştir,1H), 4. 05(br s, 1H), 2.39(s,1H), 2.14-2.12(m,2H), 1.77-1.61(m,6H).
734	A	A	443.4	3.39	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.77 - 3.50 (m, 2H), 2.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 14.0Hz, 1H), 1.38 (tdd, J = 16.2, 11.9, 4.6 Hz, 6H), 1.08 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.61 - 0.49 (m, 1H).
735	A	A	529.46	4.62	
736	A	A	489.4	4.56	
737	A	A	485.44	4.57	
738	A	A	439.37	3.31	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.60 (d, J = 37.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 23.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.23 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.77 - 1.17 (m, 5H), 0.95 - 0.83 (m, 1H).
739	A	C	486.52	2.16	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.65 (d, J = 45.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 23.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.10 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.1 Hz,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					3H), 2.36 (s, 1H), 2.28-1.25 (m, 16H).
740	A		447.53	3.98	H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.73(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.37(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25(d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.89-4.8 (m, 1H), 3.02 - 2.95(m, 2H), 2.86(d, J = 0.5 Hz, 1H), 2.65(d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.46(d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.98(m, 1H), 1.9 - 1.8(m, 1H), 1.78-1.68(m, 1H), 1.5 - 1.3(m, 2H), 0.95(t, J = 7.3 Hz, 3H) ve 0.0(s, TMS)
741	A		470.46	3.82	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.73 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 6H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.50 (m, 6H).
742	A		470.49	3.7	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 1H), 3.71 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.68 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.18 (m, 1 H).
743	A	A	419.34	2.86	
744	A	A	419.34	2.61	
745	A	A	447.5	3.8	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					= 10.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.95 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 2.25 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.98 - 1.39 (m, J = 62.5 Hz, 5H).
746 (siklohekzil halkasının 1-OH'si ile diastereomer 1'in rasemik karışımı, bakınız **755)**	A	A	422.48	3.6	
747	A	A	448.48	3.42	
748	A		448.5	3.51	
749	A	A	422.47	3.6	
750	A	A	447.36	3.07	
751	A	A	433.35	2.88	
752	A	A	447.36	2.78	
753 (siklohekzil halkasının 1-OH'si ile diastereomer 2'nin rasemik karışımı, bakınız **746)**	A	A	454.4	3.32	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
754	A	C	406.35	3.16	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.37 - 4.57 (m, 49H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 3H).
755	A	C	406.35	3.03	
756	A	A	472.45	2.24	
757	A	A	399.52	3.29	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.97 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.28 (m, 4H).
758	A	A	427.4	3.26	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.71 (dd, J = 14.6, 2.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.70 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.61 - 1.18 (m, 8H).
759	A	A	460.48	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.57 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.80 (m, 7H), 2.47 (s, 1H), 2.22 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.19 (m, 9H).

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
760	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.35 (br s, 1H), 8.75 (d, J=2.4Hz,1H), 8.29(d,J=2Hz,1H), 8.2-8.17(m,2H), 6.97(d,J=6.8Hz, 1H), 4.6-4.54(m, 1H),4.5(br s, 1H),3.58-3.48(m,2H),2.57(s,1H),2.33-2.227(m,2H),1.76-1.69(m,2H),1.61-1.59(m,1H),1.43-1.32(m,2H)
761	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.35 (br s, 1H), 8.75(d,J=2.4Hz,1H), 8.29(d,J=2Hz,1H), 8.2-8.17(m,2H), 6.97(d,J=6.8Hz, 1H), 4.6-4.55(m,1H),4.5(br s, 1H),3.58-3.5(m,2 H),2.56(s,1H),2.33-2.227(m,2H),1.76-1.69(m,2H),1.61-1.59(m,1H),1.43-1.32(m,2H)
762	A	A	406.35	3.23	
763	A	A	406.35	3.06	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 5.37 - 4.57 (m, 49H), 3.38 - 3.26 (m, 26H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 3H).
764	A	A	420.36	3.2	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 27H), 3.77 (s, 3H), 3.38 - 3.26 (m, 39H), 2.45 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.82-1.23 (m, 5H).
765	A	A	453.38	3.34	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
766	A	A	449.41	3.4	
767	A	A	487.42	3.56	
768	A	A	486.46	2.24	
769	A	C	415.5	2.75	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.84 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.40 (s, J = 20.9 Hz, 1H), 2.26-1.85 (m, J = 27.0 Hz, 3H), 1.79 - 1.20 (m, 4H).
770	A	A	469.44	3.22	NMR 1H (MeOH-d4): 9.0 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 1.3-2.6 (m, 10H).
771	A	A	472.45	2.21	
772	A	A	455.43	2.97	
773	A	A	451.4	3.31	NMR 1H (MeOH-d4): 8.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 4.7 (s, 1H), 4.15-4.5 (m, 4H), 3.7 (t, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (t, 2H), 1.2-1.8 (m, 4H).
774	A	C	472.45	2.21	NMR 1H (MeOH-d4): 8.7 (d, 2H), 8.3 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.6-4.0 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.9 (m, 3H), 2.0-2.5 (m, 6H), 1.2-1.8 (m, 4H).
775	A	A	435.34	3.21	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.71 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.55 (dt, J

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					= 18.3, 9.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.90 - 0.67 (m, 2H), 0.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.53 - 0.37 (m, 2H), 0.37-0.18 (m, 1H).
776	A	A	392.34	2.9	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.71 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 18.3, 9.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.90 - 0.67 (m, 2H), 0.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.53 - 0.37 (m, 2H), 0.37-0.18 (m, 1H).
777	C	C	410.32	2.37	
778	A	A	507.53	3.54	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.26 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.70 - 2.56 (m, J = 22.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.17 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.41 (m, 4H), 1.33 - 1.11 (m, 2H).
779	A	A	433.42	3.22	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.34 (dd, J = 23.7, 3.9 Hz, 3H), 4.99 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 4.88 (s, 1H), 4.85 - 4.67 (m, 32H), 3.44 - 2.95 (m, 44H), 2.29 (dd, J = 13.5, 4.1 Hz, 3H), 2.11 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 7H), 1.76 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 4H).
780	A	A	487.36	3.57	
781	A	A	394.32	2.81	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
782	A	A	424.5	3.96	
783	A	A	456.39	2.9	
784	A	A	473.41	3.29	
785	A	A	461.44	3.59	
786	A	A	419.34	3.01	
787	A	A	382.399	2.47	(400MHz, DMSO-d6): 12.36 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.71 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.25 (s,1H), 8.18 (d,J=4Hz,1H),7.58 (d,J=7.2Hz, D2O ile değiştirilmiştir,1H), 4.27 (br s, 1H), 2.15-2.06 (m,6H), 1.75-1.69 (m,2H).
788	A	A	362.399	2.68	(400MHz, DMSO-d6): 12.34 (s,D2O ile değiştirilmiştir,1H), 8.72 (d,J=2.4Hz,1H),. 8.28 (d,J=2.4Hz,1 H), 8.20 (d,J=2.4Hz,1H), 8.13 (d,J=4.4Hz,1H), 7.5 (d,J=6Hz, D2O ile değiştirilmiştir,1H), 4.42 (br s, D2O ile değiştirilmiştir,1H), 4.04 (t,J=3.6Hz,1H), 3. 88 (s,1 H), 1.89-1.6 (
789	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.90 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 7H) ve 2.09 - 1.26 (m, 9H) ppm
790	A	A	406.49	3.87	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 14.46 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 11.5 Hz, H), 4.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					3.94 (s, 2H), 2.04-1.70 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), ve 0.00 (s, H) ppm
791	A	A	434.38	3.26	3.26
792	A	A	434.38	2.9	
793	A	A	406.5	3.69	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.47 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.36 (m, 3H) ve 0.99 (s, 1H) ppm
794	B	A	449.48	3.9	-3.9
795	A	A	432.39	3.86	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.80 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.0 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 5.2 (1H, m), 4.25 (2 H, q), 1.95-1.45 (8 H, m), 1.25 (3 H, s), 1.15 (3 H, t) ppm.
796	A	A	446.45	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 3H) ve 1.89-1.78 (m, 3H) ppm
797	A	A	450.5	3.86	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.73 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.23 - 3.14

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(m, 2H), 2.02 (dd, J = 40.1, 10.3 Hz, 1H), 1.91 - 1.64 (m, 7H), 1.59 - 1.44 (m, 3H), 1.19 (d, J = 10.6 Hz, 3H).
798	A	A	446.34	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.72 (m, 2H) ve 1.50 (m, 1H) ppm
799	A	A	433.43	3.01	
800	A	A	433.42	2.66	
801 (diastereomer 1'in rasemik karışımı, bakınız **802)**	A	A	461.44	3.35	
802 (diastereomer 2'nin rasemik karışımı, bakınız **801**)	A	A	461.44	2.81	
803	A	A	461.44	2.94	
804	A	A	404.3	3.45	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.84 (s, H), 8.61 (s, H), 8.36 (s, H), 8.30 (d, J = 5.1 Hz, H), 5.57 (s, H), 3.5 (1 H, M), 1.97 - 1.3 (m, 8 H), 0.93 (s, 3H), , ppm
805	A	A	403.34	2.98	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					8.16 (s, H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, H), 7.86 (s, H), 3.48 (d, J = 7.0 Hz, H), 2.80 (s, H), 2.15 (s, H), 2.0 (s, H), 1.86 (qn, J = 3.3 Hz, H), 1.80 (s, H), 1.74 (s, H), 1.44 (s, H).
806	A	A	417.36	3.1	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.01 (s, H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.06 - 7.96 (m, H), 3.44 (s, H), 3.42 (d, J = 4.0 Hz, H), 3.41 (t, J = 4.0 Hz, H), 2.19 - 1.66 (m, H), 1.97 (s, H) ve 1.56 (s, H) ppm
807	A	A	431.37	3.24	
808	C	A	392.34	2.9	
809	A	A	392.34	2.9	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 13.10 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.93 - 8.67 (m, 2H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 0H), 4.78 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 2.02 - 1.63 (m, 3H), 1.46 (dd, J = 41.3, 11.6 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H).
810	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 2H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.84 - 5.70 (m, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 2H), 4.27 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.39 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.32 - 2.07 (m, 2H) ve 1.82 - 1.08 (m, 5H) ppm
811	A	A	447.36	3.18	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
812	A	A	447.36	2.7	
813	A	A	447.36	2.79	
814	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.92 (s, 1H), 9.02-8.88 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 4.29 (s, br 1H), 4.00 - 3.35 (m, 8H) ve 2.17 - 1.27 (m, 10H) ppm
815	A	A	433.35	2.92	
816	A	A	406.29	3.24	
817	A	A	439.3	1.48	
818	A	A	465.34	1.73	
819	A	A	505.3	1.47	
820	A	A	493.3	2	
821	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.34 (s, D2O ile değiştirilmiştir,1H),8.76(s,1H),8.28 (s,1H),8.19 (s,1H), 8.14 (d,J=4Hz,1H),7.54 (d,J=6.8Hz, D2O ile değiştirilmiştir,1H), 4.71-4. 66 (m,1H),4.59(d,J=3.2Hz, D2O ile değiştirilmiştir,1H),4.27 (br s,1H), 2.23-2.20(m,1H), 1.98-1.57(m, 10H)
822	A	A			(400MHz,DMSO-d6):12.34 (s, D2O ile değiştirilmiştir,1H), 8.73 (d,J=1.6Hz,1H),8.2 8d,J=2Hz,1H),8.21 (s,1H),8.15(d,J=3.6Hz,1H),7.49 (d,J=7.2Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1H),4.75(d,J=3.6Hz,D2O ile

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					değiştirilmiştir,1H), 4.49-4.44 (m,1H), 4.22-4.21 (m,1H), 2. 34-1.50 (m, 8H)
823	A	A	448.39	3.67	
824	A	A	448.39	3.05	
825	A	A	404.3	3.38	
826	A	A	404.3	3.38	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.34 (s, H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, H), 8.17 - 8.12 (m, H), 4.34 (s, H), 4.29 (s, H), 3.89 (s, H), 3.55 (d, J = 6.3 Hz, H), 3.32 (s, H), 2.50 (s, H), 2.29 (s, H), 1.95 - 1.90 (m, H), 1.82 (d, J = 6.6 Hz, H), 1.76 (s, H), 1.67 (s, H), 1.55 (s, H), 1.44 - 1.42 (m, H), 1.31 (s, H), 1.23 (s, H), 1.17 (s, H), 1.07 (s, H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, H) ve -0.00 (d, J = 1.0 Hz, H) ppm
827	A	A	404.37	2.72	
828	A	A	377.37	1.9	
829	A	A	470.4	2.95	
830	A	B	392.34	2.98	MeOD d4: 8.8 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4 (d,1H); 8.3 (d, 1H); 4.5 (dd, 1H); 3.6 (dd, 1H); 3.3 (dd, 1H); 2.3 (m, 2H); 2.1 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (app t, 2H); 1.3 (m, 1H).
831	A	A	392.34	2.98	MeOD d4: 8.8 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4 (d,1H); 8.3 (d, 1H); 4.5 (dd, 1H); 3.6 (dd,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1H); 3.3 (dd, 1H); 2.3 (m, 2H); 2.1 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (app t, 2H); 1.3 (m, 1H).
832	A	A	376.34	2.94	MeOD d4: 8.8 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.45 (d,1H); 8.35 (d, 1H); 4.2 (dd, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (m, 2H); 2.0 (m, 1H); 1.6 (m, 4H); 1.2 (d, 3H).
833	B	A	376.34	2.94	MeOD d4: 8.8 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.45 (d,1H); 8.35 (d, 1H); 4.2 (dd, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (m, 2H); 2.0 (m, 1H); 1.6 (m, 4H); 1.2 (d, 3H).
834	A	A	442.37	3.25	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.18 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.26 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.01 - 1.80 (m, 3H), 1.74 - 1.50 (m, H) ve -0.00 (TMS) ppm
835	A	A	442.37	2.84	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, H), 5.22 - 5.17 (m, 2H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 3.80 (td, J = 15.9, 7.4 Hz, H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.51 (s, H), 2.09 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.70 (t, J = 12.3 Hz, H), 1.70 - 1.60 (m, 3H), 1.42 (dd, J = 9.9, 12.9 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 11.5, 22.0 Hz, 1H) ve -0.00 (s, H) ppm
836	A	A	483.39	3.37	
837	A	A	483.39	2.93	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
838	A	C	388.37	4.02	
839	A		433.4	3.69	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.14 (m, 3H), 2.68 (s, 0H), 2.19 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.76 (s, 2H), 1.49 (d, J = 41.9 Hz, 3H).
840	A		438.32	3.68	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.52 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.58 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.19 - 1.81 (m, 3H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.32 (m, 1H) ve 1.31 - 1.12 (m, 2H) ppm
841	A	A	390.5	2.97	(400 MHz, DMSO-d6): 12.8 (br.s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.68 (br.s, 1H), 8.40-8.38 (m, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 2H).
842	A		454.37	3.47	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.06 (s, 1H), 9.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.29 (d, J = 11.8 Hz, 1H) ve 2.08 - 1.35 (m, 8H) ppm
843	A	A	525.43	3.58	-3.58

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
844	A	A	525.43	3.09	
845	A		449.41	3.36	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.14 - 3.79 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.38 (br s, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.79 - 1.29 (m, J = 62.8 Hz, 4H).
846		A	390.399	2.91	(400 MHz, DMSO-d6): 12.61 (br.s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41-8.30 (m, 3H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.46-2.42 (1H), 2.15-2. 08 (m, 2H), 1.82 (br.s, 3H), 1.57-1.47 (m, 2H).
847		A	389.35	3.79	
848		A	376.399	2.79	(400 MHz, DMSO-d6): 12.6 (br.s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.70 (s, 1H), 8 .40-8.30 (m, 3H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.28-1.95 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 2H).
849		A	390.399	2.89	(400 MHz, DMSO-d6): 12.90 (br.s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 9.20 (br.s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J=2Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 1 H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 1H).
850		A			(400MHz, DMSO-d6): 12.32 (br s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.75 (s, 1H), 8. 28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.6 (d, J=6.4Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 2.27 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.19-1.67 (m,

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					5H), 1.36-1.2 9(m,1H).
851	A	A	483.39	3.6	
852	A	A	483.39	3.05	
853		A	438.36	3.58	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 5.05 - 4.30 (m, 2H), 3.08 - 2.74 (M, 1H) ve 2.26 - 0.92 (m, 12H) ppm
854	A	A	454.27	2.64	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.51 (t, J = 3.9 Hz, 1 H), 3.01 (s, 3H), 2.24 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 2.09 - 1.79 (m, 4H), 1.71 - 1.41 (m, 3H) ve 1.36 - 1.05 (m, 2H) ppm
855	A	A	414.35	3	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 - 8.04 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.54 - 3.06 (m, 3H), 2.67 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 1.33 (m, 6H)
856	A	A	424.34	3.63	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 8.85 (q, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (dd, J = 2.3, 21.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (s, H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 4.0, 8.3 Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 2.45 - 1.90 (m, 4H), 1.51 - 1.25 (m, 3H) ve 0.00 (s, H) ppm

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
857	A	A	433.37	3.47	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.09 - 1.73 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.73 - 1.42 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 27.5, 10.6 Hz, 2H).
858	A	A	490.36	2.78	
859	A	A	424.41	3.8	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.73 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 2H), 2.21 - 1.60 (m, 8H) ve 0.00 (s, H) ppm
860	A	A	392.34	2.82	MeOD4: 8.75 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 4.5 (ddd, 1H); 3.65 (d, 1H); 2.35 (s, 1H); 2.1 (m, 1H); 1.85 (m, 2H); 1.6 (m, 3H); 1.35 (s, 3H).
861	A	A	362.33	2.43	MeOD4 8.55 (dd, 1H); 8.2 (d, 2H); 8.0 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 4.2 (ddd, 1H); 3.6, (ddd, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.4 (s, 2H); 2.2 (m, 1H); 2.1 (m, 2H); 1.8 (m, 1H); 1.4 (m, 3H).
862	A	A	442.44	3.77	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 6.22 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H, OH), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.52-1.40

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(m, 2H), 1.35 - 1.14 (m, 2H).
863	A	A	503.42	3.36	
864	A	A	503.42	3.46	
865	A	A	517.43	3.57	
866	A	A	416.33	2.75	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.53 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (ddd, J = 11.9, 8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 11.9, 8.2, 3.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, J = 6.8, 4.1 Hz, 3H), 1.67 - 1.33 (m, 4H).
867	A	A	503.35	2.79	
868	A	A	503.35	2.93	
869	A	A	376.28	2.6	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.65 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.89 (dd, J = 28.7, 12.9 Hz, 3H), 1.74 - 1.41 (m, 5H), 1.28 (s, 3H).
870	A	A	457	2.84	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12(s, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.38 - 3.15 (m, 3H), 2.35 (dd, J = 12.6, 8.6 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 25.4, 9.8 Hz, 2H), 1.89 - 0.99 (m, 10H).

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
871	A	A	438.34	2.89	
872	A	A	376.28	2.57	
873	A	A	486.46	2.98	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.49 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 1H), 3.83 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 3H), 2.22 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.74 - 1.25 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
874	A	A	486.46	2.9	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.95 - 3.76 (m, J = 11.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 1H), 2.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.53 (ddd, J = 44.1, 27.8, 15.6 Hz, 4H), 1.32 - 1.10 (m, 6H).
875	A	A	401.3	3.01	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 2H), 8.17 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 1.7 Hz, H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ve 0.00 (s, H) ppm
876	A	A	489.34	2.99	
877	A	A	489.34	2.75	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
878	A	A	374.21	1.64	
879	A	A	483.45	2.35	
880	A	A	427.4	2.97	
881	C	C	389.27	2.03	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 2H).
882	A	A	401.3	2.73	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.26 - 1.98 (m, 3H), 1.84 (d, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.47 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 1H) ve 0.00 (TMS) ppm
883	A	A	457.38	3.55	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (s, 1H), 8.63 - 8.02 (m, 4H), 7.62 (dd, J = 62.6, 7.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 60.4 Hz, 4H), 2.47 - 0.73 (m, 15H).
884	E	A	471.39	3.74	
885	A	A	420.24	3.09	
886	A	A	454.26	3.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 2H), 8.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H),

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					4.32 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.22 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.69 (m, 4H) ve 1.52 (d, J = 8.7 Hz, 3H) ppm
887	A	C	420.24	3.09	
888(diastereomer 1, bakınız **889)**	A	A	420.36	3.93	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 4.2, 9.1 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 4H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 4H) ve -0.00 (s, H) ppm
889(diastereomer 2, bakınız **888)**	A	A	420.37	3.94	H NMR (300.0 MHz), MeOD) d 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 2.10 (dd, J = 3.7, 13.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 3H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.20 (d, J = 9.4 Hz, 2H) ve -0.00 (TMS) ppm
890	A	A	472.42	3.6	
891	A	A	456.4	3.82	
892	A	A	472.41	3.69	
893	A	A	486.42	3.6	
894	A	A	486.44	3.6	
895	A	A	442.42	3.7	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
896	A	A	500.42	3.77	
897	A	A	458.42	3.48	
898	A	A	472.42	3.51	
899	A	A	401	3.6	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.22 - 1.91 (m, 4H), 1.82 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.29 (ddd, J = 54.3, 34.3, 10.3 Hz, 4H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
900	A	A	413	3.56	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.22 - 1.73 (m, 4H), 1.62 - 1.04 (m, 5H), 0.75 - 0.53 (m, 4H).
901	A	A	442.37	2.97	
902	A	A	472.43	3.41	
903	A	A	472.48	3.65	
904	A	A	472.38	2.72	
905	A	A	472.38	2.61	
906	A	A	472.38	2.67	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
907	A	A	486.4	2.88	
908	A	A	457.35	2.53	
909	A	A	499.38	2.62	
910	A	A	486.4	3.02	
911	A	A	506.29	2.57	
912	A	A	460.35	2.79	
913	A	A	456.39	2.98	
914	A	A	486.4	2.79	
915	A	A	456.39	2.98	
916	A	A	500.41	3.1	
917		A	454.34	2.54	
918		A	508.34	3.38	
919		A	470.4	1.59	
920		A	384.34	1.74	
921		A	488.38	1.92	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
922		A	481.4	1.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.44 - 8.41 (m, 2H), 8.32 (dd, J = 1.6, 2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 10.2, 4.7 Hz, 2H), 3.54 (qn, J = 1.6 Hz, 1H), 2.97 (dt, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 4H) ve 1.79 - 1.23 (m, 7H) ppm
923		A	499.38	1.57	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.53 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.25 (dt, J = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 2.5, 25.7 Hz, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.21 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.29 (m, 3H) ve 1.22 (d, J = 4.8 Hz, 4H) ppm
924		A	403.34	1.77	
925		C	398.35	1.75	
926		A	472.38	2.08	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.76 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.44 - 8.38 (m, H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, H), 4.87 (d, J = 5.1 Hz, H), 4.64 - 4.56 (m, H), 3.38 - 3.19 (m, H), 2.65 (s, H), 2.46 (s, H), 2.42 (s, H), 2.16 (s, H), 2.07 (t, J = 12.0 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.88 (q, J = 6.6 Hz, H), 1.88 (s, H), 1.70 (s, H) ve 1.61 (d, J = 12.8 Hz, H) ppm
927		C	420.36	1.8	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
928		A	420.36	1.79	
929			431.19	1.82	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.15 (s, H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, H), 7.64 (s, H), 5.49 (s, H), 5.01 (s, H), 4.95 (s, H), 4.88 (s, H), 4.56 - 4.47 (m, H), 3.53 (d, J = 1.7 Hz, H), 3.35 - 3.17 (m, H), 3.07 (s, H), 2.66 (s, H), 2.36 (s, H), 2.13 (d, J = 9.6 Hz, H), 2.02 - 1.98 (m, H), 1.89 (s, H), 1.83 - 1.77 (m, H), 1.73 - 1.68 (m, H), 1.63 (s, H), 1.49 - 1.42 (m, H), 1.36 (s, H), 1.28 (s, H), 1.20 - 1.07 (m, H) ve 0.01 (d, J = 3.3 Hz, H) ppm
930			417.19	1.84	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.26 - 8.22 (m, H), 8.15 (s, H), 8.03 - 7.98 (m, H), 7.67 (s, H), 7.62 (s, H), 5.47 (d, J = 10.7 Hz, H), 5.09 (d, J = 6.6 Hz, H), 5.01 (s, H), 4.88 (s, H), 4.61 (s, H), 4.52 (dd, J = 7.1, 15.2 Hz, H), 4.52 (s, H), 3.72 (s, H), 3.66 (s, H), 3.60 (d, J = 7.1 Hz, H), 3.54 - 3.43 (m, H), 3.34 (s, H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, H), 3.08 (t, J = 1.7 Hz, H), 2.76 - 2.71 (m, H), 2.13 (d, J = 12.7 Hz, H), 2.01 (d, J = 8.5 Hz, H), 1.83 - 1.76 (m, H), 1.72 - 1.67 (m, H), 1.63 (s, H), 1.42 (s, H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, H), 1.29 - 1.15 (m, H), 0.98 (s, H), 0.83 (s, H), 0.20 (s, H), 0.07 (s, H), 0.00 (TMS) ve -0.20 (s, H) ppm
931			494.39	2.04	-2.04
932	A	A	416.44	2.93	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
933	A	A	453.4	1.5	
934	A	A	476.09	1.92	
935	A	A	478.08	1.89	
936	A	A	460.1	1.76	
937	A	A	474.6	2.02	
938	A	A	388.11	1.87	
939	A	A	392.41	2.42	
940			490.1	2.04	
941			472.13	1.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.2 Hz, H), 8.51 - 8.43 (m, H), 8.33 (s, H), 8.10 (d, J = 5.6 Hz, H), 4.77 (s, H), 4.63 - 4.53 (m, H), 4.15 (d, J = 4.5 Hz, H), 3.98 - 3.90 (m, H), 3.84 (t, J = 5.0 Hz, H), 3.63 - 3.53 (m, H), 3.48 - 3.41 (m, H), 3.21 (s, H), 3.16 (s, H), 3.11 (s, H), 2.82 (s, H), 2.65 (s, H), 2.49 (d, J = 9.8 Hz, H), 2.13 - 1.90 (m, H), 1.86 - 1.72 (m, H), 1.67 (s, H), 1.62 - 1.51 (m, H), 1.33 (dd, J = 6.5, 17.5 Hz, H) ve -0.00 (TMS) ppm
942			466.2	1.66	-1.66
943			456.13	1.92	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 12.44 (s, H), 8.49 - 8.46 (m, H), 8.33 (s, H), 8.23 (d, J = 5.6 Hz, H), 7.31 - 7.25 (m, H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, H), 7.12 (s, H), 7.07

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(t, J = 7.2 Hz, H), 4.90 (d, J = 12.9 Hz, H), 4.81 (d, J = 6.3 Hz, H), 4.75 (s, H), 4.69 (s, H), 4.60 (t, J = 11.1 Hz, H), 4.58 (s, H), 4.23 (s, H), 4.06 (d, J = 8.5 Hz, H), 3.72 (s, H), 3.54 (s, H), 3.44 - 3.39 (m, H), 3.32 - 3.25 (m, H), 3.18 (t, J = 1.7 Hz, H), 3.15 (s, H), 3.08 - 3.07 (m, H), 2.98 (s, H), 2.65 (s, H), 2.47 (d, J = 12.5 Hz, H), 2.05 (q, J = 11.9 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.91 - 1.83 (m, H), 1.73 (d, J = 9.7 Hz, H), 1.64 (s, H), 1.56 (d, J = 12.6 Hz, H), 1.45 (s, H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, H), 0.20 (s, H), 0.07 (s, H), 0.01 - -0.02 (m, H), -0.20 (s, H), - 2.49 (s, H) ve - 2.71 (s, H) ppm
944			482.1	1.93	
945	A	A	402.399	2.23	(400MHz, DMSO-d6): 12.35 (br s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 9.18 (br s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.75 (s,1H), 8.28 (s,1 H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, J=3.2Hz,1H), 4.38 (br s, 1H), 3.01 (d, J=10Hz, 1H), 2.8 (s, 1H), 2.58 (s,1H), 1.68 (d, J=9.2Hz, 1H), 1.56-1.22 (m,5H)
946	A	A	402.399	1.88	(400MHz, DMSO-d6): 12.15 (br s, D2O ile değiştirilmiştir, 3H), 8.77 (d, J=2.4Hz , 1H), 8.28 (d, J=2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J=4Hz,1H), 7.78 (d, J=6Hz, 1H), 4.66-4.65 (m,1H), 2.7-2.65 (m,2H), 1.72 (d, J=9.6Hz, 1H), 1.58-1.32 (m, 5H)
947	A	A	402.32	3.42	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					= 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.79 - 1.49 (kompleks m, 2H) ve 1.51 (gömülü d, J = 10.4 Hz, 2H) ppm
948	A	A	417.36	3.11	
949	A	A	417.29	2.99	
950		A	430.41	3	
951	A	A	431.37	2.98	NMR 1H (MeOH-d6): 8.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.3-2.1 (m, 6H).
952	A	A	430.83	2.83	
953	A	A	430.43	3.17	
954	A	A	444.36	3.33	
955	A	A	458.37	3.58	
956	A	A	429.53	3.15	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.13 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.90 - 1.59 (m, 4H) ve 1.53 - 1.43 (m, 1H) ppm
957	A	A	544.4	3.62	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
958	A	A	444.4	3.21	NMR 1H (MeOH-d4): yapı ile uyumludur.
959	A	A	431.37	3.21	
960	A	A	431.37	3.24	
961	A	A	431.37	3.05	
962	A	A	431.37	3.09	
963	A	A	445.38	3.39	
964	A	A	445.38	3.16	
965	A	A	415.37	2.9	
966	A	A	415.37	2.9	
967	A	A	415.37	2.64	
968	A	A	415.37	2.72	
969	A	A	415.31	2.94	
970	A	A	431.3	3.16	
971	A	A	431.3	3.01	
972	A	A	415.31	2.94	

Bileşik No.	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
973	A	A	415.31	2.95	
974	A	A	416.33	1.79	
975	A	A	415.37	1.82	
976	A	A	415.37	1.72	
977	A	A	399.53	2.17	

Tablo 3: Şekil 6'daki Bileşiklerin IC_{50}, EC_{50}, NMR ve LCMS Verileri

Bileşik No.	**Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))**	**Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))**	**LCMS_Plus**	**LCMS_RT**	**NMR**
979	A	A	385.48	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.0, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.20 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 3.4, 9.8 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.33 (dd, J = 3.6, 12.4 Hz, 1H) ve 0.00 (TMS) ppm
980	A	A	432.26	2.46	DMSO d6: 12.5 (bs, 1H); 8.75 (d, 1H); 8.65 (d, 1H); 8.3 (m, 4H); 7.7 (m, 2H); 7.2 (bs, 1H); 4.5 (bs, 1H); 2.7 (s, 3H); 2.3 9dd, 1H); 2.0

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(m, 2H); 1.8-1.2 (m, 8H); 0.8 (t, 3H).
981	A	A	399.25	1.65	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.52 (s, 1H), 8.46 - 8.23 (m, 3H), 4.51 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.04 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 5H).
982	A	A	399.25	1.64	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.52 (s, H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 4.50 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 5H), 2.25 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 2.02 - 1.82

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(m, 2H), 1.70 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.58 - 1.35 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 8H).
983	A	A	486.2	1.83	
984	A	A	376.28	1.58	
985	A	A	439.24	1.94	
986	A	A	458.24	1.66	
987	A	A	401.83	2.12	
988	A	A	401.9	1.99	
989	B	A	474.3	1.45	NMR 1H (MeOH-d4):8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 4.4 (t, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.7 (m, 4H).
990	A	A	429.26	1.92	
991	C	C	429.26	1.96	
992	A	A	526.3	1.99	in MeOH-d4
993	A	A	438.21	1.83	
994	A	A	512.3	1.83	NMR 1H (MeOH-

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					d4): 8.6 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2 (m, 1H), 4.3 (t, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.5-3.6 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 2.8 (t, 1H), 2.3 (m, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.3-1.75 (m, 4H).
995	A	A	470.5	2.04	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.04 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 - 3.42 (m, 1H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.58 - 0.68 (m, 8H)
996	A	A	470.49	2.23	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.41 (dd,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.32 - 8.04 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 - 3.41 (m, 1H), 2.17 - 1.89 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 2H), 1.65 - 0.69 (m, 8H).
997	A	A	526.3	2	
998	C	C	526.3	2	
999	A	A	508.28	2.09	
1000	A	A	476.22	1.86	
1001	A	A	467.27	1.94	
1002	A	A	481.28	2.2	
1003	A	A	526.39	2.29	
1004	A	A	543.41	1.45	
1005	A	A	541.49	1.57	
1006	A	A	526.39	2.25	
1007	A	A	526.39	2.25	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1008	A	A	429.45	2.64	CDCl3: 9.6 (m, 1H); 8.5 (dd, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.1 (d, 1H); 4.8 (appt, 1H); 4.5 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 2.6 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.9 (m, 3H); 1.5-1.0 (m, 5H)
1009	A	A	443.7	2.81	CDCl3: 9.4 (m, 1H); 8.6 (dd, 1H); 8.25 (bs, 2H); 8.1 (d, 1H); 4.8 (appt, 1H); 4.6 (m, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.1 (m, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.9 (m, 3H); 1.5-1.0 (m, 6H)
1010	A	A	487.29	1.93	CDCl3: 9.6 (m, 1H); 8.5 (dd, 1H); 8.25 (bs, 2H); 8.0 (d, 1H); 4.75 (app t, 1H); 4.5 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.55 (s, 3H); 3.5 (m, 2H);

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					2.7 (m, 1H); 2.26 (app t, 1H); 2.0 (m, 3H); 1.9 (m, 3H); 1.5-1.0 (m, 7H)
1011	A	A	473.28	1.79	
1012	A	C	504.06	2.09	
1013	A	A	486.47	2.52	1H NMR (d6-DMSO) 12.10 (s, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 8.40-8.32 (m, 3H), 6.12 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.27-4.09 (m, 2H), 3.72-3.47 (m, 1H), 3.41-3.11 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.60-1.37 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 1H)
1014	A	A	441.45	2.07	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.53 - 8.01 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33 - 3.68 (m,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					4H), 2.74 (s, 2H), 2.23 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.08 (m, 3H).
1015	A	A	527.47	1.38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.61 (s, 1H), 8.38 (ddd, J = 9.6, 8.6, 2.9 Hz, 4H), 6.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 30.8 Hz, 4H), 3.72 - 2.96 (m, 11H), 2.37 - 1.68 (m, 6H), 1.52 - 1.10 (m, 4H).
1016	A	A	468.42	1.68	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.67 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 3H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.57 -

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					3.46 (m, 3H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 2.91 - 2.61 (m, 2H), 2.51 (dt, J = 3.6, 1.8 Hz, 4H), 2.23 - 1.81 (m, 4H), 1.54 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 3H).
1017	A	A	429.26	1.84	
1018	A	A	429.26	1.83	
1019	A	A	500.41	1.78	
1020	A	A	514.42	1.91	
1021	A	A	514.42	1.85	
1022	A	A	460.48	1.76	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 7.6

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					Hz, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.23 (ddd, J = 18.1, 10.3, 5.4 Hz, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.52 - 1.20 (m, 4H).
1023	A	A	499.45	2.15	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.51 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.75 (s, H), 4.31 - 4.19 (m, H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 3.6, 11.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.22 - 1.90 (m, 6H), 1.62 (s, H), 1.52 - 1.24 (m, 4H) ve -0.00 (TMS) ppm
1024	A	A	427.27	2.07	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1025	A	A	427.27	2.04	
1026	A	A	413.26	1.94	
1027	B	A	413.26	1.9	
1028	A	A	414.34	2.36	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.56 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 - 8.32(m, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (d, J =6.8 Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.74 (kompleks m, 9H).
1029	A	A	443.27	1.97	CDCl3: 9.75 (bs,1H); 8.6 (dd, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.6 (m, 1H); 3.5 (m, 3H); 3.1 (m, 1H); 2.75 (bd, 1H); 2.25 (bd, 1H); 2.0 (m,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					2H); 1.4 (d, 3H); 1.25 (t, 3H).
1030	A	A	443.27	1.99	CDCl3: 9.75 (bs,1H); 8.5 (dd, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.5 (m, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.4 (m, 1H); 2.5 (bd, 1H); 2.1 (bd, 1H); 1.7 (m, 3H); 1.4 (ddd, 1H); 1.2 (m, 6H).
1031	A	A	416.46	1.69	
1032	A	A	510.52	2.1	
1033	A	A	479.39	2.08	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.73 (td, J =

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 6.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 - 3.97 (m, 1H), 3.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.59 - 0.88 (m, 4H).
1034	A	A	400.37	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.58 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 2.7, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.99 - 1.49 (m, 7H).

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1035	A	A	444.42	1.81	
1036	A	A	472.5	1.67	NMR 1H (MeOH-d4): 8.4 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.15-1.46 (6H).
1037	C	C	470.4	1.72	
1038	A	A	470.4	1.73	
1039	A	A	458.43	1.61	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 7.70 (s, H), 7.28 (s, H), 7.11 (s, H), 5.31 (s, H), 4.17 - 4.02 (m, H), 3.78 (s, H), 3.73 (q, J = 7.0 Hz, H), 3.49 (s, H), 2.97 (s, H), 2.90 (s, H), 2.65 (s, H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, H), 1.87 (s, H), 1.29 - 1.21 (m, H)

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					ve 0.93 (d, J = 6.7 Hz, H) ppm
1040	A	A	428.43	1.67	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.54 (s, H), 8.53 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, H), 8.50 (s, H), 8.25 - 8.06 (m, H), 7.30 (d, J = 10.7 Hz, H), 5.96 (s, H), 5.32 (s, H), 4.95 (d, J = 8.0 Hz, H), 4.87 (d, J = 6.6 Hz, H), 4.27 - 4.11 (m, H), 4.02 - 3.92 (m, H), 3.77 (t, J = 6.2 Hz, H), 3.51 (s, H), 2.92 (s, H), 2.73 - 2.67 (m, H), 2.45 - 2.37 (m, H), 2.26 (d, J = 10.3 Hz, H), 2.18 (d, J = 3.9 Hz, H), 2.12 (s, H), 2.06 - 1.95 (m, H), 1.89 (s, H), 1.87 (q, J = 3.4 Hz, H), 1.73 (d, J = 8.6 Hz, H), 1.67

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(s, H), 1.63 - 1.58 (m, H), 1.33 - 1.26 (m, H), 1.17 (t, J = 11.6 Hz, H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, H), 0.85 - 0.68 (m, H), 0.61 (t, J = 7.0 Hz, H), 0.62 (s, H) ve 0.53 (d, J = 7.2 Hz, H) ppm
1041	A	A	486.46	1.95	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.42 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.75 (ddd, J = 15.3, 7.6, 3.6 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.9 Hz, 1H),

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					2.04 - 1.75 (m, 7H), 1.68 - 1.19 (m, 6H).
1042	A	C	457.5	1.31	
1043	A	A			
1044	A	A	454.53	1.91	
1045	A	A	454.4	1.9	
1046	C	C	479.41	2.08	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 - 8.35 (m, J = 8.5, 4.9, 1.7 Hz, 3H), 8.32 - 8.19 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 1H), 6.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 - 3.98 (m, J = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.44 (m, J = 7.8 Hz, 1H), 2.16 (d,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.95 - 1.70 (m, J = 25.5, 11.7 Hz, 2H), 1.53 - 0.93 (m, J = 33.7, 28.1, 12.8 Hz, 4H).
1047	A	A	501.5	1.65	
1048	A	A	396.41	2.17	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 2H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.52 (m, 9H).
1049	A	A	440.62	2	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.58

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(s, 1H), 8.55 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, OH), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 4H), 3.39 - 3.31 (m, 4H), 2.42 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, J = 11.4 Hz, 1H), 1.99 (gömülü m, 3H), 1.67 - 1.26 (m, 5H).
1050	A	A	456.57	2.71	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 28.3, 14.1, 2.7 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 1H), 3.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.49 -

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					3.36 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.22 - 1.72 (m, 5H), 1.48 - 1.10 (m, 5H), 0.98 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 3H).
1051	A	A	456.44	2.6	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 28.6, 14.3, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.21 - 3.99 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 17.0, 7.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 1H), 2.20 - 1.73 (m, 5H), 1.54 - 1.11 (m, 5H), 0.98 (d, J = 6.6

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					Hz, 3H).
1052	A	A	456.67	2.75	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 30.6, 15.3, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.50 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.17 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 2.21 - 1.66 (m, 5H), 1.38 (dd, J = 41.1, 29.2 Hz, 5H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1053	A	A	456.27	2.65	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(ddd, J = 27.2, 13.6, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.15 - 1.64 (m, 5H), 1.44 (s, 5H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1054	A	A	472.42	2.34	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.90 (d, J = 3.0 Hz,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					1H), 3.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 4H), 1.75 (s, 1H), 1.54 - 1.21 (m, 5H).
1055	A	A	472.41	2.34	
1056	A	A	486.33	1.89	
1057	A	C	486.4	1.89	
1058	A	A	472.43	2.67	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.46 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 8.17 - 7.91 (m, 2H), 4.28 - 4.08 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.62 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.46 - 3.32 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.32 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.67 - 1.20 (m, 4H).

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1059	A	A	495	2.03	
1060	A	A	508	1.42	
1061	A	A	474	1.89	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.15-8.34 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.2-1.5 (m, 4H), 1.1 (t, 3H).
1062	A	A	458	1.68	
1063	A	A	444	1.91	
1064	A	A	504.5	1.91	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.44 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, H), 8.14 (t, J = 4.5 Hz, H), 8.13 (s, H), 7.98 - 7.94 (m, H), 7.70 (s, H), 7.06 (s, H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, H), 5.49 (s, H), 4.83 (s, H), 4.52 (s, H),

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					4.22 - 4.09 (m, H), 3.75 (dd, J = 3.8, 11.4 Hz, H), 3.69 (s, H), 3.57 - 3.30 (m, H), 3.26 (s, H), 3.10 (s, H), 2.99 (s, H), 2.87 (d, J = 8.6 Hz, H), 2.36 - 2.33 (m, H), 2.19 (d, J = 12.2 Hz, H), 2.03 (d, J = 10.6 Hz, H), 1.95 - 1.89 (m, H), 1.65 (s, H), 1.61 - 1.52 (m, H), 1.43 - 1.13 (m, H) ve -0.00 (s, H) ppm
1065	A	A	486	1.96	
1066	A	A	474	1.82	
1067	A	A	474	1.89	in MeOH-4
1068	A	A	474	1.86	in MeOH-d4
1069	A	A	484	1.99	
1070	A	A	400.39	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.66 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.18 - 1.41 (m, 10H).
1071	A	A	400.56	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.66 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 4.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.15 - 1.42 (m, 10H).
1072	A	A	537	2.09	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.55 (s, 1H), 8.40 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 4H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.67 (d, J =

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					7.0 Hz, 2H), 2.21 - 1.80 (m, 6H), 1.56 - 1.22 (m, 4H).
1073	A	A	490	1.99	
1074	A	A	490	2.01	
1075	A	A	458	2.04	NMR 1H (MeOH-d4):8.44 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 4.3-4.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.2 (q, 2H), 2.2-2.34 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.6 (m, 4H), 1.1 (m, 8H).
1076	A	A	473	1.33	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.4 (dd, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 4.4-4.45 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.95 (m, 9H), 2.35 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.95 (m,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					2H), 1.25-1.55 (m, 5H).
1077	A	A	474.43	1.68	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.47 - 8.25 (m, H), 7.98 (s, H), 4.95 (s, H), 4.89 (s, H), 4.82 (s, H), 4.49 - 4.40 (m, H), 4.21 - 4.10 (m, H), 4.01 (s, H), 3.92 (s, H), 3.54 (t, J = 1.7 Hz, H), 3.44 - 3.30 (m, H), 3.07 (t, J = 1.6 Hz, H), 2.99 (s, H), 2.87 (d, J = 6.6 Hz, H), 2.65 (s, H), 2.51 (q, J = 12.1 Hz, H), 2.36 - 2.31 (m, H), 2.24 - 2.04 (m, H), 1.99 (s, H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, H), 1.71 - 1.66 (m, H), 1.61 - 1.45 (m, H), 1.40 - 1.37 (m, H), 1.18 - 1.08 (m, H), 0.19 (s, H), - 0.00

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(TMS) ve -0.20 (s, H) ppm
1078	A	A	481	1.91	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.17-8.33 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.2-1.7 (m, 4H), 0.9 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).
1079	A	A	472.37	2.11	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 2H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 3.71 - 3.50 (m, J = 7.7 Hz, 1H), 3.30 (q, J = 5.3 Hz,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					1H), 3.18 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.59 (m, 4H), 1.52 - 1.32 (m, 2H), 1.35 - 1.18 (m, 5H).
1080	A	A	500	2.01	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.26-8.33 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 5H), 1.2-1.6 (m, 5H), 1.1 (t, 3H).
1081	A	A	512	1.84	NMR 1H (MeOH-d4): 8.4 (s, 1H), 8.25-8.35 (m, 3H), 4.7 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.35 (q, 2H), 2.2-2.3

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(m, 5H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.8 (m, 4H), 1.1 (t, 3H).
1082	B	A	498.35	2.69	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 10.71 (s, 1H), 8.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.56 (s, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H),, 1.91 (m 1H), 1.81 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 0.87 (m, 7H).
1083	A	A	456.2	2.74	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.33 - 8.21 (m, 2H), 8.11 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.51(4 H), 3.72 (m, 1H), 2.85 (s, 3H),

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 6H), 1.57 - 1.30 (m, 4H).
1084	A	A	486.46	1.76	
1085	A	A	458.5	2.05	
1086	A	A	444.61	1.87	
1087	A	A	458.56	2.04	
1088	C	C	482.46	2.87	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 17.7, 2.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.84 - 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.28 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.05 - 1.76 (m, 6H), 1.61 - 1.00 (m, 9H).
1089	A	A	424.69	1.77	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.32 - 9.10 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 2.42 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 5H), 1.70 - 1.33 (m, 4H).
1090	A	A	382.61	1.96	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.00 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.87 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1 H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.47 (m, 7H).
1091	A	A	472.25	1.77	
1092	A	A	472.25	1.77	
1093	A	A	488.19	1.9	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1094	A	A	488.19	1.9	
1095	A	A	514.41	2.33	1 H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1 H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, J = 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.21 - 3.92 (m, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.17 (m, 6H), 1.02 (d, J = 9.4 Hz, 8H).
1096	A	A	456.45	2.01	
1097	A	A	488	1.56	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1098	A	A	460.39	2.38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.01 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.29 - 3.99 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.25 - 3.05 (m, 4H), 2.19 - 1.68 (m, 3H), 1.52 - 1.11 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
1099	A	A	470.35	2.2	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 30.4, 15.2, 2.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.0 Hz,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					1H), 4.50 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.25 - 3.95 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 12.4, 6.7 Hz, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 2H), 2.19 - 0.90 (m, 10H).
1100			474	1.55	
1101	A	A	502.5	1.76	
1102	A	A	571.14	1.65	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, J = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H),

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, J = 11.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, J = 10.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 6H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 23.4, 11.6 Hz, 2H), 1.35 - 1.15 (m, 3H), 0.81 (dd, J = 13.3, 6.8 Hz, 6H).
1103	A	A	486	1.72	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.24 - 2.98 (m, 4H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.01 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.81

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.63 - 0.93 (m, 11H).
1104	A	A	490.43	1.59	1H NMR (300 MHz, d6-DMSO) □12.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.19 (s, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 4.13 (s, 3H), 2.27 (s,1H), 2.10 (s, 3H), 1.77 (s, 5H), 1.48 - 1.14 (m, 6H)
1105	A	A	474.4	1.5	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.25-8.33 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 3.8 (m, 1 H), 3.5 (dd, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 1.3-1.6 (m, 4H).
1106	A	A	502.43	2.35	1H NMR (300 MHz,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					DMSO) d 12.26 (s, 1 H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.05 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 - 3.93 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.33 - 3.16 (m, 8H), 1.93 (dd, J = 67.2, 22.0 Hz, 4H), 1.60 - 0.89 (m, 5H).
1107	A	A	502.02	2.38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.01 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.69 - 3.44 (m, 1H), 3.28 (d, J = 9.4 Hz, 7H), 2.04 (d, J = 32.3 Hz, 2H), 1.83

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.33 (dt, J = 25.0, 12.2 Hz, 5H).
1108	A	A	516.71	2.2	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.65 - 7.90 (m, 4H), 7.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.72 - 2.94 (m, 11H), 2.04 (d, J = 30.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 44.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 56.3 Hz, 5H).
1109	A	A	516.41	2.39	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 48.0, 38.1 Hz, 4H), 7.55 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.81 - 2.81 (m, 11H), 2.21 - 1.68 (m, 5H), 1.32 (d, J = 53.8 Hz, 6H).

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1110	A	A	458.5	2.02	
1111	A	A	472.51	1.72	
1112	A	A	472.45	1.73	
1113	A	A	472.45	1.73	
1114	A	A	487.48	1.64	
1115	A	A	521.5	1.5	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.3-8.35 (m, 3H), 6.37-6.7 (tt, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5-3.75 (m, 5H), 2.18-2.4 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 1.3-1.7 (m, 4H).
1116	B	C	445.45	1.64	
1117	A	A	501.56	2.16	
1118	A	A	486.5	1.68	NMR 1H (MeOH-d4): 8.27-8.32 (m, 4H), 4.4 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.4-2.64 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 4H), 1.4-1.75 (m, 4H).
1119	A	A	474.24	1.89	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1120	A	A	490.23	2.01	
1121	A	A	490.23	2.01	
1122	A	A	456.26	1.93	
1123	A	A	456.26	1.93	
1124	A	A	472.25	2.06	
1125	A	A	472.19	2.06	
1126	A	A	474.24	1.89	
1127	A	A	492.08	2.82	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.30 - 8.05 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (td, J = 6.1, 2.9 Hz, 5H), 6.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.21 - 1.66 (m, 4H), 1.28 (dd, J = 14.7, 9.7 Hz, 7H).
1128	A	A	458.41	2.87	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 29.2, 15.1, 2.7 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 27.0, 11.4 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.06 (m, 7H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
1129	A	A	444.41	2.59	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 30.0, 15.0, 2.7 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.9 Hz,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					1H), 4.35 - 3.94 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 26.7, 11.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.37 (ddd, J = 41.6, 24.7, 8.1 Hz, 6H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1130	A	A	444.1	2.6	
1131	A	A	430.07	2.47	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 29.8, 15.3, 2.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 28.7, 11.2

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					Hz, 2H), 1.81 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 1.55 - 1.09 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H).
1132	A	A	486.1	2.46	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 32.6, 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28 - 3.92 (m, 2H), 3.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.45 - 3.08 (m, 9H), 2.21 - 1.68 (m, 5H), 1.53 - 0.89 (m, 6H).
1133	A	A	488.19	1.88	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.36 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 8.28 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 4H), 3.39 - 3.32 (m, 4H),

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					2.33 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.69 - 1.20 (m, 4H).
1134	A	A	442	2.3	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.3 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.6 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 1.5-2.3 (m, 12H).
1135	A	A	484.42	2.32	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.33 - 8.06 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.55 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.72 (ddd, J = 33.2, 19.4, 9.2 Hz, 5H), 1.46 - 1.02 (m, 4H).

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1136	A	A	417.48	1.99	
1137	A	A	459.52	2	
1138	A	A	345.16	0.55	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.40 (s, 1H), 8.56 - 8.13 (m, 2H), 7.89 (s, 2H), 4.37 (s, 6H), 3.21 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.63 - 1.14 (m, 2H).
1139	A	A	472.32	2.06	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.55 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.06 - 1.77 (m, 8H), 1.69 - 1.21 (m, 4H).
1140	A	A	443.53	2.29	1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.91 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H),

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					8.26 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.10 - 4.92 (m, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 1 H), 3.42 (q, *J* = 11.8, 6.1 Hz, 4H), 2.44 (dt, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.81 (m, 7H), 1.75 - 1.46 (m, 3H)
1141	A	A	467.52	1.78	
1142	A	A	403.15	1.7	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.30 (d, J =

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					12.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.70 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 1.50 - 1.14 (m, 2H) ve -0.00 (TMS) ppm
1143	A	A	387.06	1.45	
1144	A	A	456.07	1.78	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.83 (s, 1H), 8.67 - 8.09 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 101.0, 49.9 Hz, 5H), 1.34 (d, J = 29.6 Hz, 3H).
1145	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.18 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.11 (d, J =

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					13.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.14 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1146	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.43 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.22 (m, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 4H), 2.31 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.16 (m, 7H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1147	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.24 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 7.89 (s,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					1H), 7.24 (t, J = 22.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.14 (m, 9H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
1148	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.17 (m, 9H), 1.10 - 0.80 (m, 3H).
1149	A	A	445.51	2.37	
1150	A	A	457.47	2.47	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1151	A	A	461.51	2.15	
1152	A	A	493.5	2.39	
1153	A	A	443.21	1.99	
1154	A	A			1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.63 - 8.40 (m, 1H), 8.31 - 8.03 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.25 (m, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 40.0, 12.5 Hz, 2H), 2.13 - 1.16 (m, 8H), 1.00 (q, J = 7.0 Hz, 3H).
1155	A	A	457.28	2.16	2.16
1156	A	A	457.28	2.13	
1157	A	A	443.21	2.11	
1158	A	A	443.41	2.09	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.63 - 8.40 (m, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 8.04 (t, J = 4.4 Hz, 1H),

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					4.56 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.47 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 2.19 - 1.46 (m, 9H), 1.01 - 0.73 (m, 3H).
1159	A	A	457.22	2.25	
1160	A	A	457.22	2.21	
1161	A	A	360.47	1.68	
1162	A	A	430.14	2.5	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 4.8, 3.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.74 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 17.5 Hz, 3H), 2.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.30 (m, 11H).
1163	C	C	470.46	1.58	
1164	A	A	470.46	1.65	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1165	A	A	441.64	2.75	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.70 - 8.02 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 63.2, 7.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.23 - 0.92 (m, 18H).
1166	A	A	455.65	2.96	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.62 - 7.97 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 41.7, 7.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.21 - 0.92 (m, 20H).
1167	C	C	543.6	2.55	
1168	A	C	444.49	1.78	
1169	A	A	486.52	1.74	
1170	A	A	531.57	2.02	
1171	C	A	577.51	2.57	
1172	A	A	501.5	2.16	
1173	A	A	442.29	2.94	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.33 (d,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 19.9, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.21 (m, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.76 - 1.33 (m, J = 25.6, 14.7 Hz, 11H), 1.19 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H).
1174	C	C	583.52	1.77	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 0H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.1 Hz, 0H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.38 (dt, J = 42.8, 21.3 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 16.3, 6.7

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.31 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 6H), 3.02 (s, 1H), 2.61 (t, J =11.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.11 - 1.86 (m, 5H), 1.86 - 1.27 (m, 7H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
1175	A	A	456.35	2.98	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.23 - 3.97 (m, J = 25.1, 15.2 Hz, 1H), 2.05 (bd s, J = 34.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.31 (m, 14H), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1176	A	A	401.17	1.72	
1177	A	A	417.16	1.95	1H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.6 Hz, H), 8.27 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 4.13 - 3.93 (m, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 1.13 (m, 2H)
1178	A	A	430.22	2.5	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 4.9, 3.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.07 (q,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					J = 5.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.35 (m, 10H).
1179	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.95 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.06 - 1.33 (m, 10H).
1180	A	A	467.46	1.8	
1181	A	A	459.09	2.26	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					2H), 3.74 - 3.64 (m, 3H), 3.49 - 3.30 (m, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.58 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.22 (dd, J = 21.2, 9.9 Hz, 3H).
1182	A	A	486.65	2.05	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.30 - 8.05 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.57 (m, 1 H), 3.17 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, Hz, 4H), 1.56 - 1.10 (m, 3H).
1183	A	A	416.31	3.04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 6.8 Hz,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					1H), 2.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 23.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.46 (m, 7H).
1184	A	A	416.13	2.26	1 H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.92 (d, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.93 - 1.45 (m, 7H).
1185	A	A	360.15	1.71	
1186	A	A	570.68	1.56	
1187	A	A	444.01	2.61	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.74 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 2H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.08 (ddd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 6.8 Hz,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.65 (kompleks m, J = 79.2 Hz, 8H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
1188	A	A	396.24	1.97	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.49 (ddd, J = 27.3, 9.7, 2.9 Hz, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 23.6, 2.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 6.28 (dt, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.27 (m, 2H), 2.60 - 1.58 (m, 9H).
1189	C	A	461	4.64	(400 MHz, DMSO-d6): 12.01 (b s, D2O ile değiştirilmiştir; 1H), 8.73 (d, J=2 Hz; 1H), 8.23 (d, J=2Hz; 1H), 8.10 (dd, J=13.6, 4.4Hz;

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					2H), 7.29 (bs, D2O ile değiştirilmiştir; 1 H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.35-3.19 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.88-1.70
1190			474.2	2.03	
1191			476.15	2.34	
1192			432.11	2.27	
1193	A	A	500.22	2.04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.45 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 8.36 - 8.18 (m, 2H), 5.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.29 (m,4H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.84 (m, 4H), 1.74 - 1.28 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1194	B	A	500.28	2.23	
1195			563.24	2.47	DMSO-d6 içinde ve D20 değişimi

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1196	A	A	388.43	1.84	
1197	A	A	415.18	1.96	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.98 - 1.64 (m, 6H), 1.63 - 1.52 (m, 2H).
1198			486.27	1.99	
1199			486.43	2.14	
1200			485.1	2.34	
1201			458.98	2.18	
1202			406.43	1.79	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.08 (s, 1H), 8.73 (ddd, J = 7.9, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.41 - 7.98 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 41.7, 7.0 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 14.2,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.82 - 5.63 (m, 2H), 4.71 (d, J = 73.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.36-1.55 (m, 13H).
1203			490.23	1.99	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 11.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.32 - 4.78 (m, 4H), 4.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.74 - 3.18 (m, 6H), 2.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.33 - 1.75 (m, 7H), 1.48 - 1.27 (m, 2H), 1.26 - 0.95 (m, 4H).
1204			457.06	2.04	
1205			417.16	1.77	
1206			429.58	1.94	
1207			431.5	1.94	
1208			429.5	1.85	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1209			456.42	1.88	
1210			472.47	1.75	
1211			486.42	1.88	
1212			396.44	1.94	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.59 - 8.07 (m, 4H), 7.90 - 7.36 (m, 3H), 6.25 (dt, J = 16.0, 2.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.15 (m, 2H), 2.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.19 - 1.55 (m, 6H), 1.50 - 1.10 (m, 1H).
1213			480.65	2.16	
1214			411.49	1.74	
1215			460.23	1.91	
1216			444.23	2.15	
1217			430.39	2.26	1 H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.38 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J =

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					3.8 Hz, 1H), 8.22 - 8.16 (m, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 5.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H),4.11 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
1218			406.18	1.8	
1219			406.44	1.79	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.08 (s, 1H), 8.86 - 8.63 (m, 1H), 8.39 - 7.90 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.27 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.15 (d, J = 48.2 Hz, 6H), 1.93 - 1.17 (m, 4H)

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1220			424.44	2.1	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.08 (m, 3H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.35 - 1.94 (m, 7H), 1.81 (d, J = 5.5 Hz, 5H).
1221			424.45	2.02	
1222			440.46	2.22	
1223			440.5	2.34	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 - 8.01 (m, 3H), 7.48 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.35 - 1.56 (m, 13H).
1224			461.19	2.46	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.56 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.54 (t, J =

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					5.7 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.33 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (qd, J = 17.5, 5.8 Hz, 2H), 1.78 (td, J = 28.9, 16.0 Hz, 6H), 1.18 (s, 5H).
1225			517.24	2.99	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.44 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.68 (d, J = 21.4 Hz, 4H), 1.32 - 0.95 (m, 5H), 0.84 (s, 9H).
1226			388.5	1.8	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1227			510.23	2.12	
1228			411.67	1.79	MeOD4; 8.5 (dd, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.25 (dd, 1H); 7.95 (d, 1H); 4.6 (app d, 1H), 4.25 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 3.3 (m, 4H); 2.75 (m, 2H); 2.5 (app d, 1H); 2.2 (m, 4H); 1.7 (m, 2H).
1229			416.42	2.29	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 - 8.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 7H) ve 1.19 (s, 3H) ppm
1230	A	A	443.04	2.48	1H NMR (300 MHz,

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDN A EC50 uM(Ortalama (Tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					CDCl3) d 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.26 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.9
1231	A	A	422.5	1.68	NMR 1H (MeOH-d4):8.5 (dd, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.3 (d, 1H), 2.2 (d, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.2-1.6 (m, 4H).
1232	A	A	450.5	1.8	NMR 1H (MeOH-d4): 8.2 (m, 4H), 4.5 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 2.2 (m, 4H), 1.3-1.6 (m, 4H).

Tablo 4: Şekil 7'deki Bileşiklerin IC_{50}, EC_{50}, NMR ve LCMS Verileri

Bileşik No.	**Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))**	**Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))**	**LCMS_Plus**	**LCMS_RT**	**NMR**
1300	D		334	1.8	
1301					(400 MHz, CDCl3): 9.97 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.16 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1 H), 3.45-3.35 (br. tümsek, 1H), 2.95-2.85 (br. tümsek, 1H), 2.6-2.4 (br. tümsek, 3H), 1.98-1.7 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.16 (d, J=5.6 Hz, 3H)
1302	B				(400 MHz, CDCl3) : 9.95 (br. tümsek, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.95 (s, 1 H), 8.28 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.72 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1 H), 3.6-3.4 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.1-2.05 (m, 2H), 1.52 (s, 6H)
1303	D		360	2.6	500MHz, CDCl3: 10.8(brex,1H), 9.12(d,1H), 8.75(s,1H), 8.45(d,1H), 8.35(d,1H), 7.5(dd,1H), 7.31(d,1H), 7.29(d,1H), 7.24(m,2H), 6.3(d,1H) 5.62(dt,1H), 2.9(m,2H), 2.23(dm,2H), 2.0(m,2H)
1304			360	2.6	500MHz, CDCl3: 10.8(br ex,1H), 9.12(d,1H), 8.75(s,1H), 8.45(d,1H),

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					8.35(d,1H), 7.5(dd,1H), 7.31(d,1H), 7.29(d,1H), 7.24(m,2H), 6.3(d,1H) 5.62(dt,1H), 2.9(m,2H), 2.23(dm,2H), 2.0(m,2H)
1305			342	2.3	
1306			342	2.3	500MHz MeOD-d4:8.65(d,1H), 8.42(s.1H), 7.9(d,1H), 7.24(dd,2H), 7.13(m,4H), 6.5(d,1H), 5.65(m,1H), 2.8(m,3H), 2.2(m, 1H), 2.08(m,1H)1.9(m,3H)
1307	A	A	380.2	3.52	DMSO d6 12.2 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.15 (m, 2H); 7.0 (d, 1H); 5.4 (d, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.4 (bs, 1 H); 4.1 (bs, 1H); 1.9-1.6 (m, 6H)
1308			370	2.1	500MHz : MeOD-d4: 8.9(d,1H), 8.4(s,2H), 8.3(d,1H), 7.4(m,1H), 2.1 (m,1H), 1.9(m,2H), 1.8(m,2H), 1.75(m,2H), 1.3(m,6H)
1309			326	2.1	
1310			327	0.4	500MHz, MeOD-d4: 8.75(dd,1H), 8.42(s, 1H), 8.39(dd,1H), 8.25(d,1H),7.69(d,2H), 7.35(dd,1H), 7.2(d,2H), 4.36(m, 1H), 3.40(t,1H), 3.2(m, 1H),2.3(m,5H), 2.00(qin, 1H), 1.7(m,4H)
1311			328.3	2	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1312	A	A	328.3	2	
1313	D		330.1	2.25	(300 MHz, CDCl3) 10.68 (br s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.89-1.31 (m, 7H)
1314	D		362	2.3	
1315	B		360.2	3.05	(CDCl3, 300 MHz) 8.76 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.89-1.23 (m, 8H)
1316	D				(400 M Hz, CDCl3) : 9.16 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 9.07 (d , J = 2.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.4 Hz, D2O eklenmesi s'ye değiştirilmiştir, 1H), 8.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.28 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 1.05-1.00 (q, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H).
1317	B				(400 MHz, CDCl3) : 8.98 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (br. s, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.42 (d, J= 6.4 Hz, D2O eklenmesi s'ye değiştirilmiştir, 1H), 4.20 -4.15 (m, 1H), 2.25 (b r. d, J=11.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (br. d, J=12.4 Hz, 2H), 1.78-1.75 (m, J=13.2 Hz, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 3H).

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1318	A	A	312.1	1.96	H NMR (300 MHz, CDCl3) 10.72 (s, 1 H), 8.85 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.23 - 4.13 (m, 1 H),, 2.22 - 2.18 (m, 2 H), 1.91-1.26 (m, 8 H)
1319	B		327.1	1.5	H NMR (300 MHz, d4 metanol) 8.24 (d, 1H), 7.99 (s, 1H),I 7.92 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.15 (m, 2 H), 1.91-1.26 (m, 8 H)
1320	D		360.2	2.3	
1321	D		360.2	2.3	
1322	D		374.2	2.4	
1323	D		362.2	1.5	
1324	D		328.2	2.07	H NMR (300 MHz, CDCl3) 10.84 (s, 1 H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.29 - 8.14 (m, 3 H), 6.13 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 2.15 -1.48 (m, 10 H)
1325	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 12.35 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, D2O eklenmesi s'ye değiştirilmiştir, 1 H), 8.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.84 (br. d, J=6.4 Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1 H),

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					4.64 (altılı, J=8.0 Hz, D2O eklenmesi q'ya değiştirilmiştir, quintet, J=8.0 Hz, 1 H), 2.49-2.19 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H).
1326	B				(400 MHz, DMSO - d6) : 12.31 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.75 (br. d, J=2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, D2O ile değiştirilmiştir, 1H),4.47-4.40 (m, 1H), 2.06-2.0 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 6H).
1327	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 12.87 (d, J=2.4 Hz, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4 Hz, D2O eklenmesi s'ye değiştirilmiştir, 1H), 6.70 (s,1H), 4.90 (br. s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 4H).
1328	A	A			(400 MHz, DMSO-d6) : 12.49 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 10.1 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.72 (br. s, 1H), 8.29 (br. s, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 4.70-4.50 (m, 1H), 3.94 (br. s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.19-2.00 (m, 6H).

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1329	D		361.2	1.4	
1330	D		361.2	1.4	
1331	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 12.30 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H),2.79-2.73 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H).
1332	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 13.11 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 9.22 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 2H), 8.07 (s, 1H), 4.20-4.17 (m,1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 7H), 1.70-1.59 (m, 4H).
1333	D		342	0.25	(d4-metanol, 300 MHz) 8.88 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 3.89 (dd, 2H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.02 (dd, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.02 (br dd, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.59 (m, 1H)
1334	D		377.1	3.863	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O) : 8.64 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.10-3.0 (m, 1H), 2.10 (br. d, J=10 Hz, 4H), 1.66-1.42 (m, 4H).

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1335	D		406.1	3.217	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.39 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.60 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 2.25 (d, J=13.2 Hz, 2H),1.95 (br. t, J=11.6 Hz, 2H), 1.59-1.40 (m, 6H).
1336	D		396.1	5.16	(400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J=6.8 Hz, D2O ile değiştirilmiştir,1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 1.95 (br. s, 2H), 1.81 (br. s, 2H), 1.68(br. d, J=11.2 Hz, 2H), 1.54-1.42 (m, 4H).
1337	A	A	411.2	1.166	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O) : 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.27-4.20 (br.s, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 8H).
1338	D		376.2	2.13	NMR 1H DMSO-d6: 12.6 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.4 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 4.8 (bs, 1H), 3.7 (s, 2H), 1.1-1.6 (m, 10H).
1339	D		386.25	2.85	NMR 1H DMSO-d6: 12.7 (s, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.4 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 5.5 (bs, 1H), 4.1 (m, 1H), 1.0-2.3 (m, 14H).
1340	A	A	400.3	3.22	
1341	B		355.4	3.1	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1342	A	A	428.2	2.84	(d4-metanol, 300 MHz) 8.83 (d, 1H), 8.44 ve 8.29 (2s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.84-2.64 (m, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.44 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.36 (m, 1H)
1343	D		375.3	1.39	
1344	A	A	413.3	2.9	
1345	A	A	361.2	1.5	
1346	D		361.2	0.7	
1347	B		358.1	2.1	
1348	D		313.2	2.15	
1349	D		313.2	2	
1350	D		313.2	2.08	
1351	B		327.2	2.15	
1352	D		327.2	2.15	
1353	A	A	327.2	2.19	
1354	B	B	342.2	1.6	
1355	D		313.6	1.04	
1356	B		375.15	1.61	
1357	A		347	1.3	
1358	A	A	363.3	1.3	
1359	B		347.3	1.3	

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1360	D		367.3	1.4	
1361	A		369.5	1.53	
1362	C	C	361.3	2.1	
1363	A	A	481.37	3.56	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 5H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 13.1, 30.3 Hz, 2H), 3.78 - 3.54 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H) ve 2.09 (m, 1H) ppm
1364	A	C	348.11	3.46	
1365	A	A	362.33	3.29	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.13 (qn, J = 1.5 Hz, H), 1.37 - 1.33 (m, 2H) ve 1.17 - 1.11 (m, 2H) ppm
1366	A	A	362.15	3.6	Metanol d4 8.7 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 7.65 (m, 1H);4.2 (m, 2H); 2.0-1.6 (m, 6H)
1367	A	A			1HNMR (400MHz, DMSO-d6): 12.30 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 9.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.26(d, J=2.4Hz, 1H), 8.22(d, J=4Hz, 1H), 8.17 (s,1H), 7.32(s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 3.32 (s,1H), 1 .77-1.61(m,8H), 1.30-1.28 (m,2H)

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1368	A	A			1HNMR (400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.74 (d, J=2.4Hz, 1 H), 8.29(d, J=2.4Hz, 1H), 8 .17(d, J=4Hz, 1H), 8.10(d, J=2Hz, 1H), 6.74(s,1H, kısmen D2O ile değiştirilmiştir), 4.60 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 2.25(br s,2H), 2.12(br s, 5H), 1.
1369	A	A			1HNMR (400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17(d, J=4.4Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 4.3(s,1 H), 2.20-1.75(m,13H), 1.55(d, J=12.8Hz,2H)
1370	A	A	360.42	3.78	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 2.50 (t, J = 1.8 Hz, H), 2.36 (dd, J = 12.2, 17.4 Hz, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H) ve -0.00 (s, H) ppm
1371	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.32(s, 1H), 8.78(br s, 1H), 8.28(br s, 1H), 8.17(br s ,1H), 8.13(d, J=3.6Hz, 1H), 7.40(d, J=8Hz, D2O ile değiştirilmiştir,1H), 4.85(br s, 1H), 2.31-2.25(m,1H), 1.87-1.82(m,1H), 1.68(br s,2H),1.47(br s,1H), 1.29-

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					1.16(m,5H) , 0.89-0.81(m,1H).
1372	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, 1H), 8.77(d, J=2Hz,1 H), 8.27(d,J=2.4Hz,1H),8. 18(d, J=2Hz,1H), 8.13(d, J=4Hz,1H),7.65(d, J=8.4Hz, 1H),4.85-4.77(m,1H), 2.64-2. 60(m, 1H),2.36-2.34(m,1H), 2.22-2.19(m,1H),1.97(brs, 1H),1.85-1.84(m,1H),1.72-0. 83 (m, 13H)
1373	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.51 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.69 (s,1H), 8.32(d , J=2Hz,1 H), 8.29(d, J=3.6Hz,1 H), 8.23(s, 1H), 6.96(s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.47 (d, J=12.8Hz,2H), 1.75-1.74(m,2H), 1.51(brs,5H), 1.35-1.33(m ,1H).
1374	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, 1H), 8.77(d, J=2Hz, 1H), 8.27(d, J=2.4Hz, 1H) , 8.18(d, J=3.2Hz, 1H), 8.13(d, J=4Hz, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 1H), 4.83-4.79(m,1H), 2.64-2.19(m,3H), 1.97(br s, 1H), 1.85-1.83(m,1H), 1.72(dd,J1=11.6,6.4Hz,1H),1.28 (s,9H),1.1(d, J=7,3H)
1375	B	C	360.4	3.82	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1 H), 8.21 (d, J =

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					3.2 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 4H), 2.24 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 11.6 Hz, 2H) ve -0.00 (s, H) ppm
1376	C	C			(400MHz, DMSO-d6): 12.32 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29-8.11 (m, 3H), 6.64 (s, D2O ile değiştirilmiştir, 1H), 2.25 -2.14 (m, 9H), 1.80-1.70 (m , 6H).
1377	C	C			(400MHz, DMSO-d6):12.35 (br s, 1 H), 8.71(d,J=2.4Hz,1H).8.29(d,J=2.4Hz.1H), 8.19-8.17(m,2H), 6.79(d,J=9.6Hz, kısmen D2O ile değiştirilmiştir, 1H),5.01-4.99(m, 1H),1.82-1.79(m,3H), 1.66-1.27(m,6H), 0.88(s,9H).
1378	A	A			400MHz, DMSO-d6): 12.32(s, 1H),,8.74(d,J=2Hz,1H),8.28(d,J=2Hz,1H), 8.18(d ,J=2.8Hz, 1H), 8.11 (d,J=3.6Hz, 1H),7.46(d,J=8.8Hz, 1H),4.19-4.16(m,1H), 1.99-1.91 (m,2H), 1.78-1.48(m,5H), 1.15-1.07(m,2H), 0.91(d,J=6.8Hz,3H), 0.88(d,J=7.2Hz,3H) ,0.71(d,J=6.8Hz,3H).
1379	A	A	358.3	2.91	(400MHz, DMSO-d6): 12.33 (br s,1H), 8.76 (d, J=2Hz,1H), 8.28 (d,J=2Hz,1H), 8.18 (d, J=2Hz,1H), 8.14 (d, J=3.6Hz,1H), 7.6 (d, J=5.6Hz,1H) 4.37-4.36 (br m, 1H),

Bileşik No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (Tümü: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA (Tümü: EC50: uM)(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					3.16 (d, J=5.6Hz,1H), 2.69 (br s, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.99 (t, J=12, 1H), 1.6-1.2(m, 8H)
1380	A	C	403.34	3.1	
1381	A	C	388.37	4.04	
1382	A	A	388.37	4.02	
1383		A	371.34	3.99	
1384		C	388.37	4.26	
1385	A	A	388.37	4.26	
1386	C	C	401.23	3.89	
1387			424.54	3.53	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.32 - 8.09 (m, J = 19.6, 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.59 (m, 2H), 4.57 - 4.33 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 - 2.77 (m, 4H), 2.29 - 2.11 (m, J = 14.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.66 (m, J = 23.9, 12.0, 5.7 Hz, 1H).

Tablo 5: Şekil 8'deki Bileşiklerin IC_{50}, EC_{50}, NMR ve LCMS Verileri

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1400	B		361.44	3.7	1H NMR (DMSO-d6): 1.53 (3H, m), 1.81 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.58 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.36 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.84 (1H, s), 12.52 (1H, s)
1401	B		361.44	3.59	1H NMR (DMSO-d6): 1.34 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.24 (3H, m), 3.54 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.23 (1H, m),

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					8.30 (2H, d), 8.60 (1H, d), 8.70 (1H, s), 12.45 (1H, s)
1402	D		361.44	3.57	1H NMR (DMSO-d6): 1.41 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.83 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.44 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.71 (1H, s), 12.43 (1H, s)
1403	B		347.4	3.67	1H NMR (DMSO-d6): 1.94 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.14 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.71 (2H, m),

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					3.83 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.30 (4H, m), 8.69 (1H, s), 8.91 (1H, s), 12.58 (1H, s)
1404			347.4	3.54	1H NMR (DMSO-d6): 1.77 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.60 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.31 (2H, m), 8.71 (3H, m), 12.53 (1H, s)
1405	D		394.45	5.28	1H NMR (DMSO-d6): 2.04 (4H, m), 2.84 (2H, m), 3.33 (1H, s), 5.61 (1H, m),

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					7.18 (3H, m), 7.27 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.21 (1H, t), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.68 (1H, s), 12.34 (1H, s)
1406			333	3.54	1H NMR (CD3OD): 2.40-2.50 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.50 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, s)
1407			347	3.5	1H NMR (DMSO-d6): 1.80-1.90 (2H, m), 2.1-

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					2.2 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.30-8.35 (2H, m), 8.40-8.50 (1H, s), 8.60-8.70 (1H, s), 8.75-8.80 (1H, m), 12.0 (1H, s)
1408	A		347.47	3.68	1H NMR (DMSO-d6): 1.66 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.46 (1H, m), 7.57 (1H, d), 8.31 (3H, m),

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					8.66 (3H, m), 12.47 (1H, s)
1409	D		348.44	4.42	1H NMR (DMSO-d6): 1.67 (2H, m), 1.96 (2H, d), 3.49 (2H, t), 3.96 (2H, d), 4.30 (1H, m), 7.62 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.72 (1H, s), 12.36 (1H, s)
1410	A		360.46	5.39	1H NMR (DMSO-d6): 1.17 (5H, m), 1.70 (6H, m), 2.67 (2H, d), 8.27 (1H, s), 8.42 (2H, s), 8.72 (1H, s), 12.57 (1H, s)
1411			374.5	5.47	1H NMR

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(DMSO-d6): 1.15 (8H, m), 1.28 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.84 (2H, m), 4.23 (1H, m), 7.43 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.73 (1H, s), 12.32 (1H, s)
1412	A		346.43	5.25	1H NMR (DMSO-d6): 0.85 (1H, m), 1.48 (4H, m), 1.68 (1H, d), 1.81 (2H, m), 2.04 (2H, m), 4.03 (1H, m), 7.49 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.73 (1H, s), 12.21 (1H, s)

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1413			362	4.5	(d6-DMSO, 400MHz) 1.23 - 1.33 (2H, m), 1.72 (2H, d), 1.99 - 2.04 (1H, m), 3.27 (2H, t), 3.41 (2H, t), 3.85 - 3.89 (2H, m), 7.80 (1H, t), 8.14 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.74 (1H, d), 12.35 (1H, brs)
1414			375	3.95	(d6-DMSO, 400MHz) 1.14 - 1.24 (2H, m), 1.75 - 1.80 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.75 (2H, d), 3.40 (2H, t), 7.80 (1H, t), 8.13 (1H, d),

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					8.20 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.73 (1H, d), 12.35 (1H, s)
1415	D		348	3.27	(d6-DMSO, 400MHz) 1.66 - 1.74 (1H, m), 1.99 - 2.08 (1 H, m), 2.67 - 2.74 (1H, m), 3.49 - 3.51 (2H, m), 3.58 - 3.67 (2H, m), 3.73 (1H, t), 3.79 - 3.84 (1H, m), 7.88 (1H, t), 8.16 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.74 (1H, d), 12.36 (1H, brs)
1416	B		347.47	3.54	1H NMR (CDCl3 / MeOD): 0.83

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					(2H, m), 1.94 (1H, m), 2.32 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.87 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.68 (1H, s)
1417	D		333.51	5	1H NMR (DMSO-d6): 2.15 (1H, m), 2.30 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.58 (1H, m), 4.77 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.29 (3H, m), 8.81 (1H, s), 8.94 (2H, br s), 12.45 (1H, s)

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP (IC50: IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1418	D		333.4	5	1H NMR (DMSO-d6): 2.17 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.34 (3H, m), 3.58 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.27 (3H, m), 8.68 (1H, s), 8.81 (2H, br s), 12.45 (1H, s)
1419	B		403.48	3.18	1H NMR (DMSO-d6): 0.82 (2H, m), 1.11 (1H, m), 1.22 (1H, m), 1.85 (2H, t), 1.98 (3H, s), 2.07 (1H, br s), 3.00 (1H, t), 3.51 (1H, s), 3.83 (1H, m), 4.40 (1H, d), 8.40 (1H,

No.	Hücre Grip, MDCK koruması, ATP IC50: uM)(Ortalama (Tümü))	Hücre İnfluenza HA(-) 30 saat A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Ortalama (tümü))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
					s), 8.44 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.20 (1H, br s), 12.91 (1H, s)

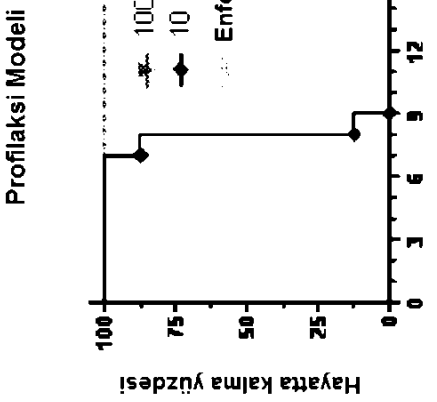
İn Vivo Analiz

Etkinlik çalışmalar için Balb/c fareleri (4-5 haftalık), genel anestezi (Ketamin/Ksilazin) altında intranazal damlatma (25 µl/nostril) ile 50 µl'lik toplam hacimde $5x10^3$ $TCID_{50}$ ile yüklenmiştir. Etkilenmeyen kontroller, doku kültür ortamı (DMEM, 50 µl toplam hacim) ile yüklenmiştir. Profilaksi çalışması için (Şekil 1), Bileşiğin **517** ilk dozu (100 mg/kg) veya yalnızca araç (%0.5 Metilselüloz/%0.5 Tween 80), oral gavaj (10 mL/kg) ile enfeksiyondan 2 saat önce uygulanmıştır ve 5 gün boyunca günde iki kere olacak şekilde devam ettirilmiştir. Tedavi çalışması için (Şekil 2), Bileşik **588** (200 mg/kg) veya yalnızca araç (%0.5 Metilselüloz/%0.5 Tween 80), enfeksiyondan 24 saat sonra oral gavaj ile uygulanmıştır ve 10 gün boyunca günde iki sefer olacak şekilde devam ettirilmiştir. Hayvanlar, 21 gün boyunca hayatta kalma ve Kaplan Meier grafikleri açısından incelenmiştir. Şekiller 1 ve 2'de gösterildiği üzere Bileşik **514** ve Bileşik **588** araç uygulanan kontrollere göre istatistiksel olarak daha yüksek bir tam hayatta kalma oranı sağlamıştır ($P<0.0001$).

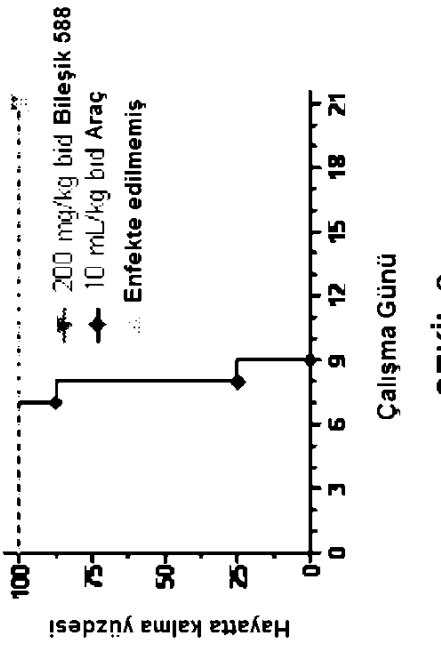
Tablo 6. İnfluenza Terapötik Fare Modeli (30 mg/kg BID X 10 gün ile enfeksiyondan 48 saat sonra dozlama)

Bileşikler	Hayatta Kalma Yüzdesi	Kilo Kaybı Yüzdesi (Gün 8)
895	100	12.8
936	100	20.9
933	100	28.0
706	75	27.0
967	75	30.9
866	62.5	29.5
968	37.5	32.7

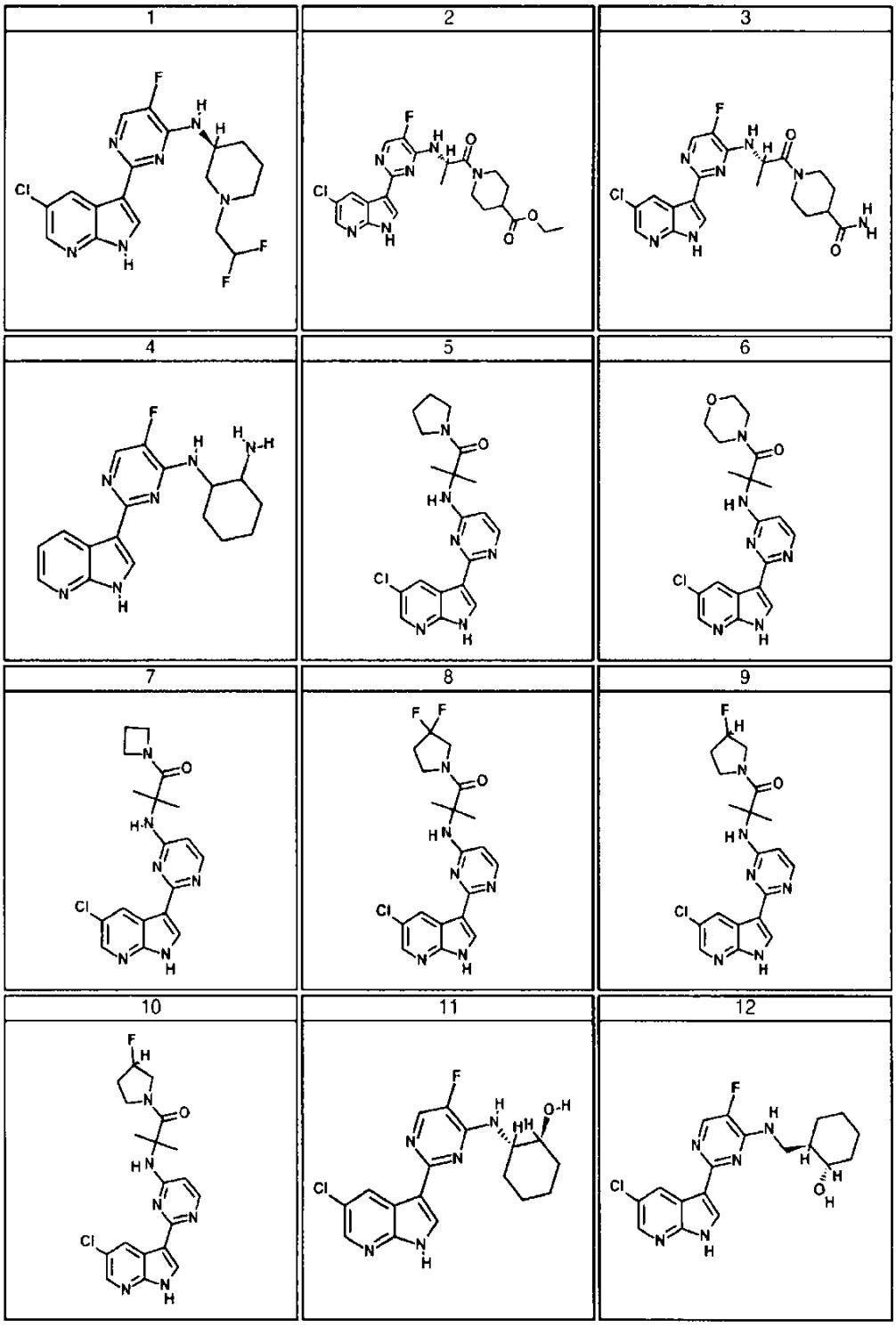
Burada kullanıldığı üzere tüm kısaltmalar, semboller ve kurallar, modern bilim literatüründe kullanılanlar ile uyumludur. Bakınız örneğin Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors,* 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997.



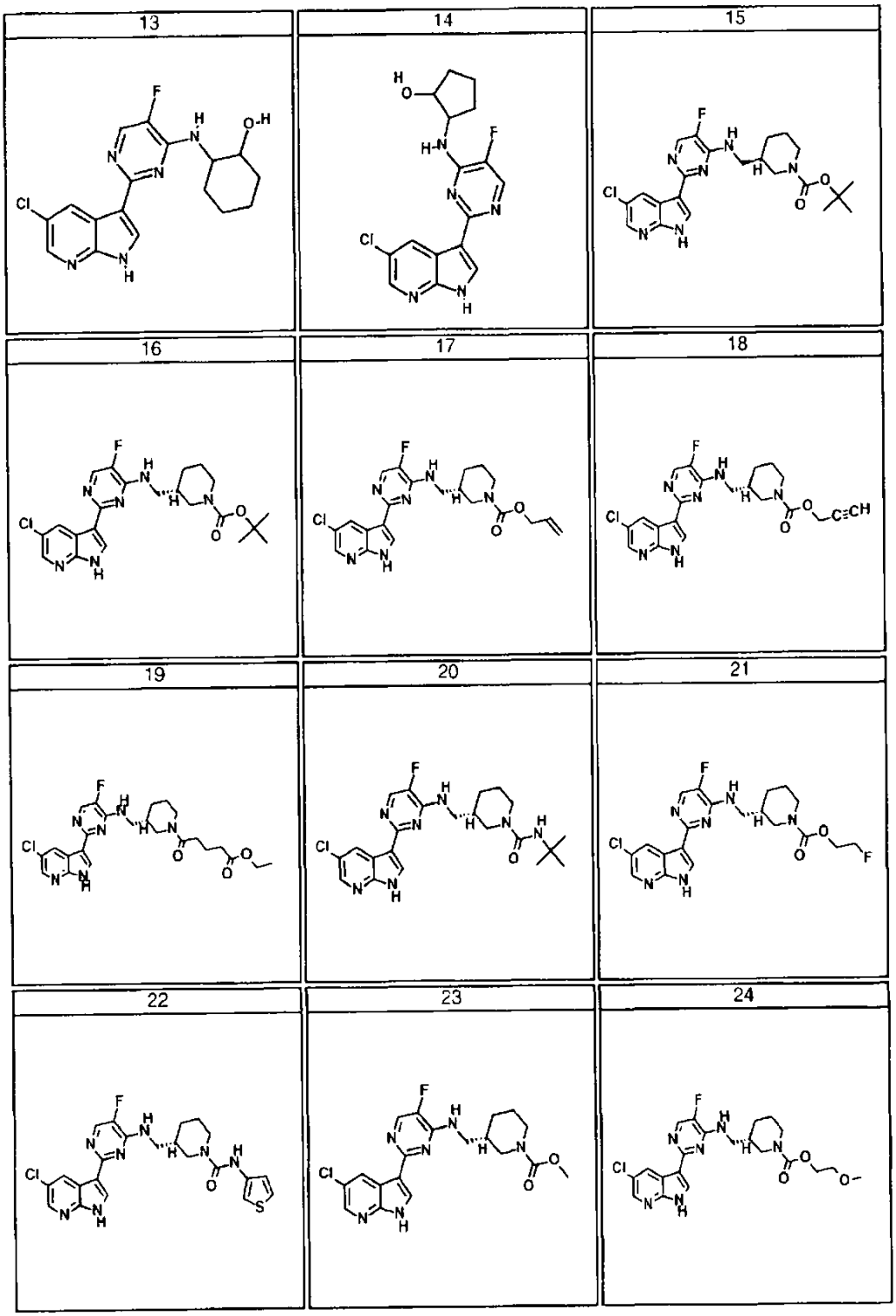
ŞEKİL 1



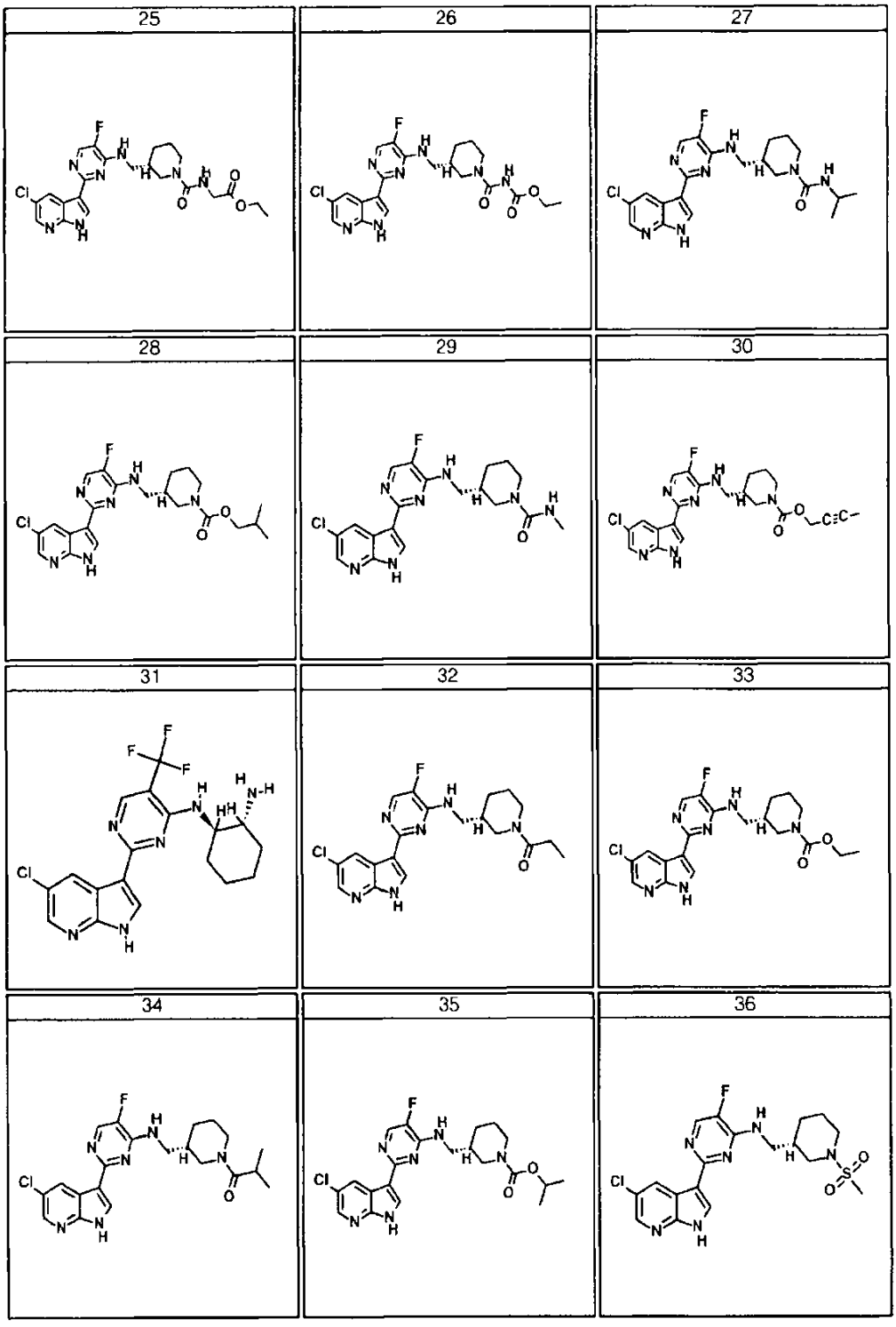
ŞEKİL 2



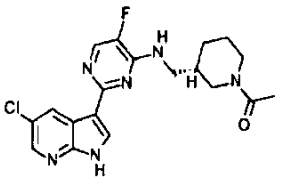
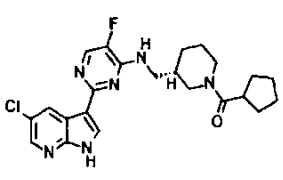
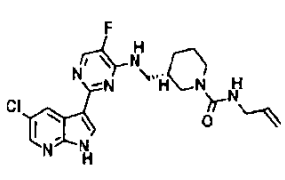
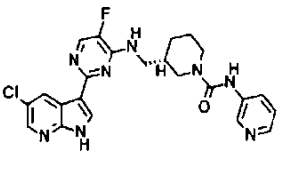
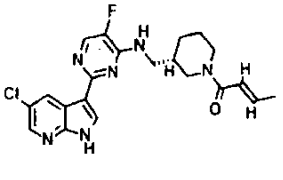
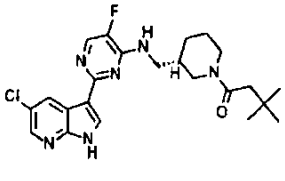
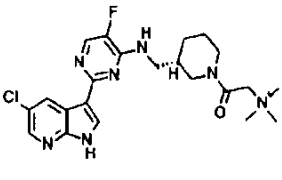
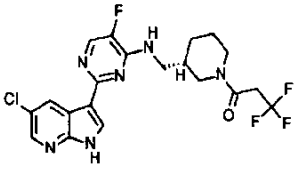
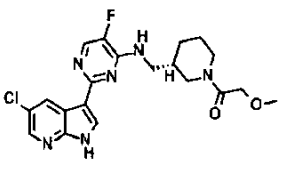
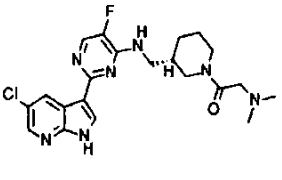
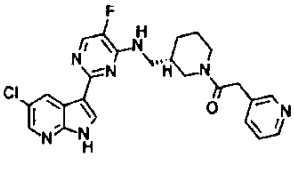
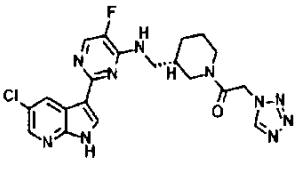
ŞEKİL 3



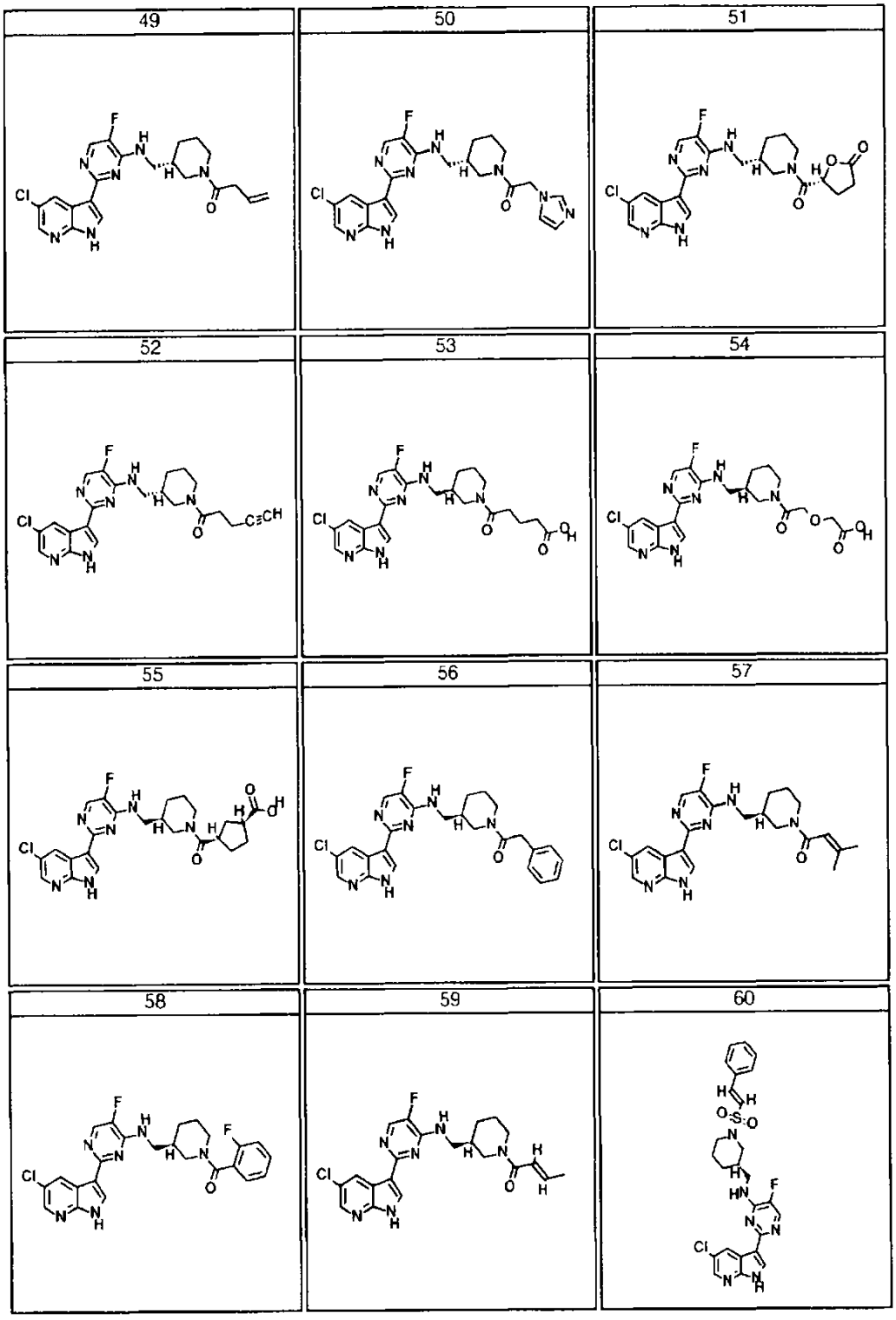
ŞEKİL 3



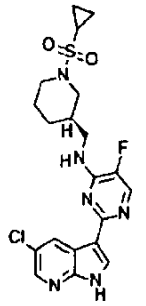
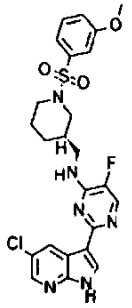
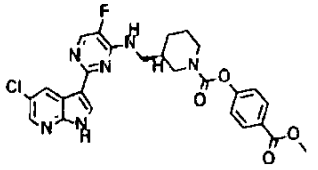
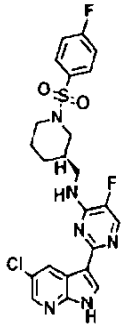
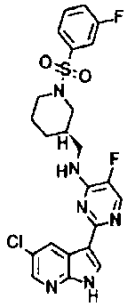
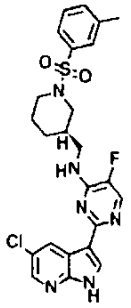
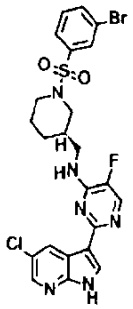
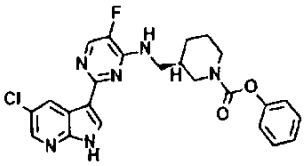
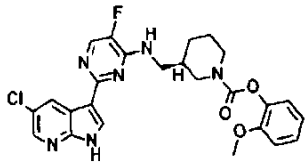
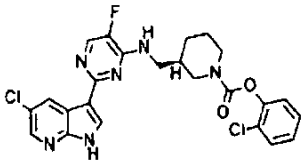
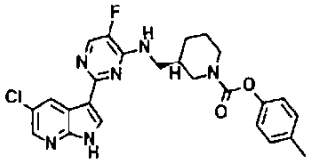
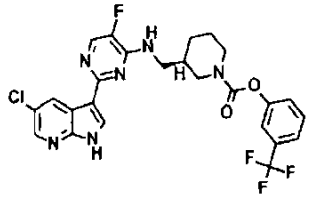
ŞEKİL 3

37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

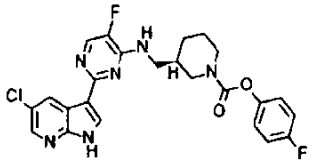
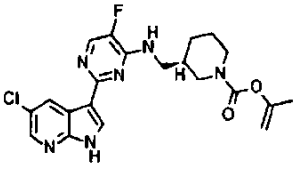
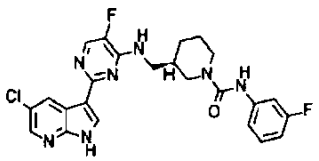
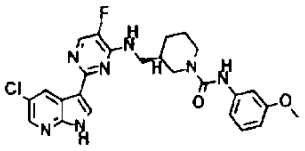
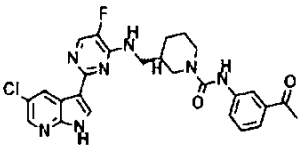
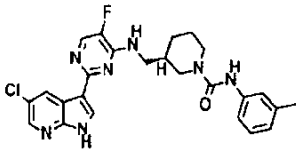
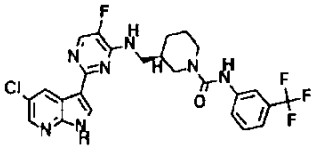
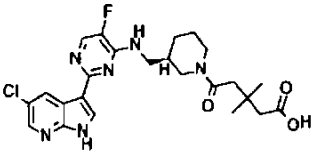
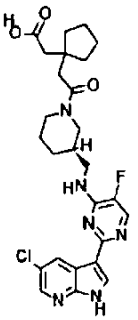
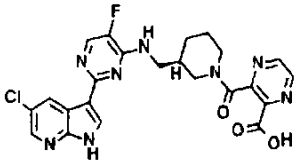
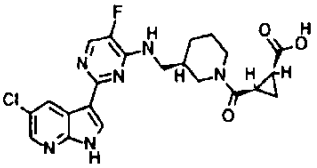
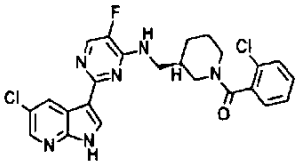
ŞEKİL 3



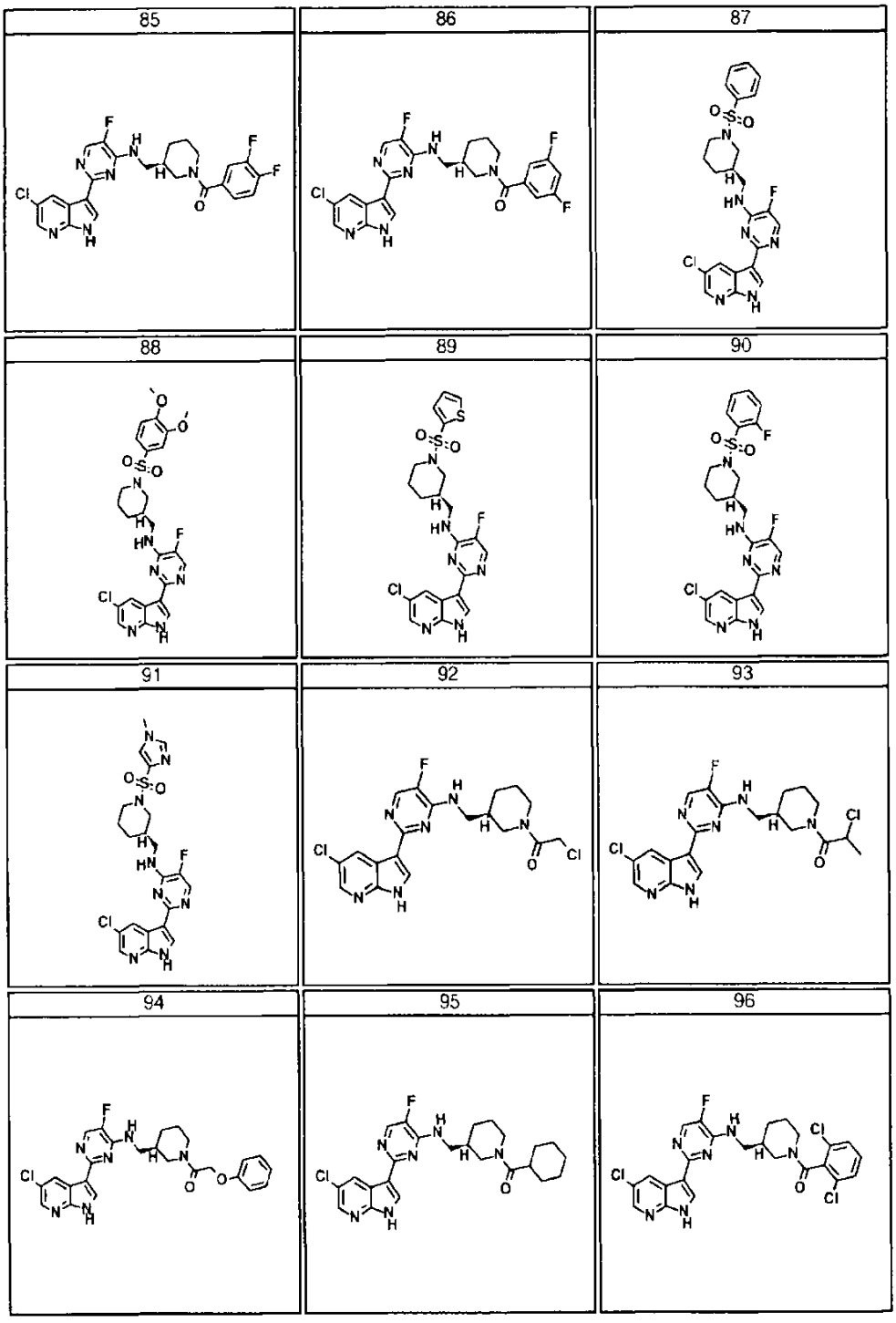
ŞEKİL 3

61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		

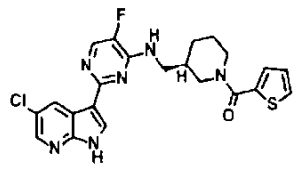
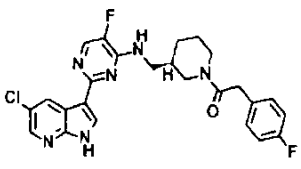
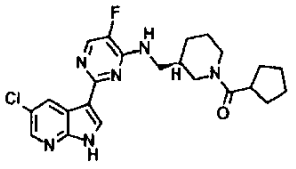
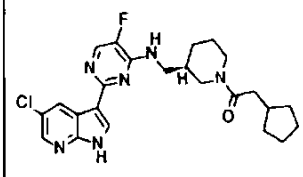
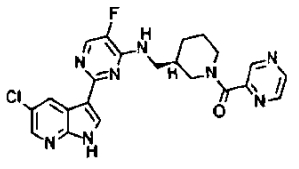
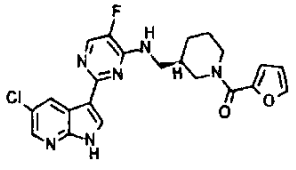
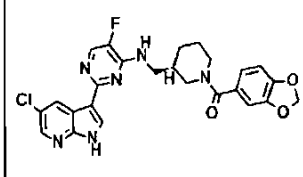
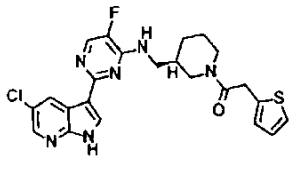
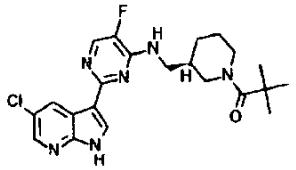
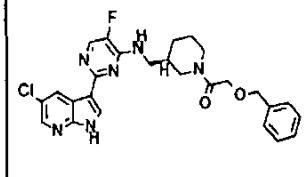
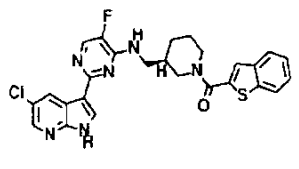
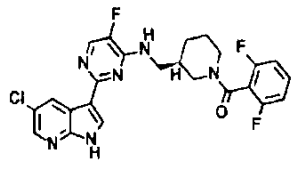
ŞEKİL 3

73	74	75
		
76	**77**	**78**
		
79	**80**	**81**
		
82	**83**	**84**
		

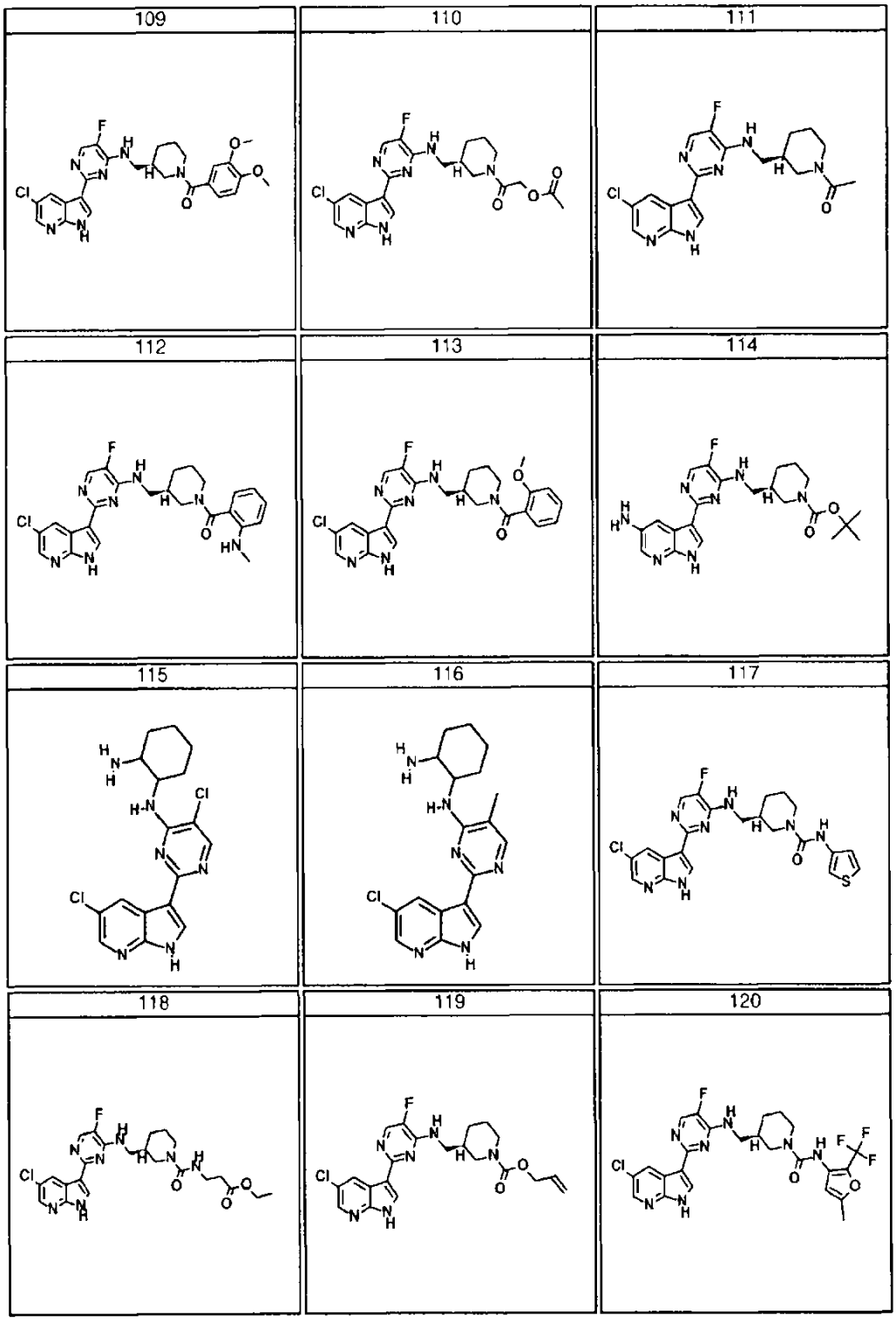
ŞEKİL 3



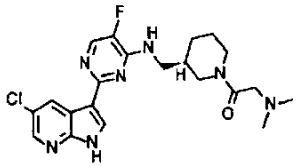
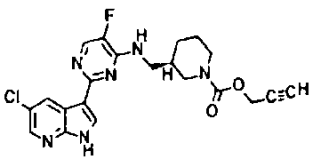
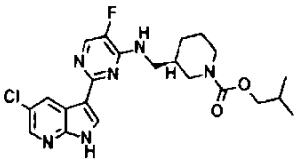
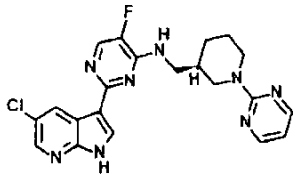
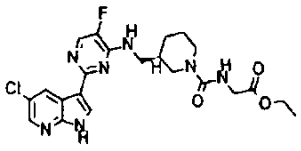
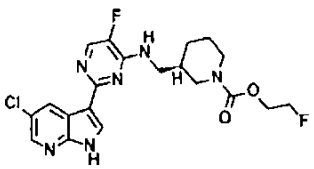
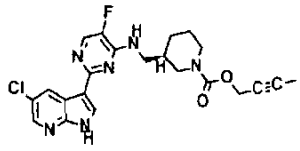
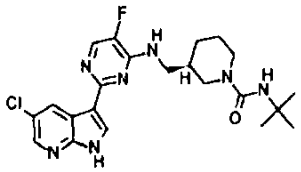
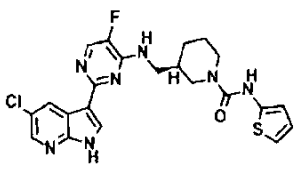
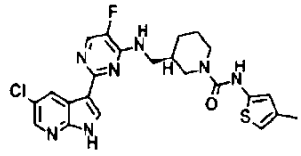
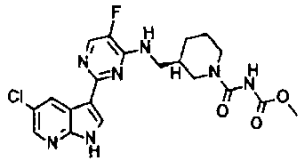
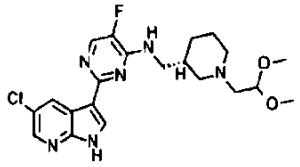
ŞEKİL 3

97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

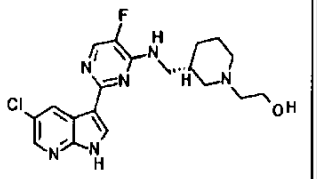
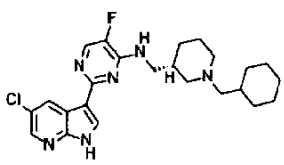
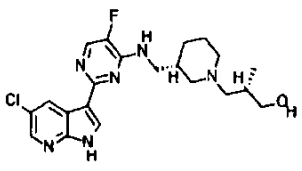
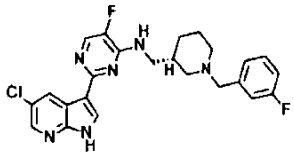
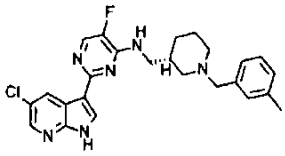
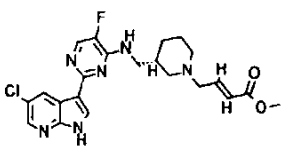
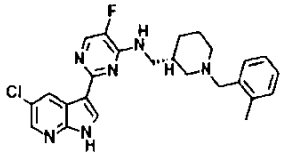
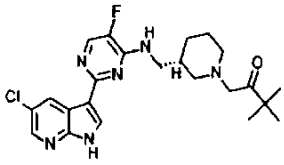
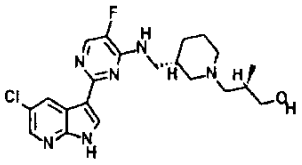
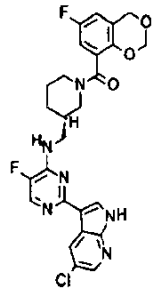
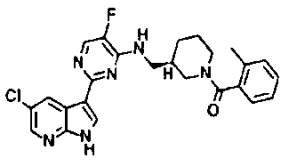
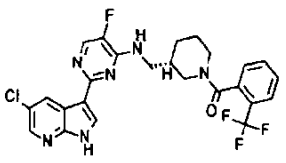
ŞEKİL 3



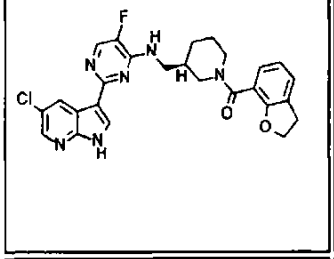
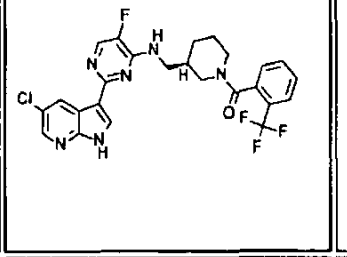
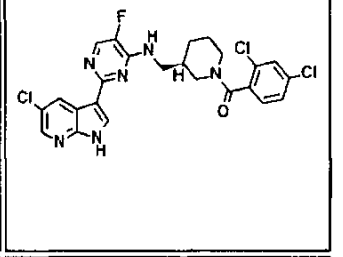
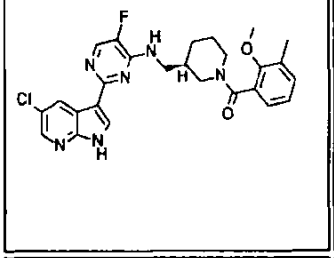
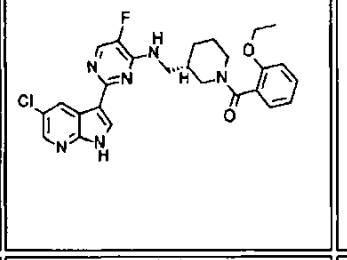
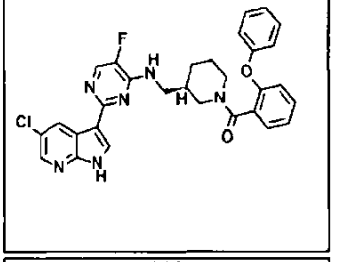
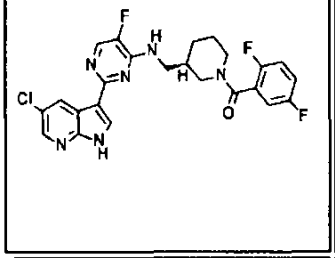
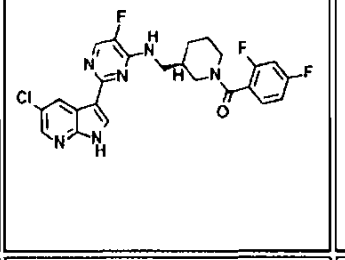
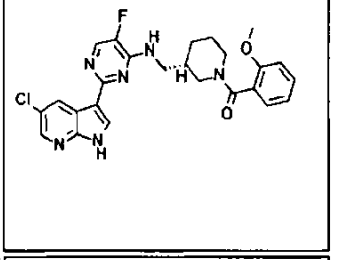
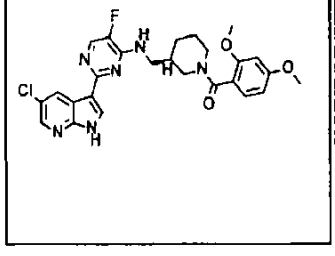
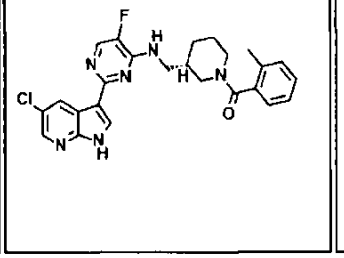
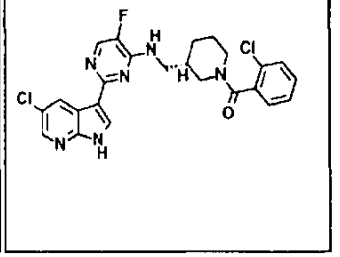
ŞEKİL 3

121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

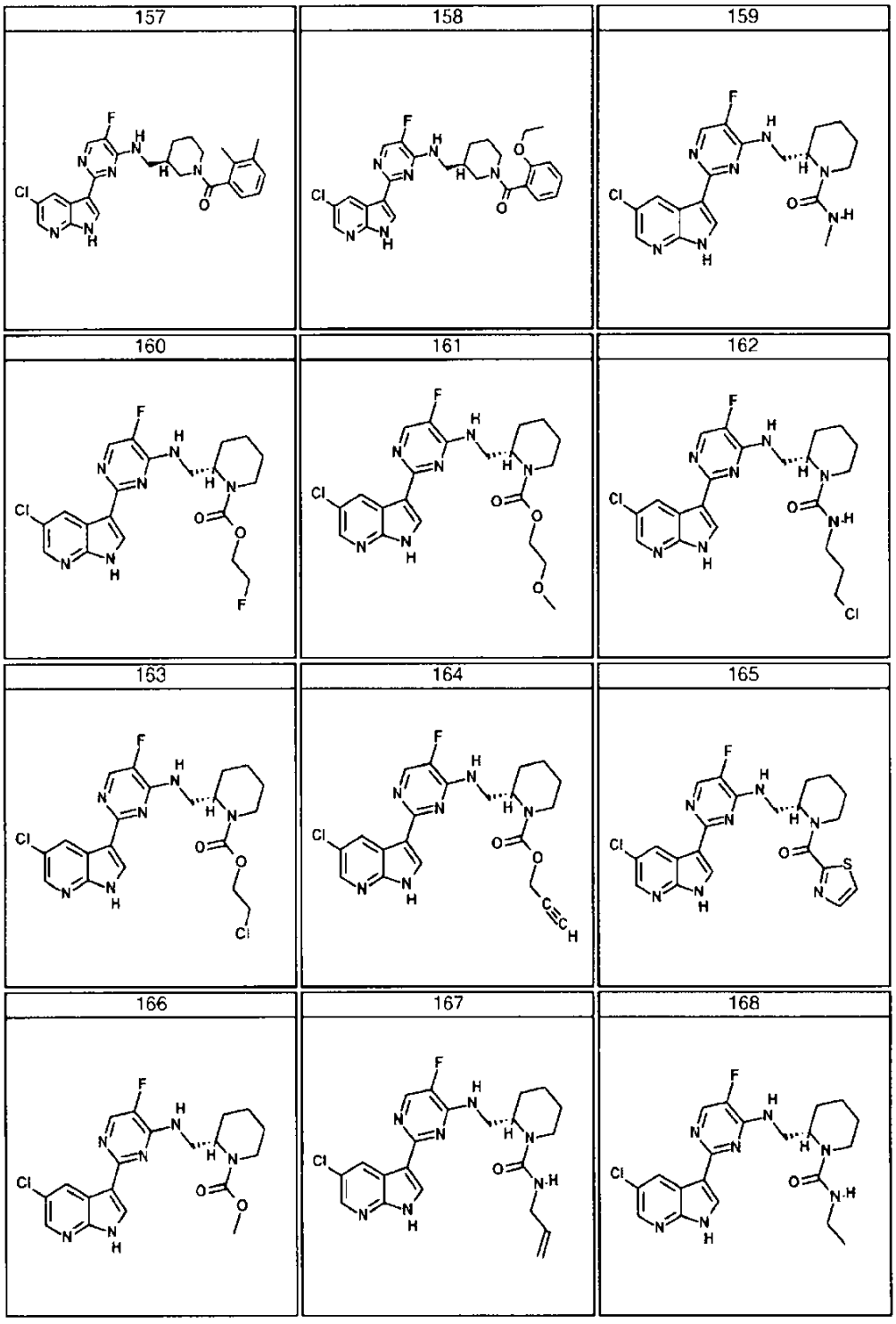
ŞEKİL 3

133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		

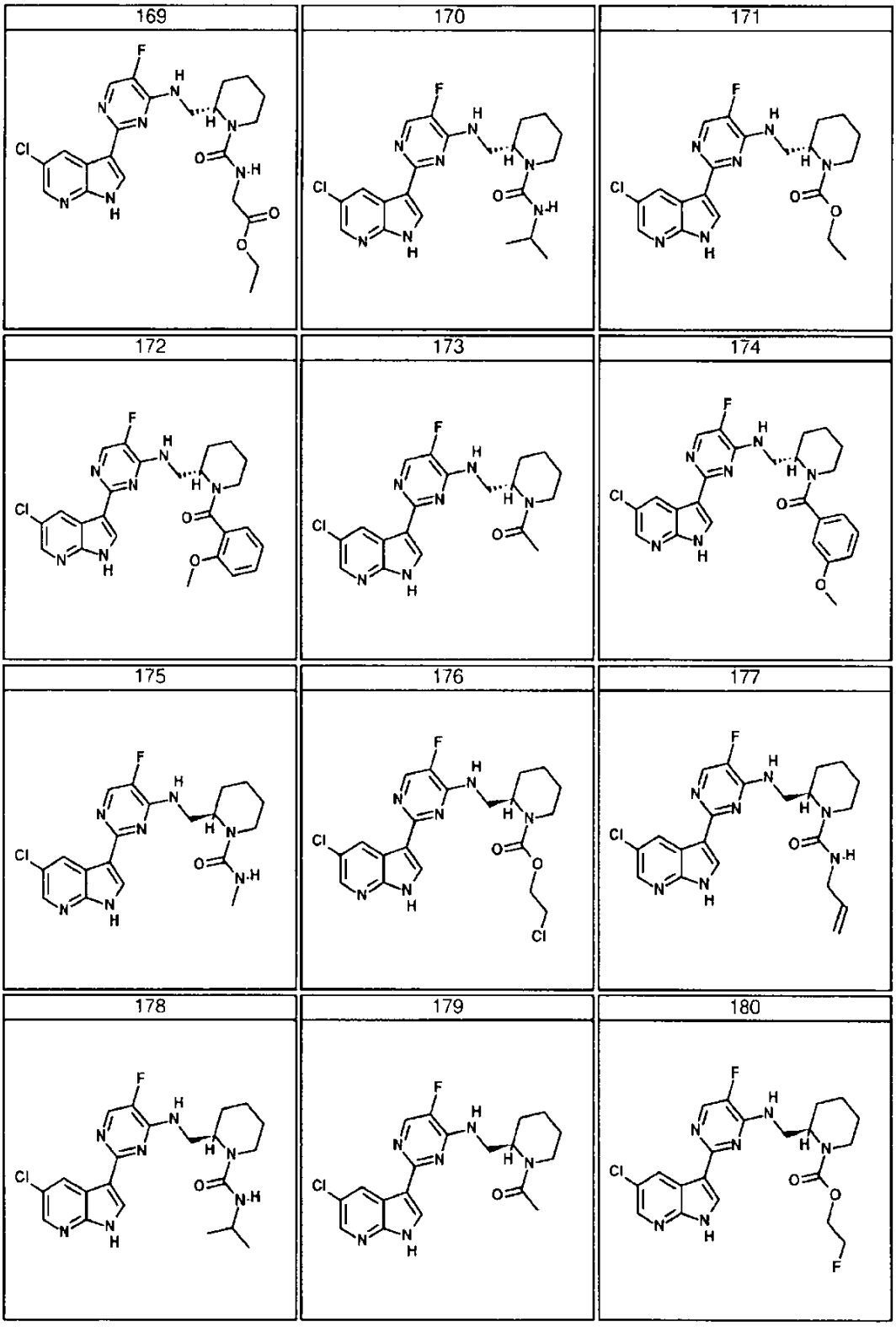
ŞEKİL 3

145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		

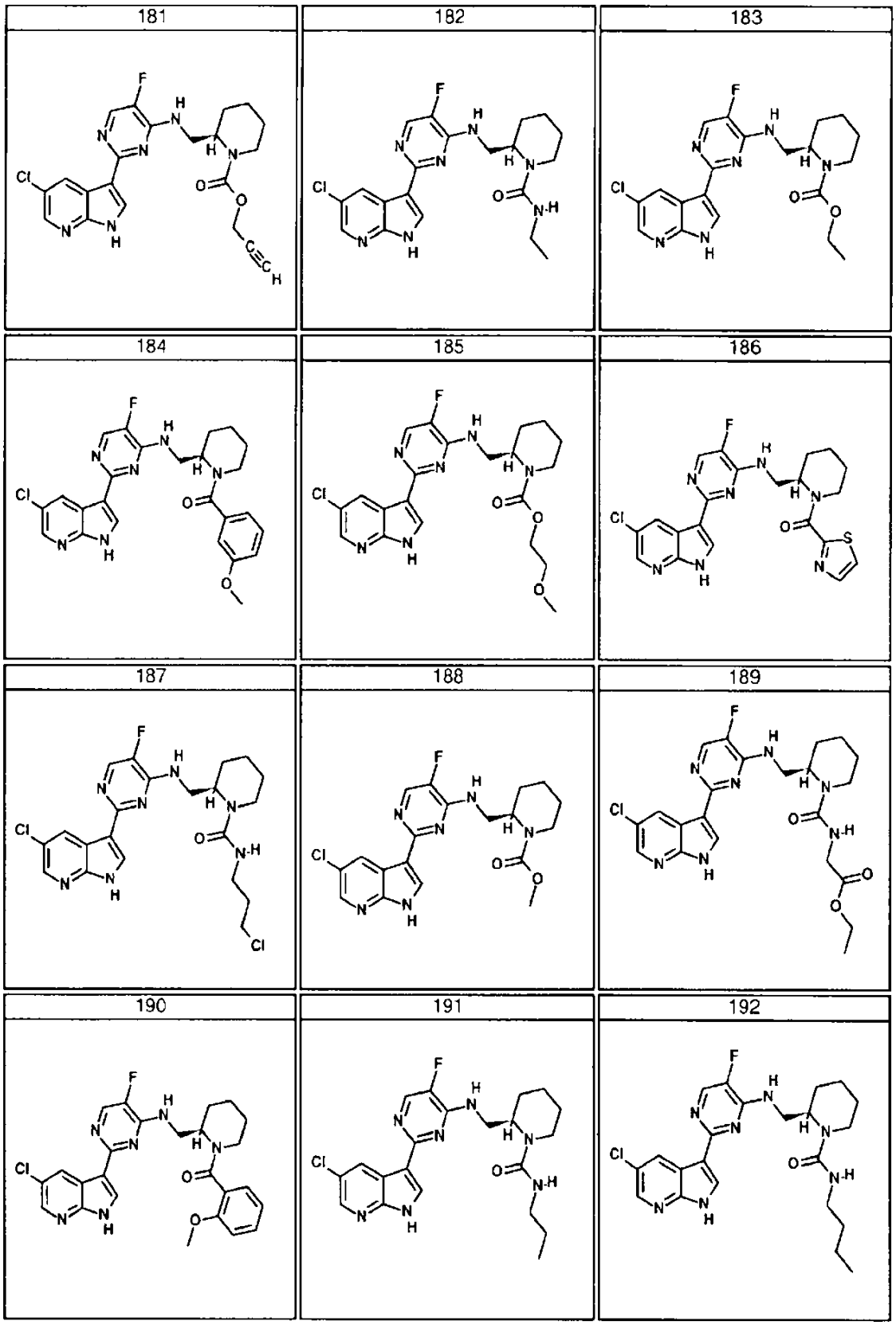
ŞEKİL 3



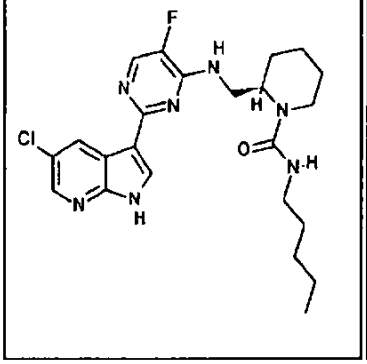
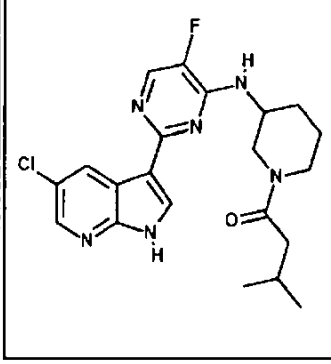
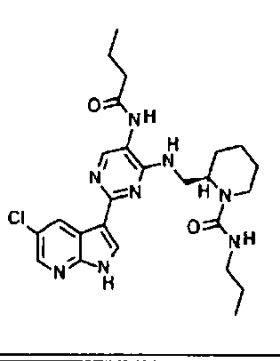
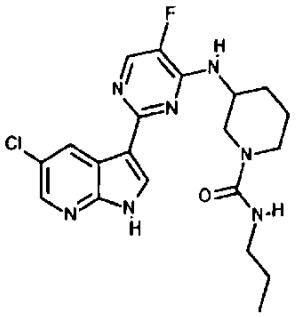
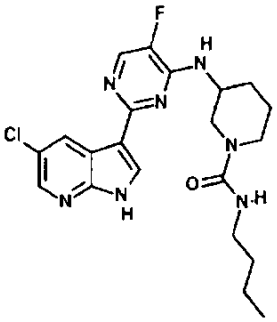
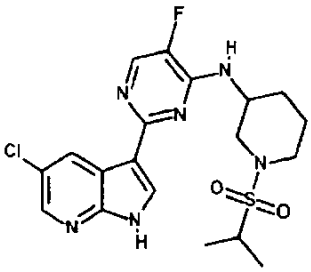
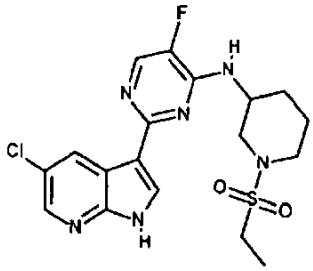
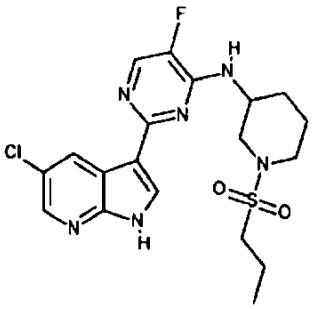
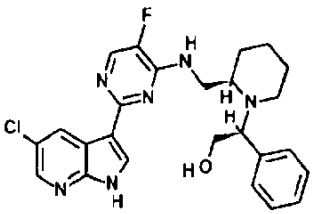
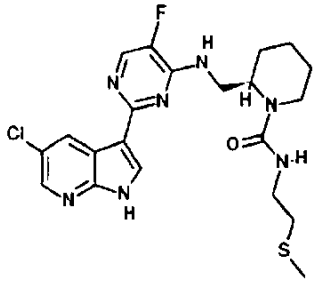
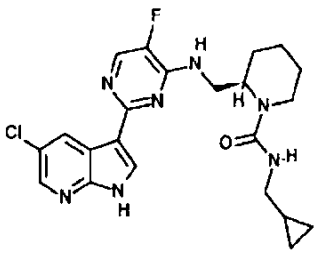
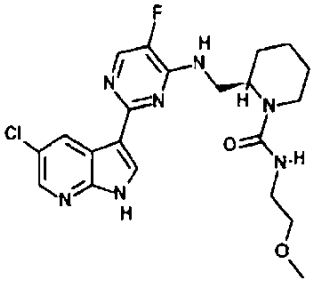
ŞEKİL 3



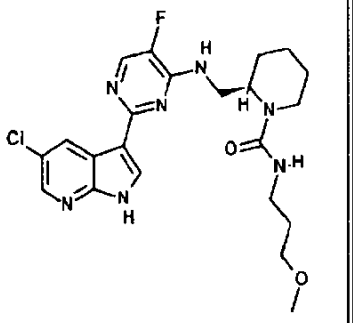
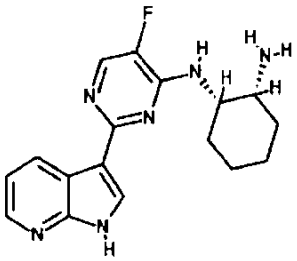
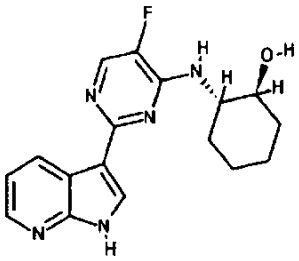
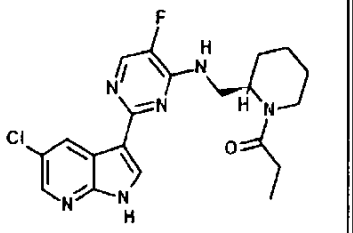
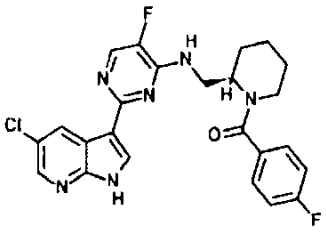
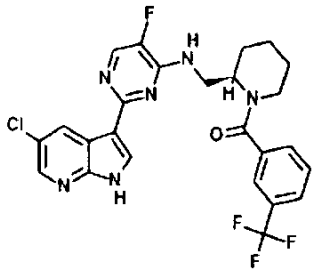
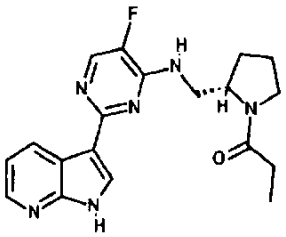
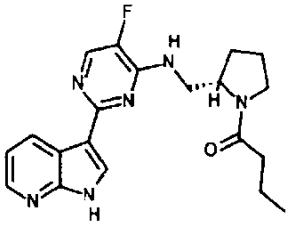
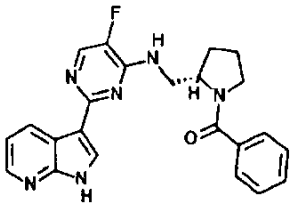
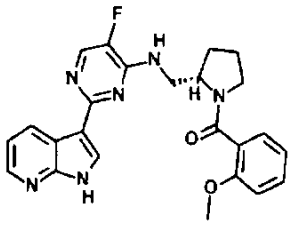
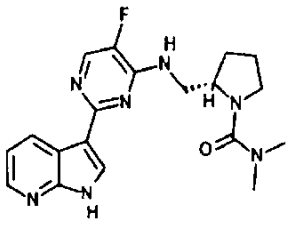
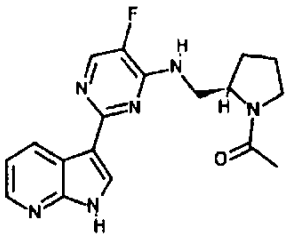
ŞEKİL 3



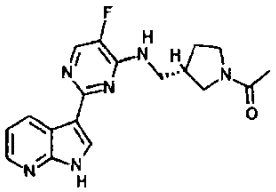
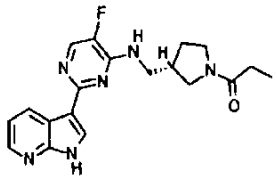
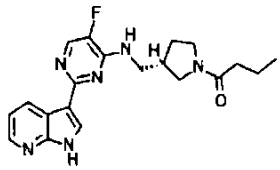
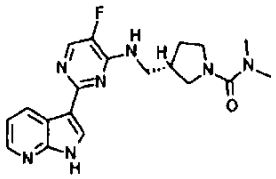
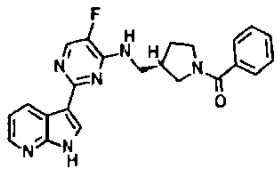
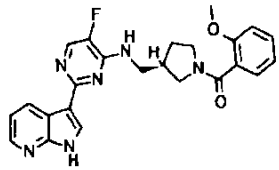
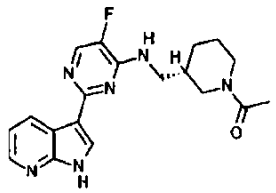
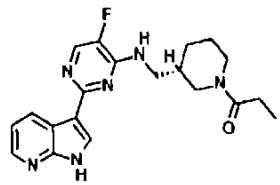
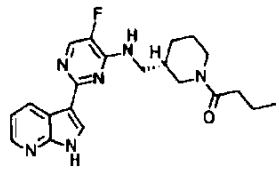
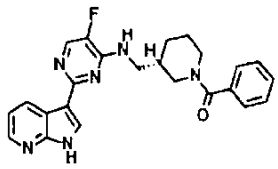
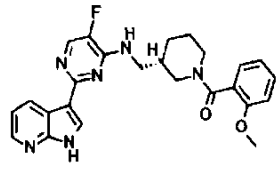
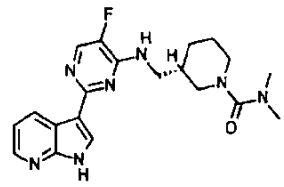
ŞEKİL 3

193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		

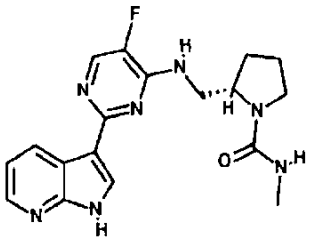
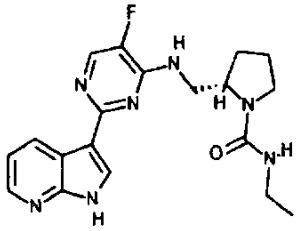
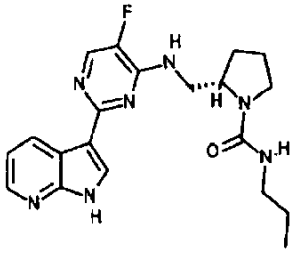
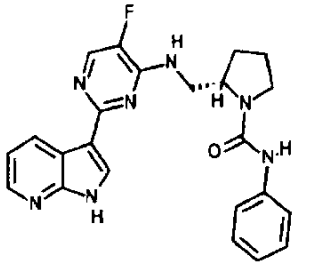
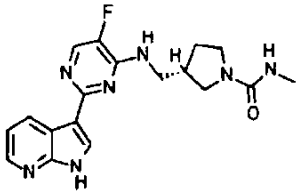
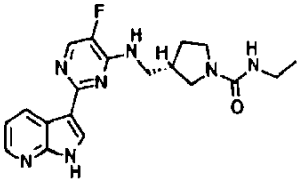
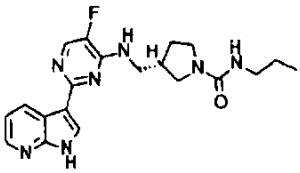
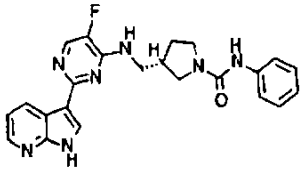
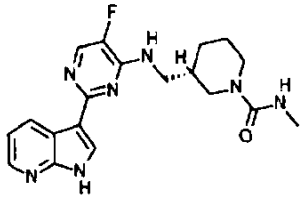
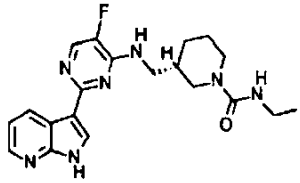
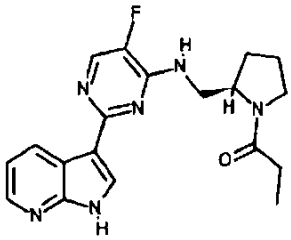
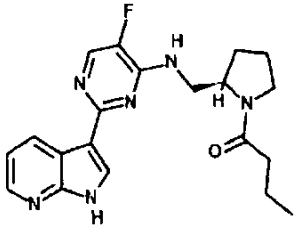
ŞEKİL 3

205	206	207
		
208	209	210
		
211	212	213
		
214	215	216
		

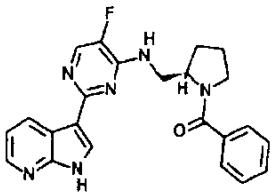
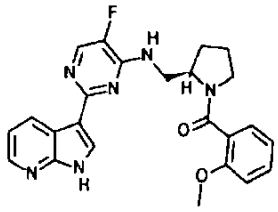
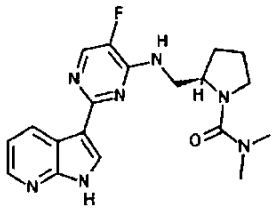
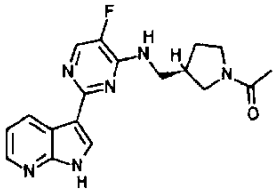
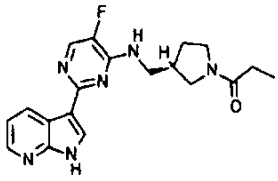
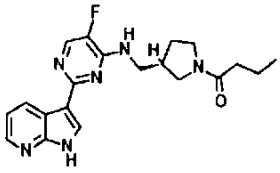
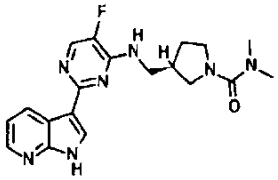
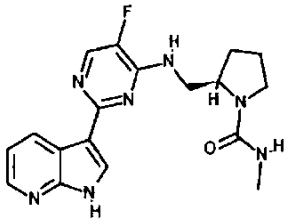
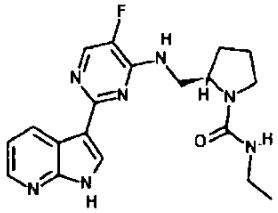
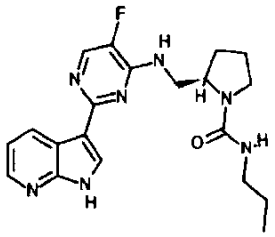
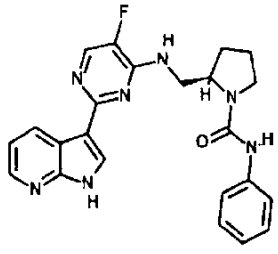
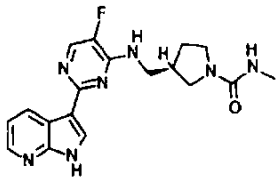
ŞEKİL 3

217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		

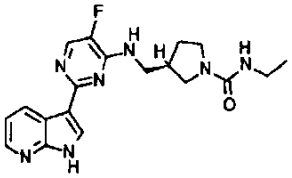
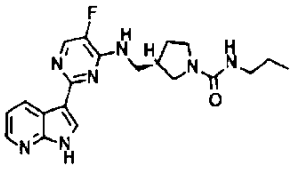
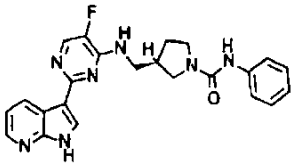
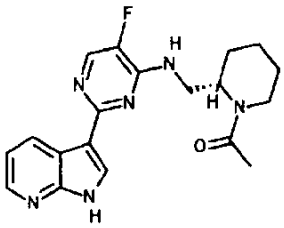
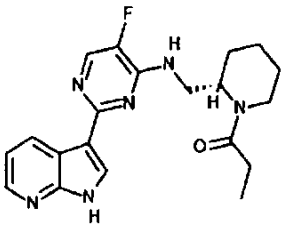
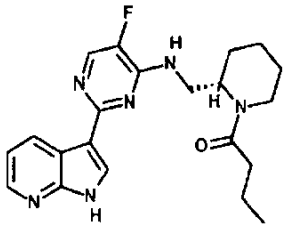
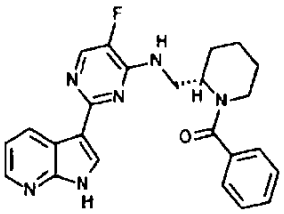
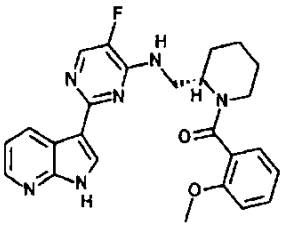
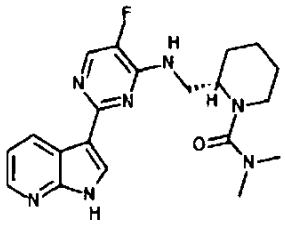
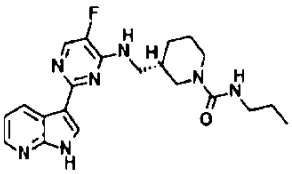
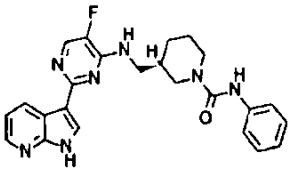
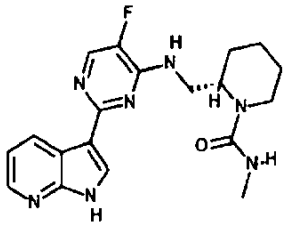
ŞEKİL 3

229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240
		

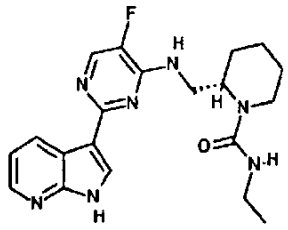
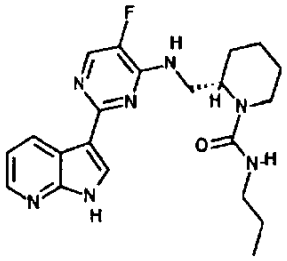
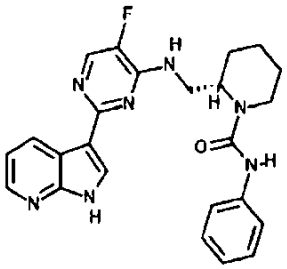
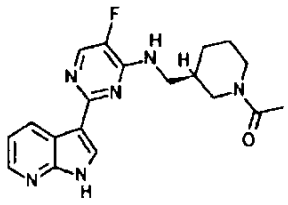
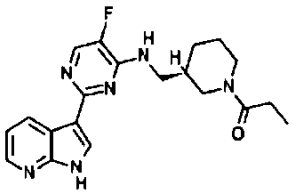
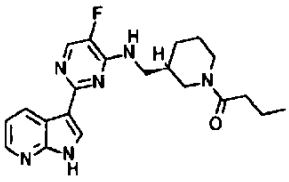
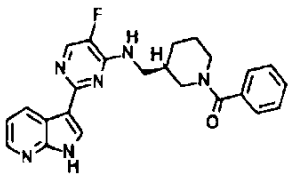
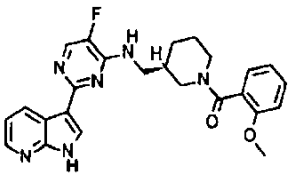
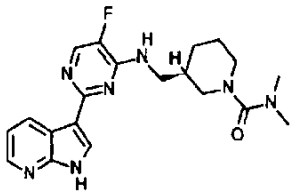
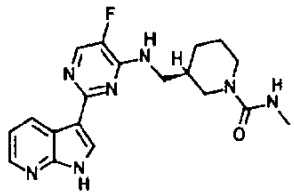
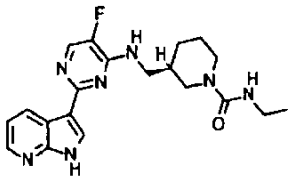
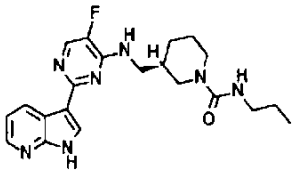
ŞEKİL 3

241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		

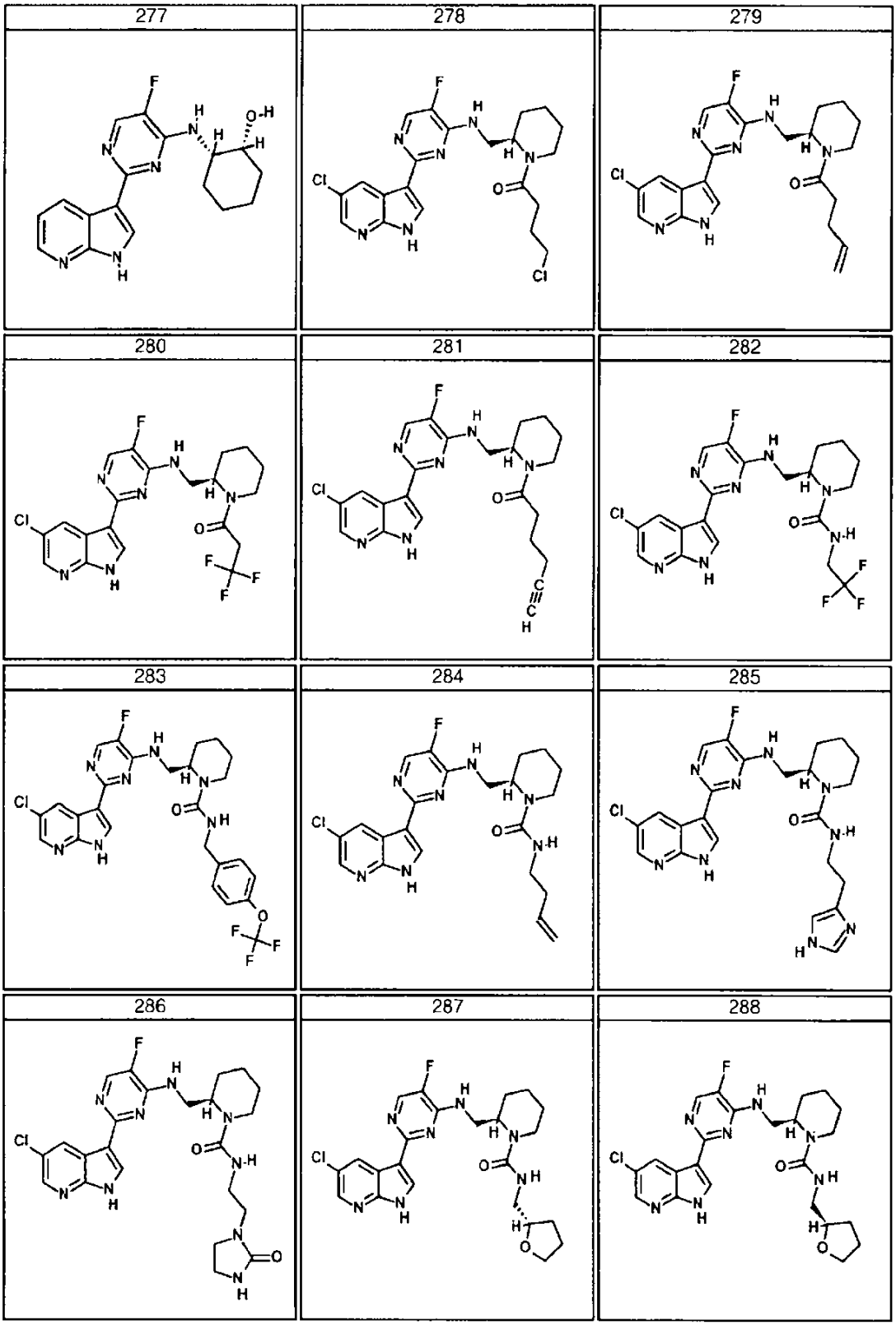
ŞEKİL 3

253	254	255
		
256	257	258
		
259	260	261
		
262	263	264
		

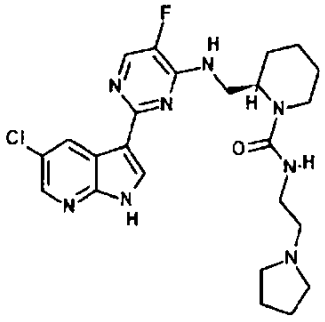
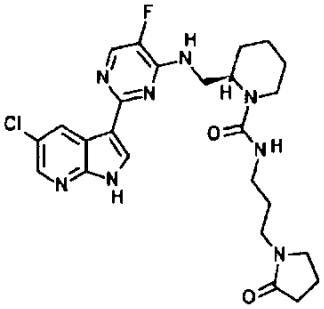
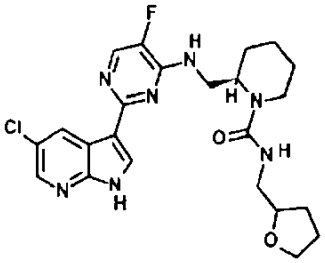
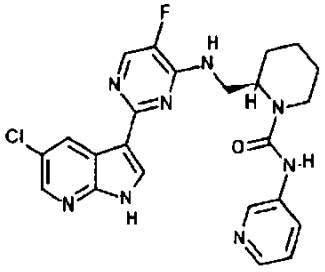
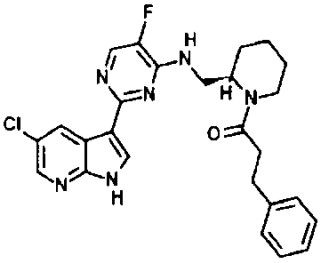
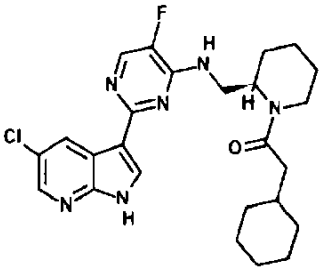
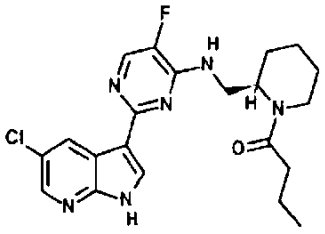
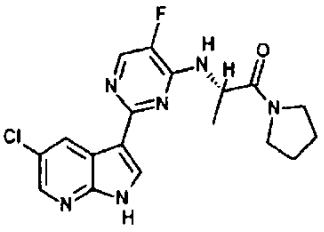
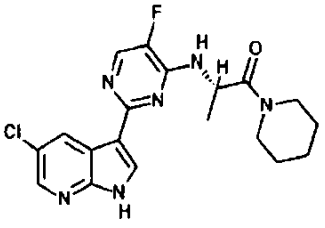
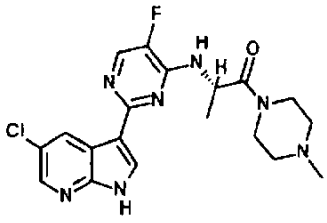
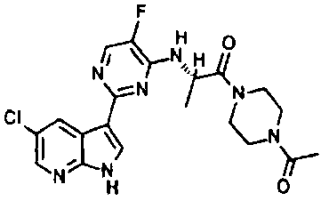
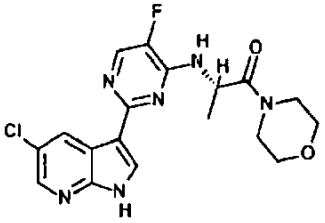
ŞEKİL 3

265	266	267
		
268	269	270
		
271	272	273
		
274	275	276
		

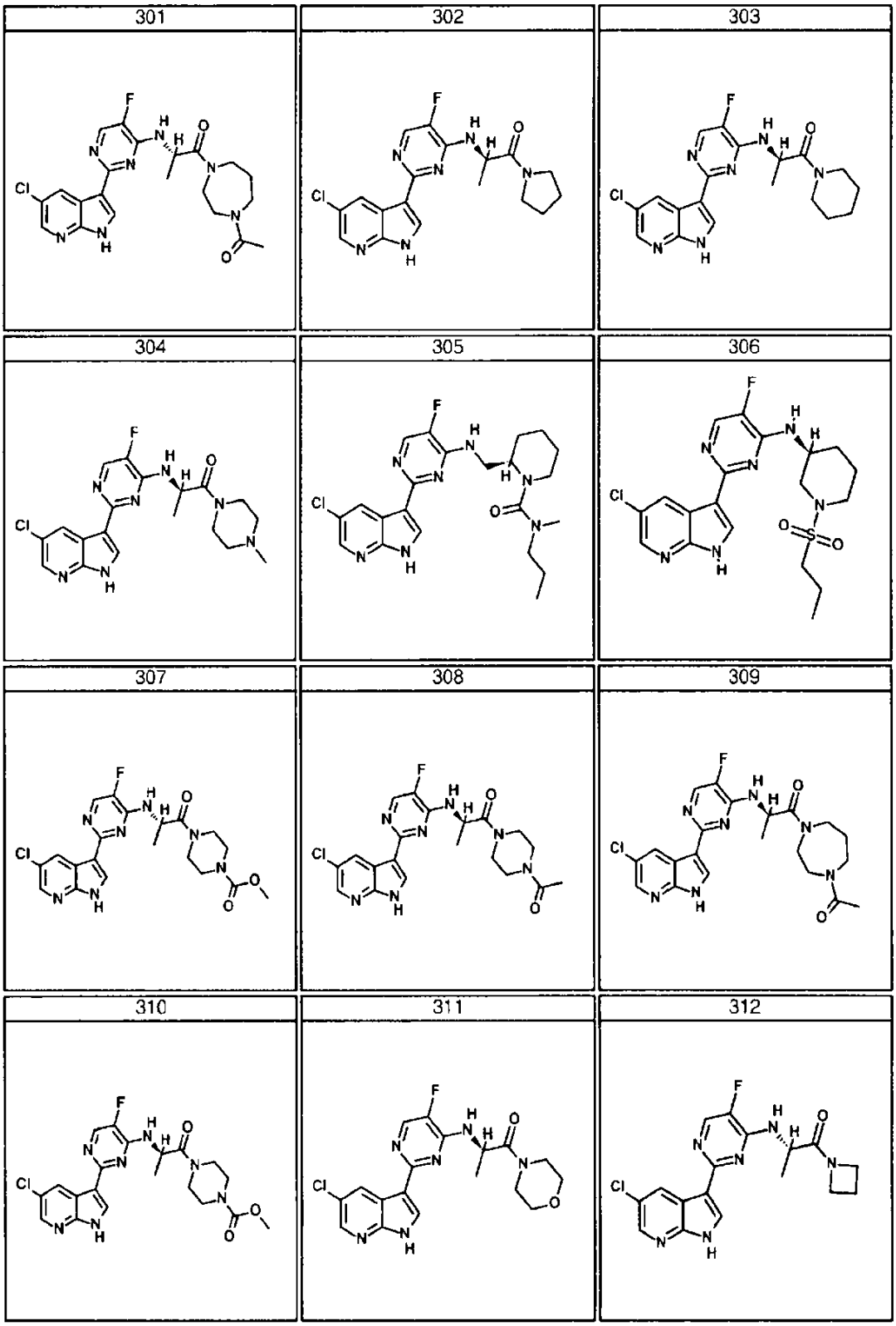
ŞEKİL 3



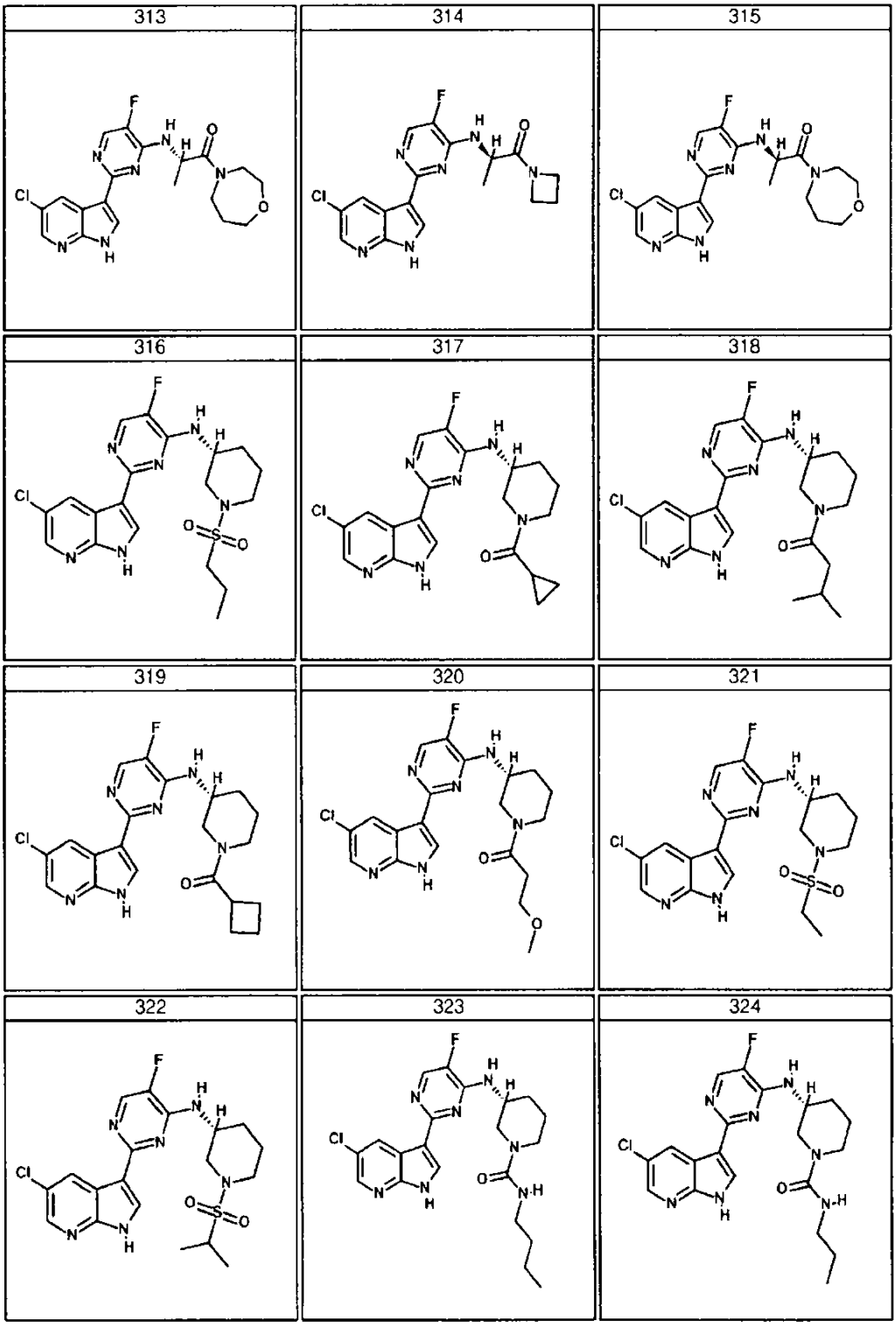
ŞEKİL 3

289	290	291
		
292	293	294
		
295	296	297
		
298	299	300
		

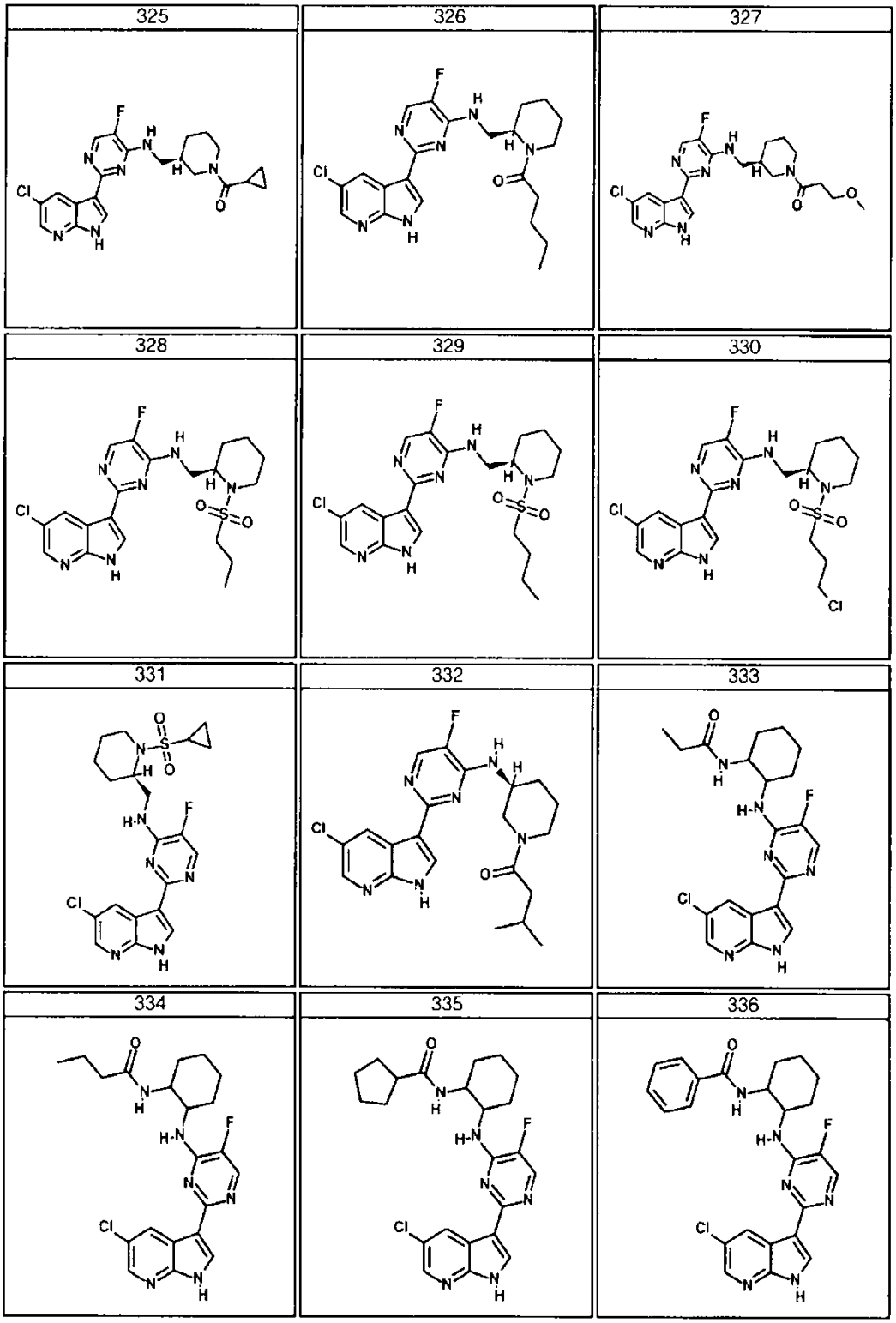
ŞEKİL 3



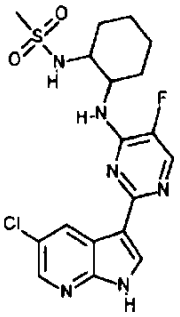
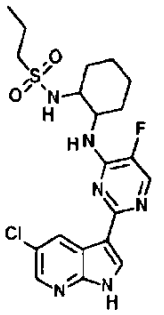
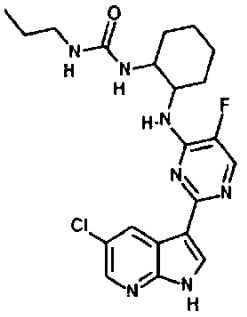
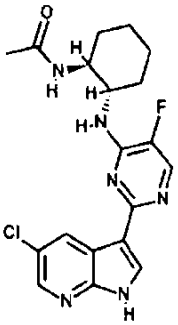
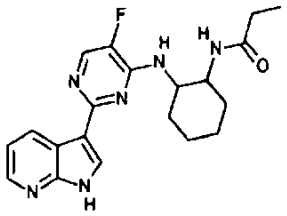
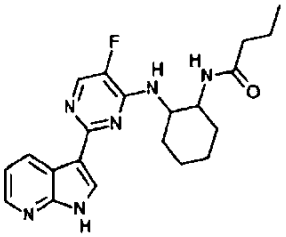
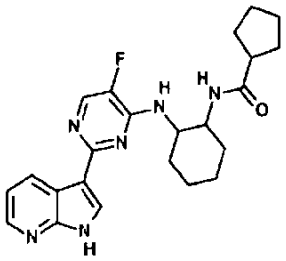
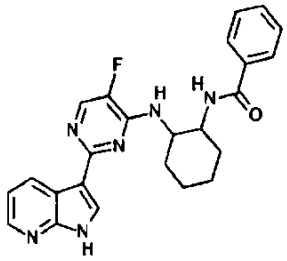
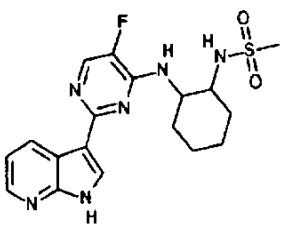
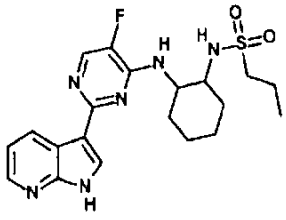
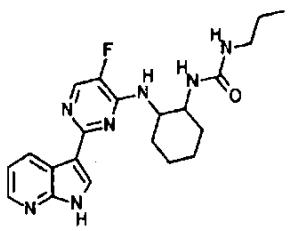
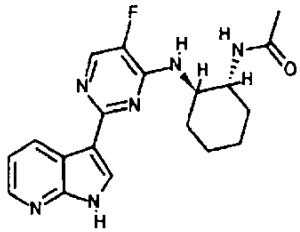
ŞEKİL 3



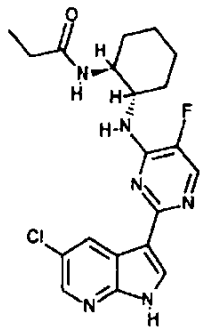
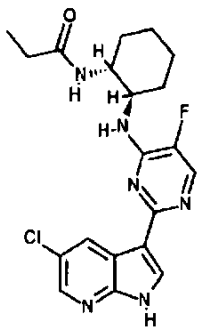
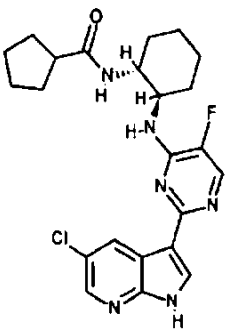
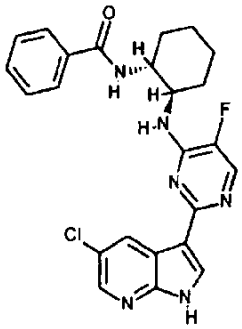
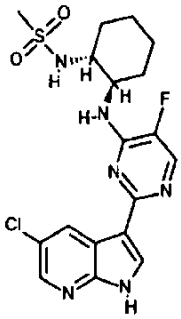
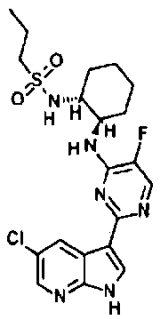
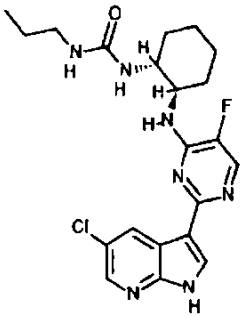
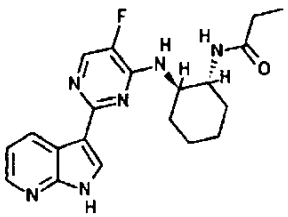
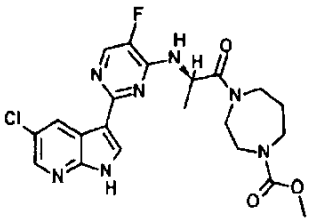
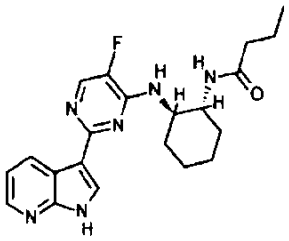
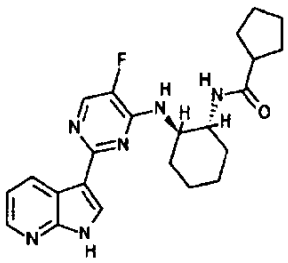
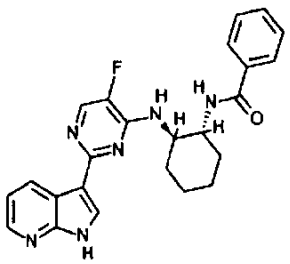
ŞEKİL 3



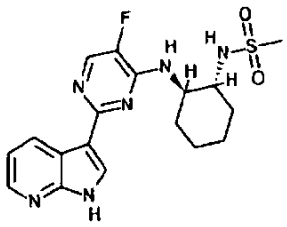
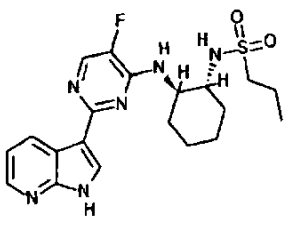
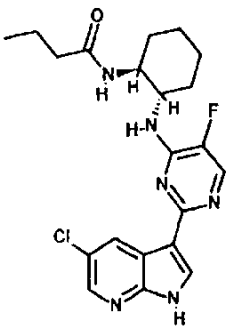
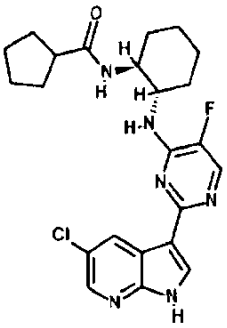
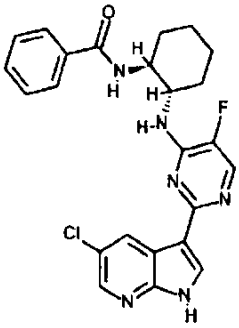
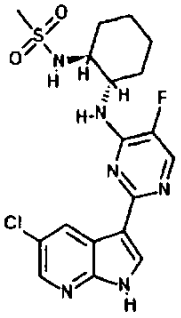
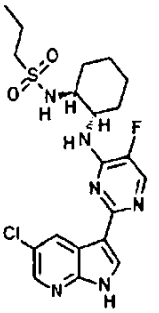
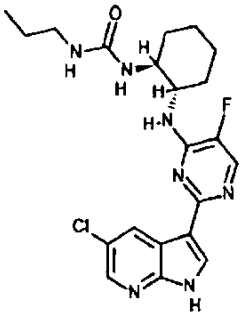
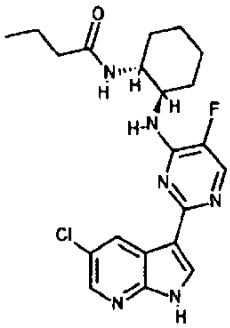
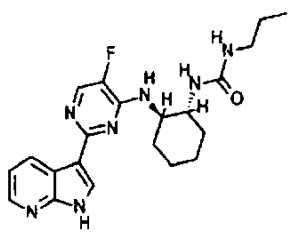
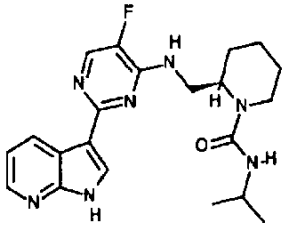
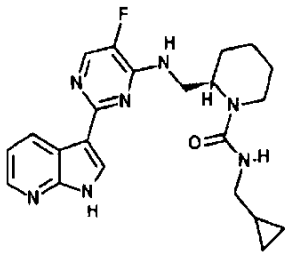
ŞEKİL 3

337	338	339
		
340	341	342
		
343	344	345
		
346	347	348
		

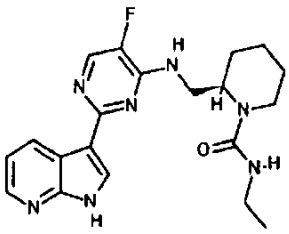
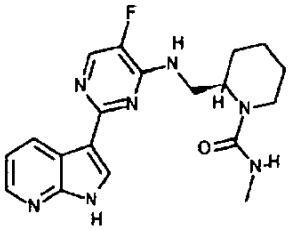
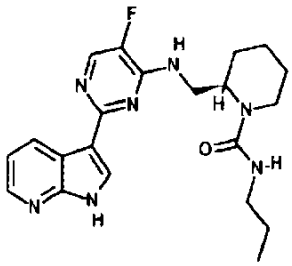
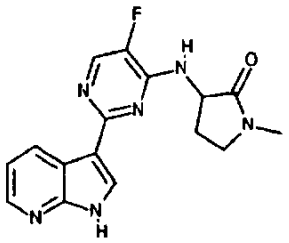
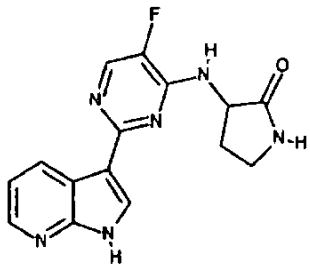
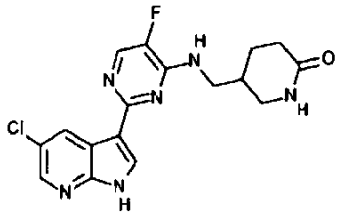
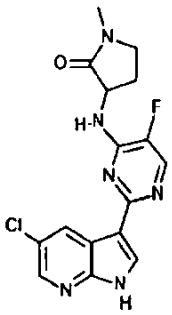
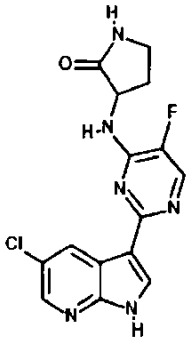
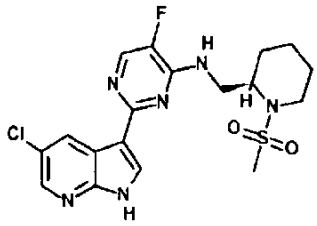
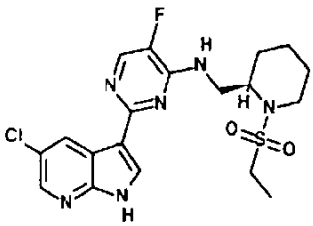
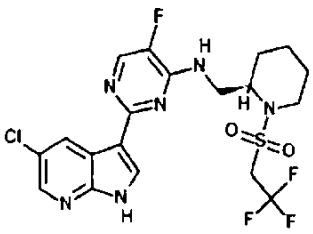
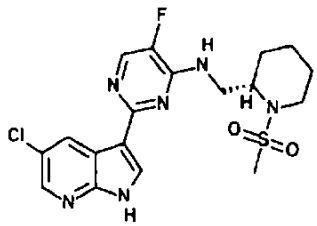
ŞEKİL 3

349	350	351
		
352	353	354
		
355	356	357
		
358	359	360
		

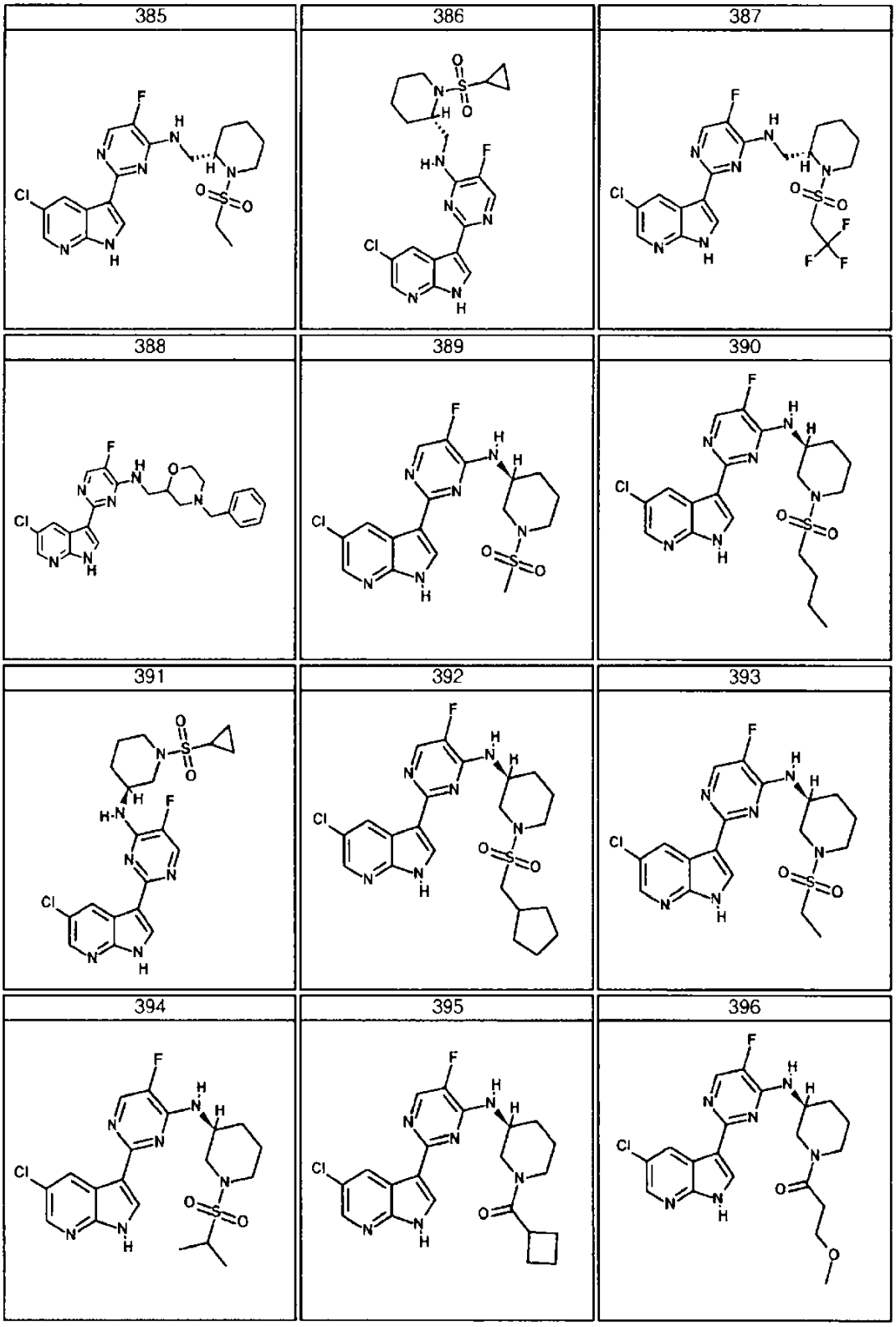
ŞEKİL 3

361	362	363
		
364	365	366
		
367	368	369
		
370	371	372
		

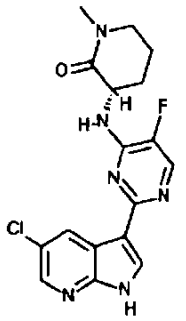
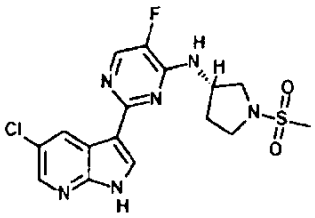
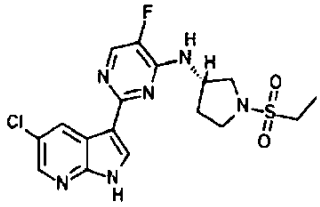
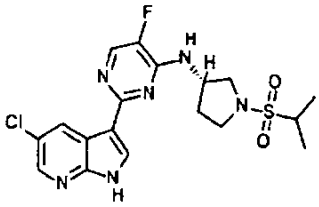
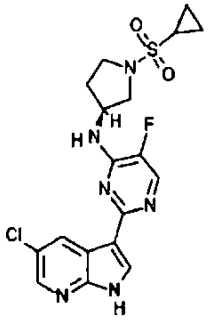
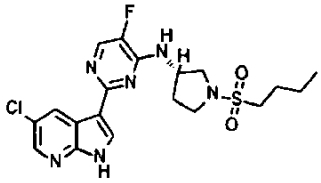
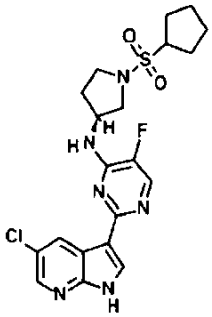
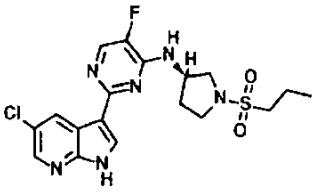
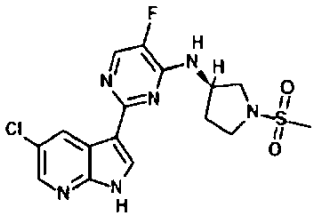
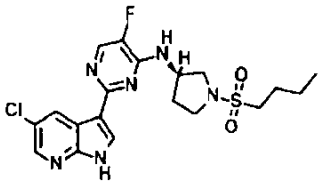
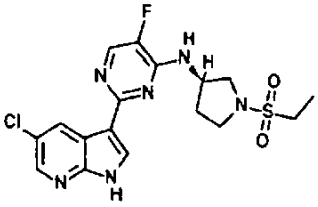
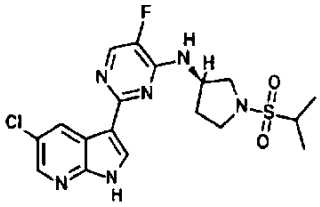
ŞEKİL 3

373	374	375
		
376	377	378
		
379	380	381
		
382	383	384
		

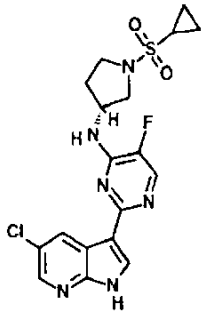
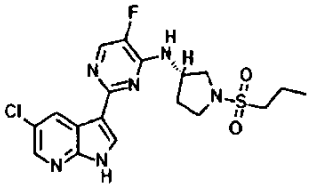
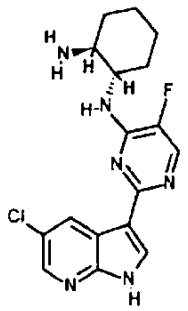
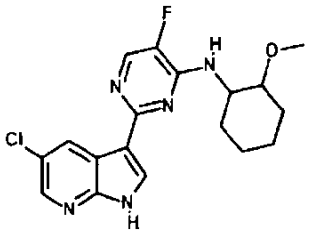
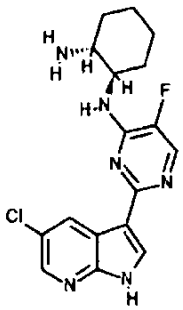
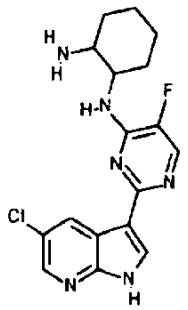
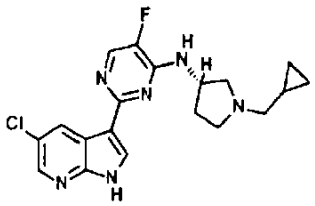
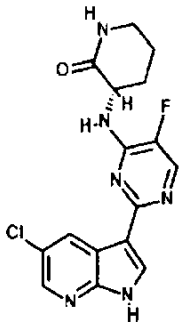
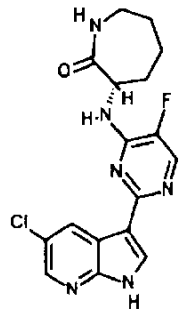
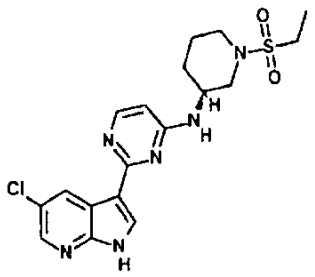
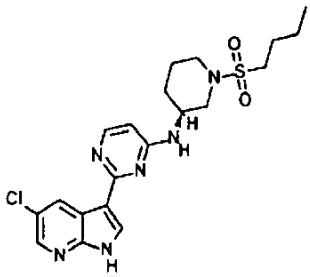
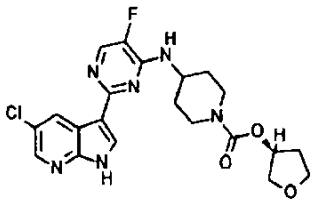
ŞEKİL 3



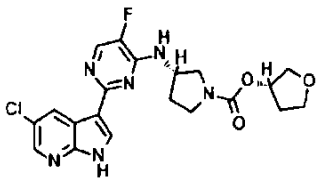
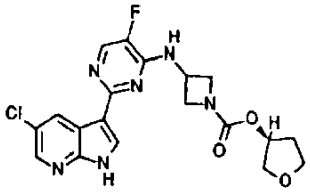
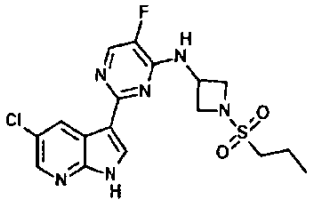
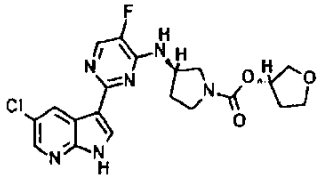
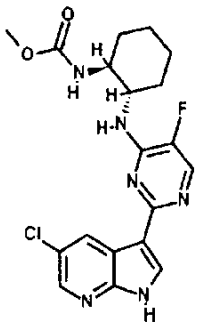
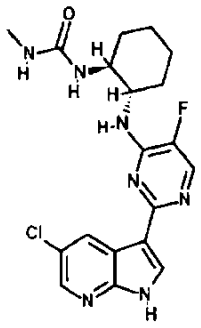
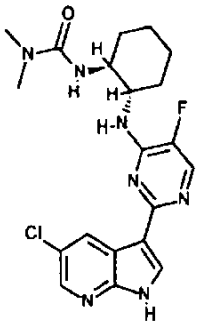
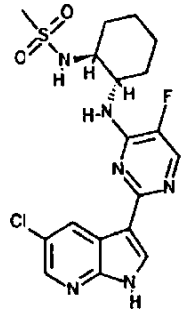
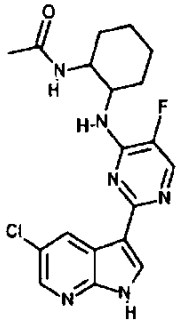
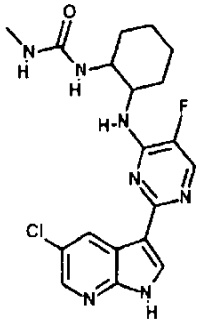
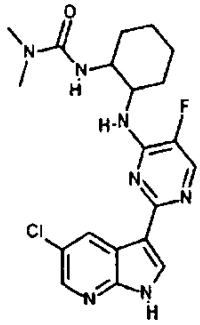
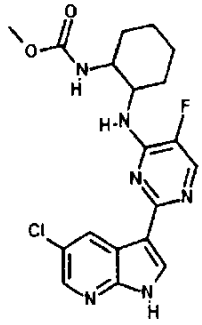
ŞEKİL 3

397	398	399
		
400	401	402
		
403	404	405
		
406	407	408
		

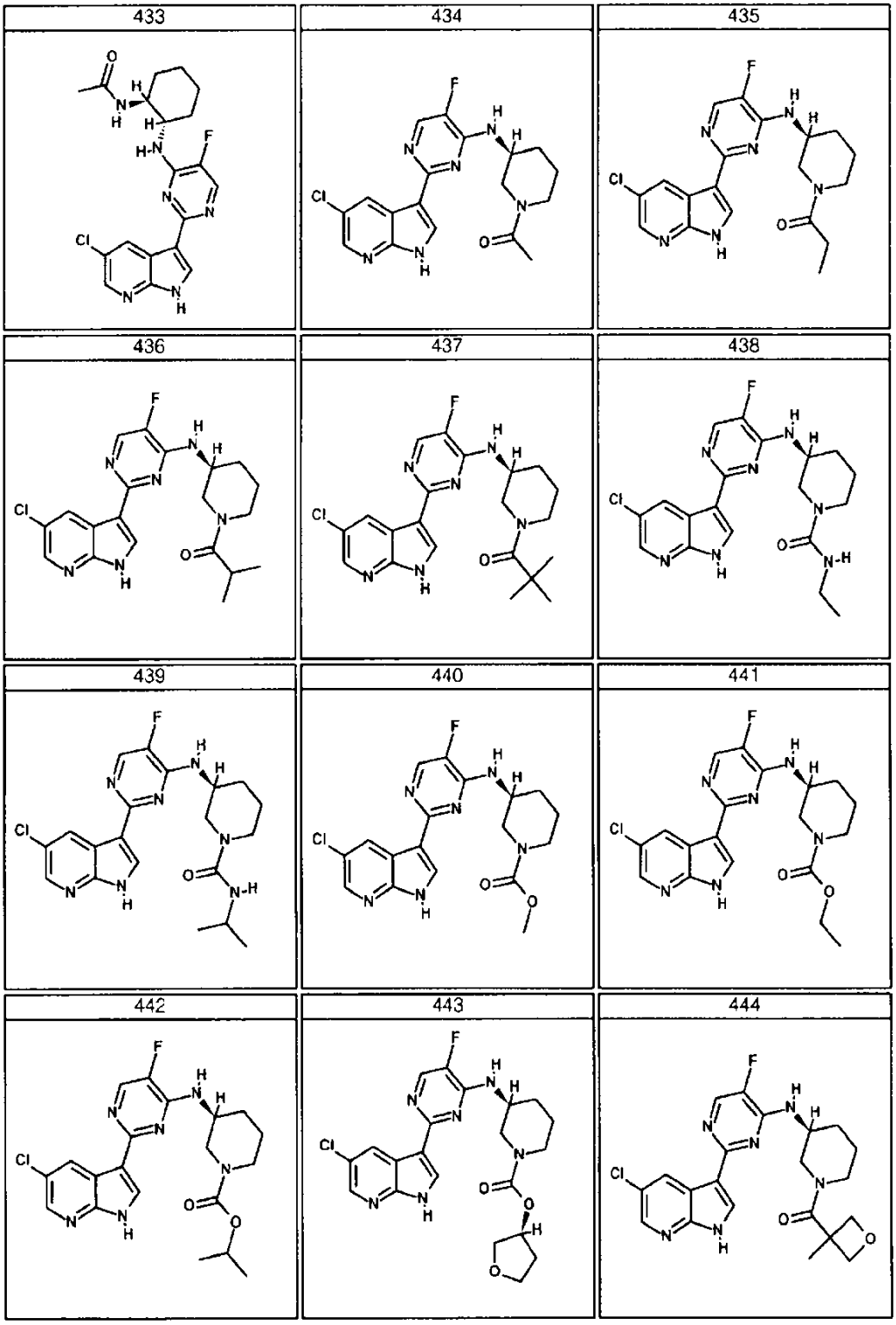
ŞEKİL 3

409	410	411
		
412	413	414
		
415	416	417
		
418	419	420
		

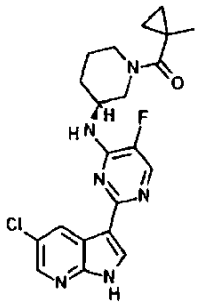
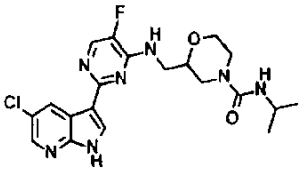
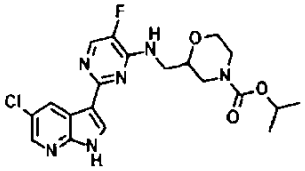
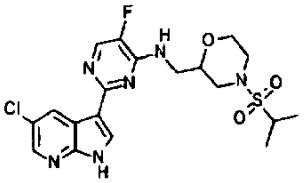
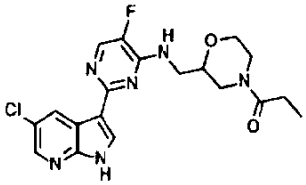
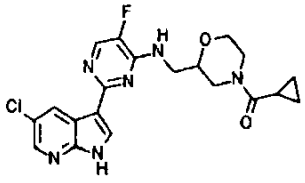
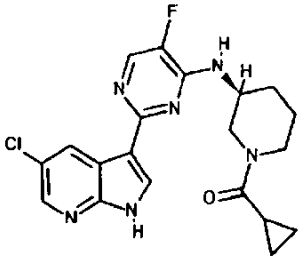
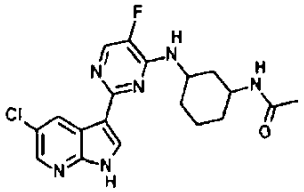
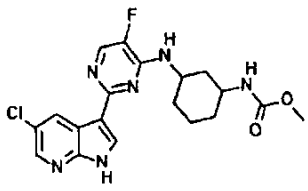
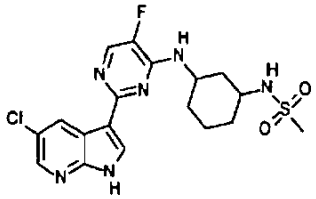
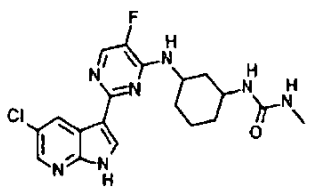
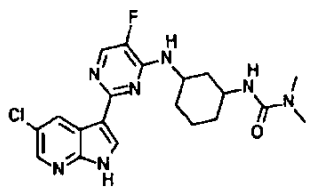
ŞEKİL 3

421	422	423
		
424	425	426
		
427	428	429
		
430	431	432
		

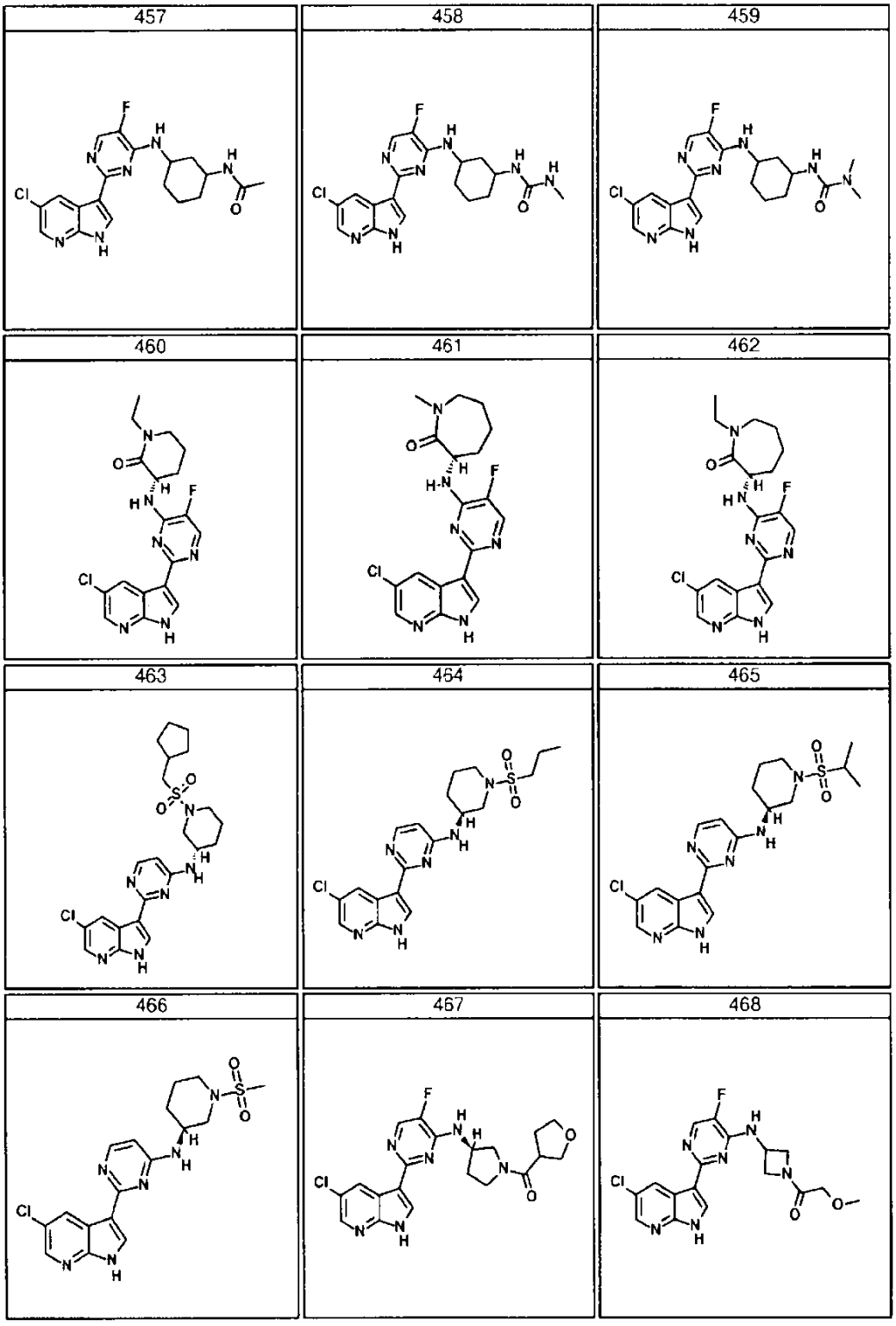
ŞEKİL 3



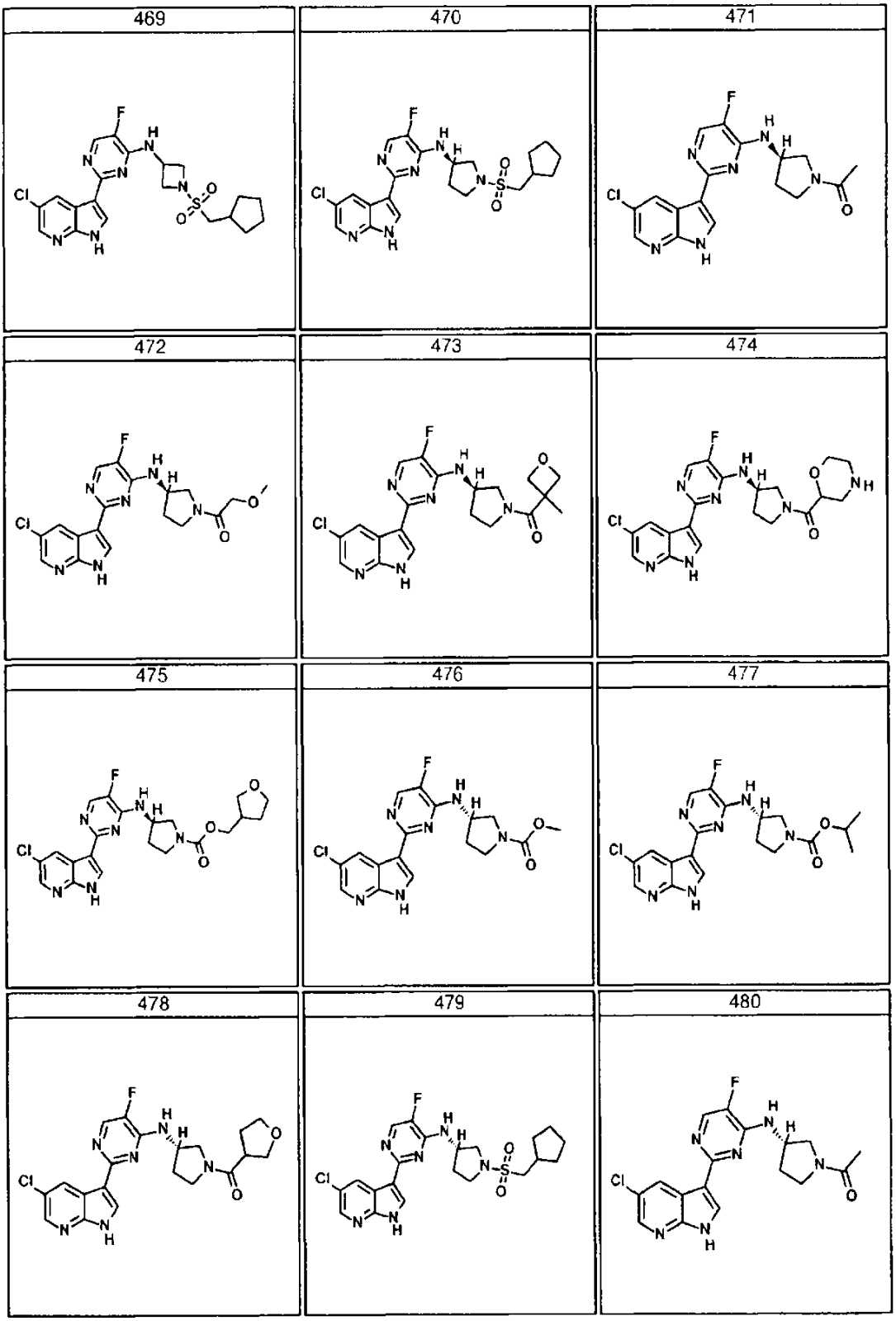
ŞEKİL 3

445	446	447
		
448	449	450
		
451	452	453
		
454	455	456
		

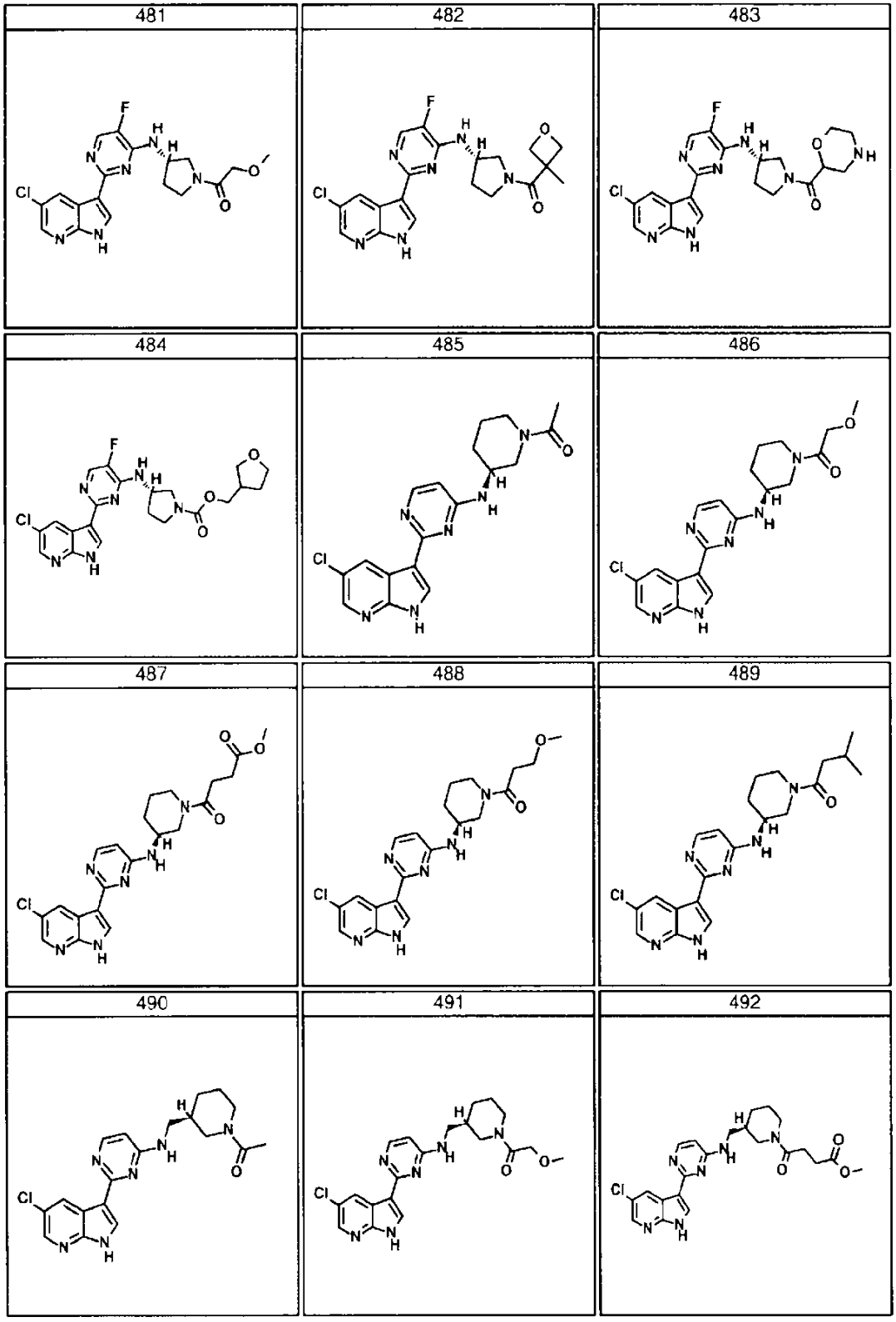
ŞEKİL 3



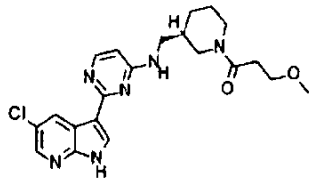
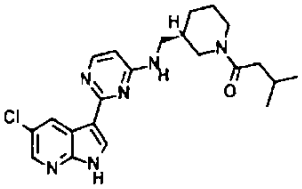
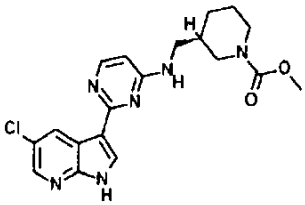
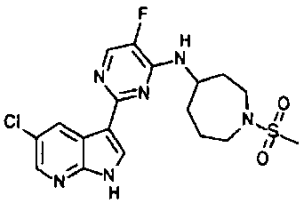
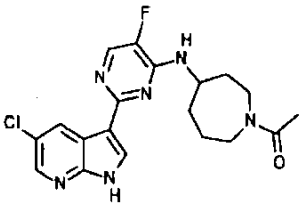
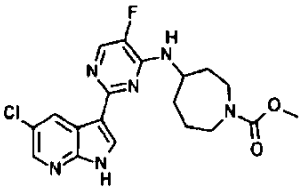
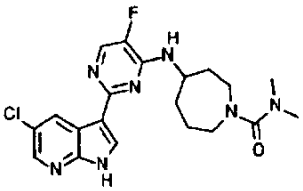
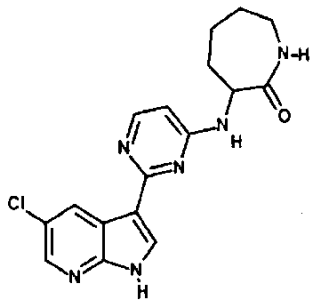
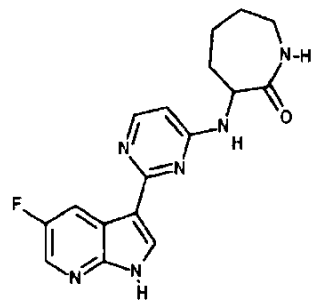
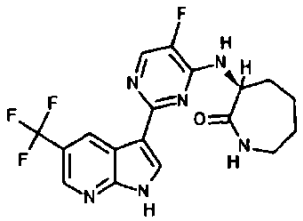
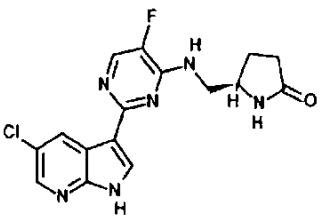
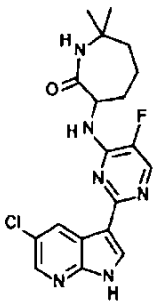
ŞEKİL 3



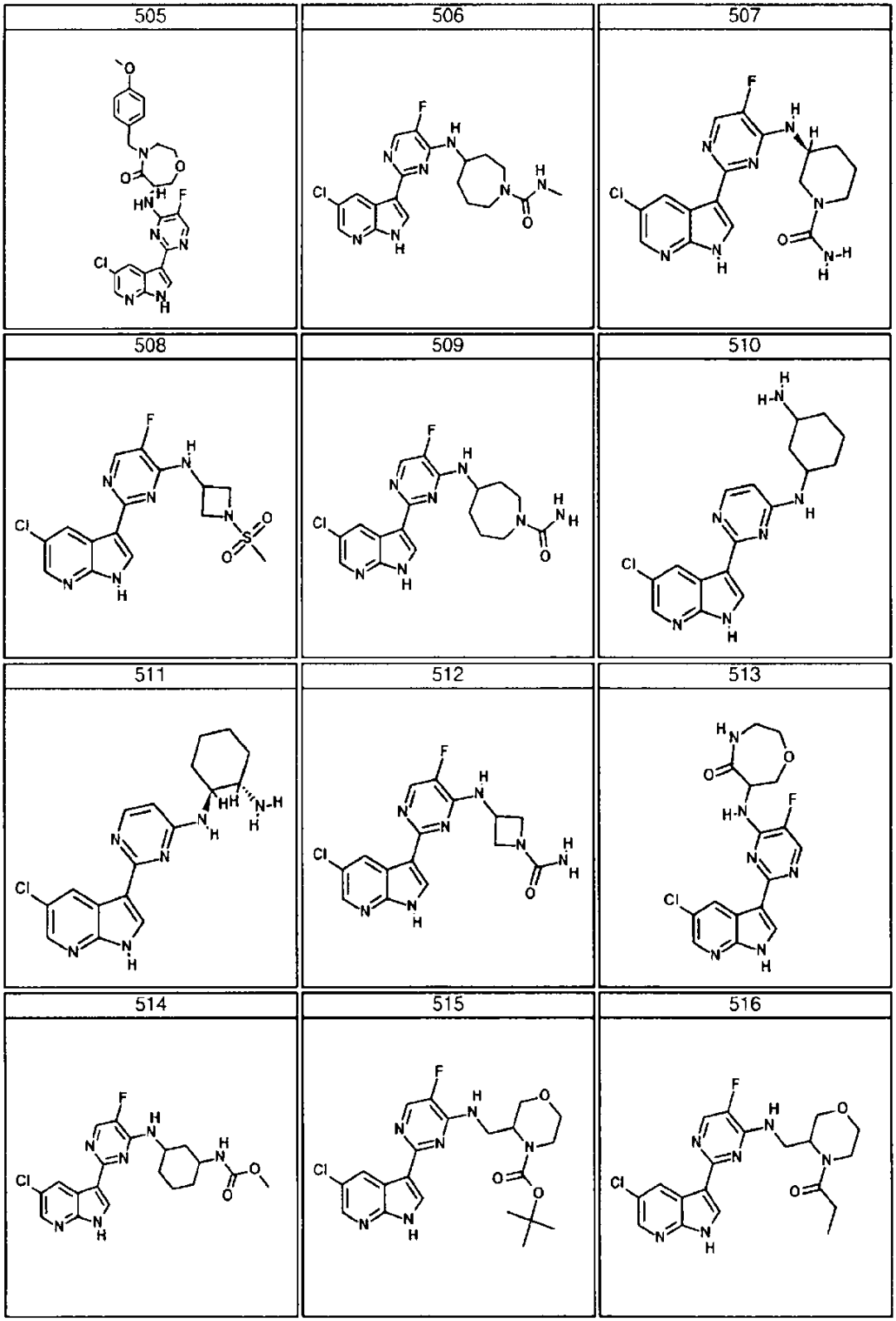
ŞEKİL 3



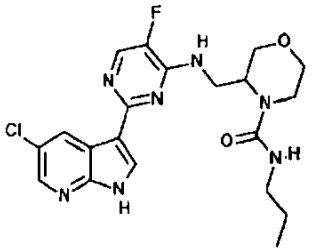
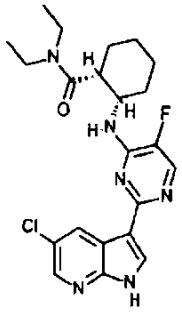
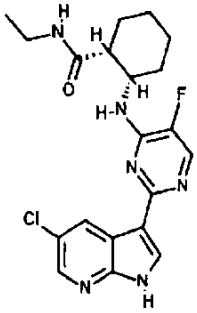
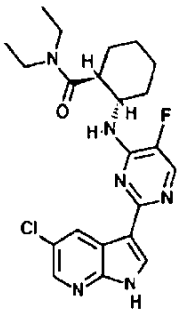
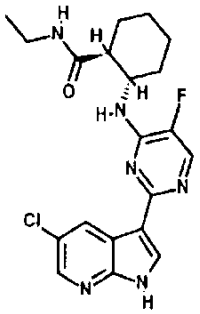
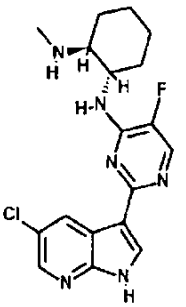
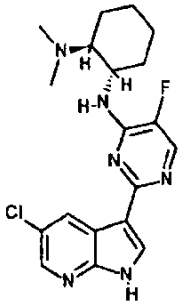
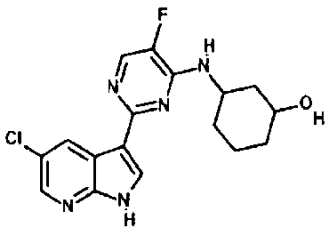
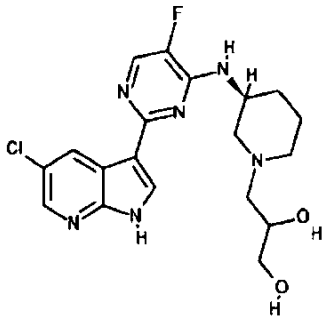
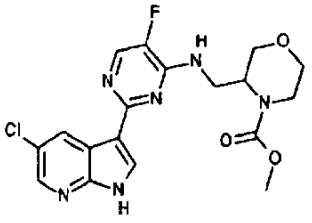
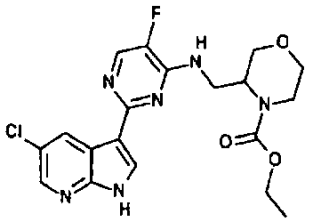
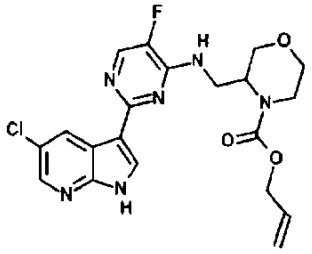
ŞEKİL 3

493	494	495
		
496	497	498
		
499	500	501
		
502	503	504
		

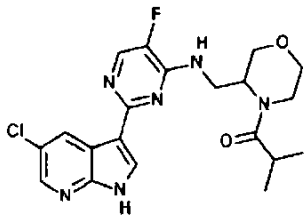
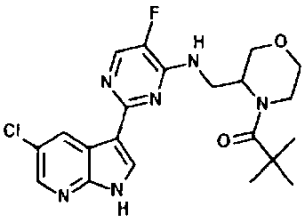
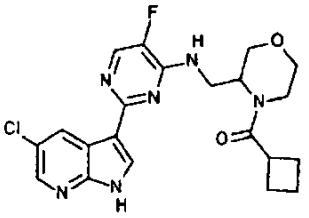
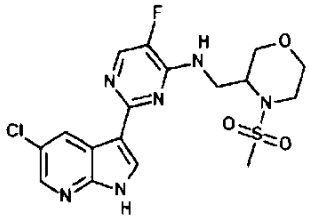
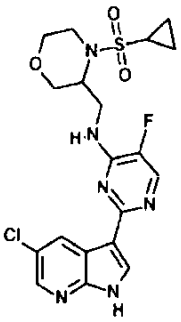
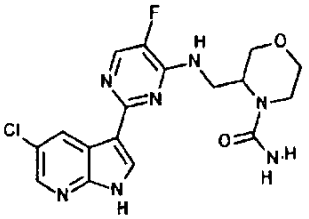
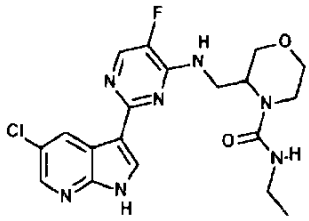
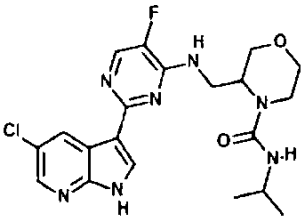
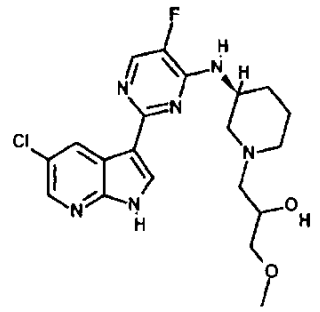
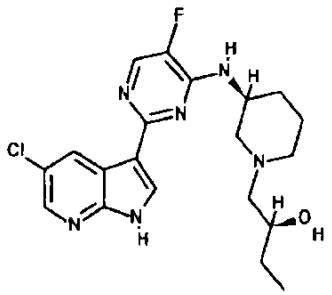
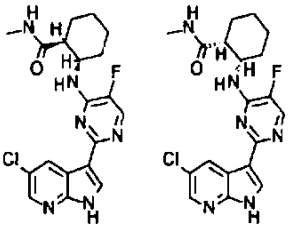
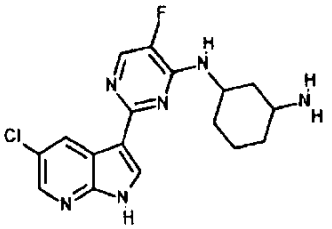
ŞEKİL 3



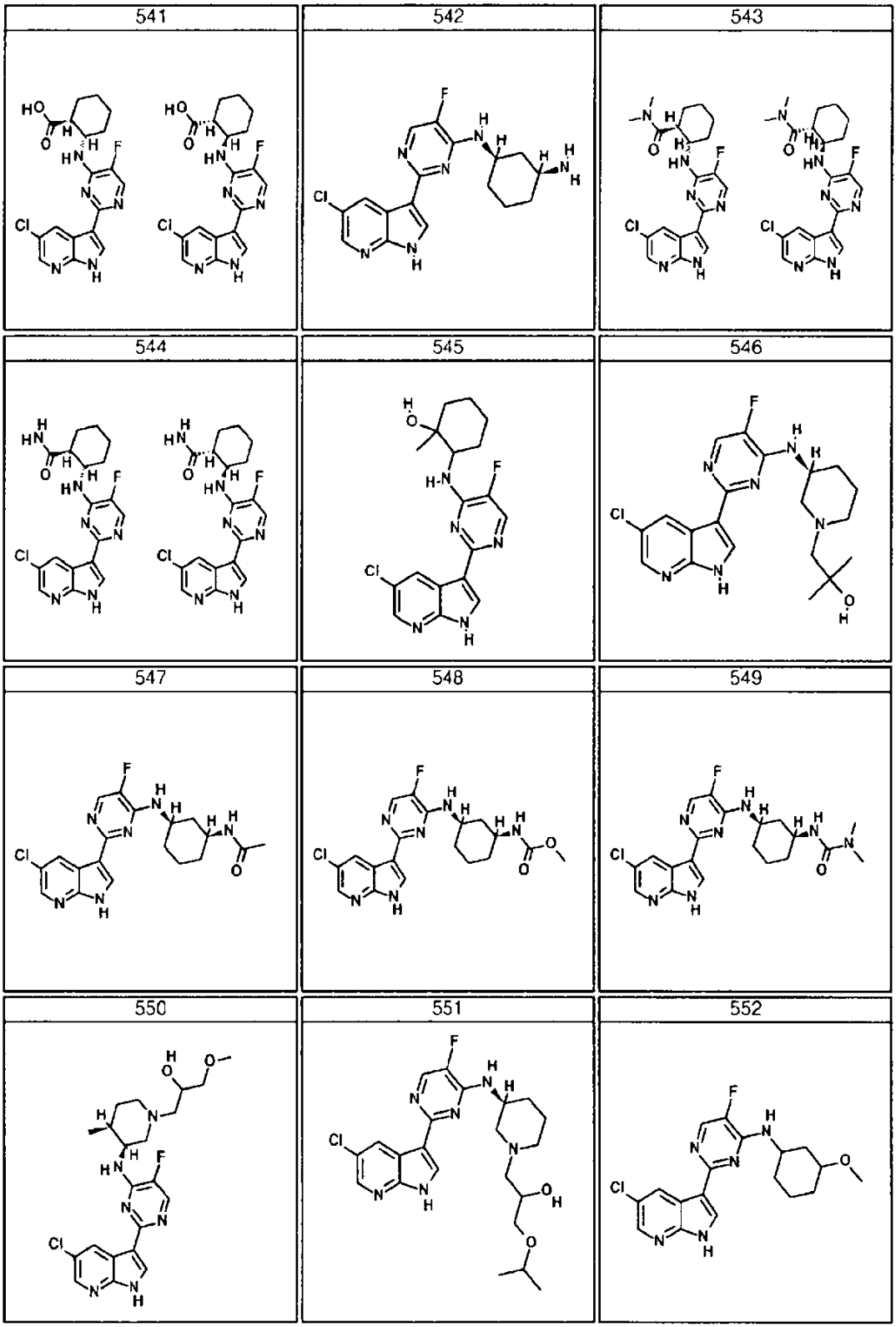
ŞEKİL 3

517	518	519
		
520	521	522
		
523	524	525
		
526	527	528
		

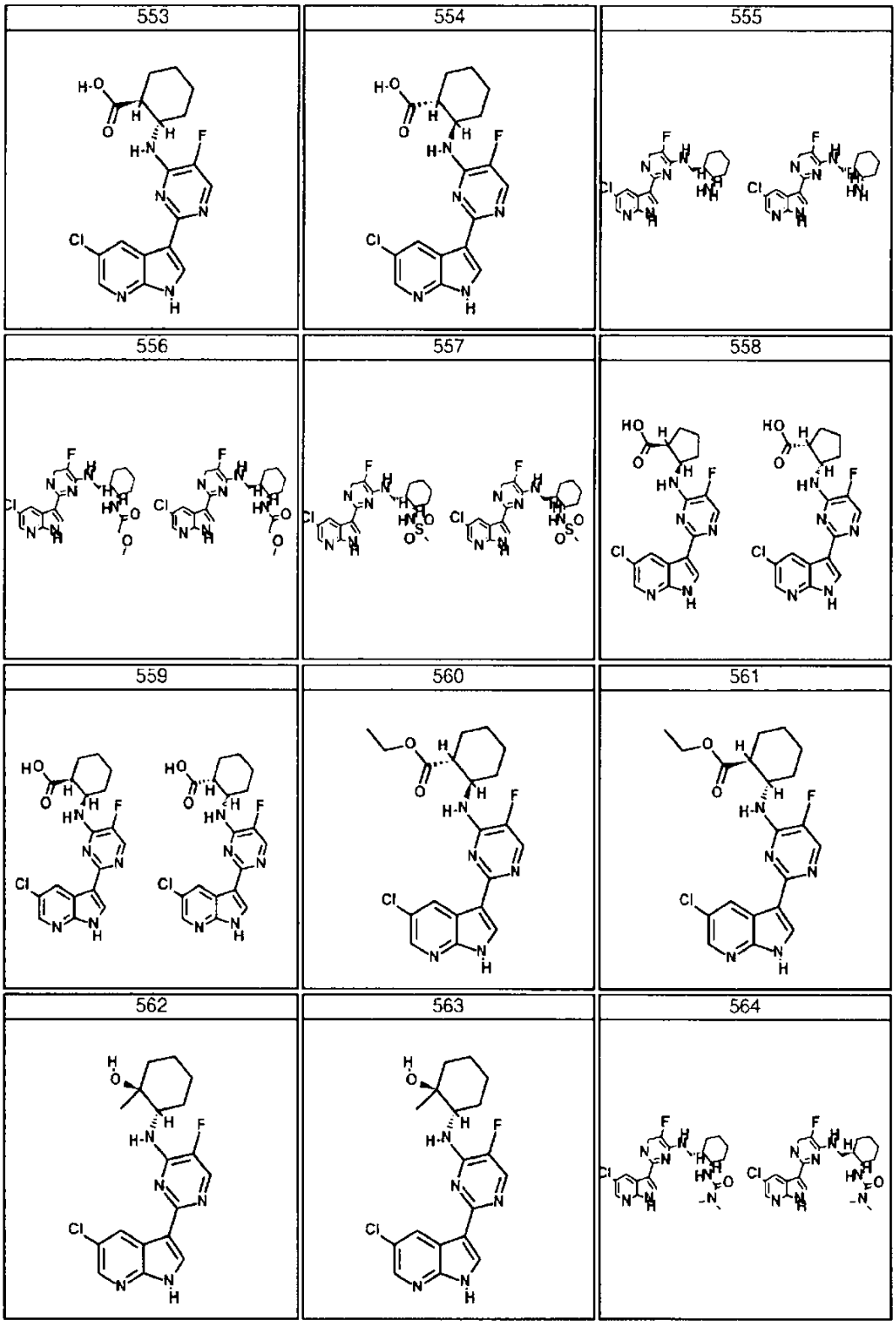
ŞEKİL 3

529	530	531
		
532	**533**	**534**
		
535	**536**	**537**
		
538	**539**	**540**
		

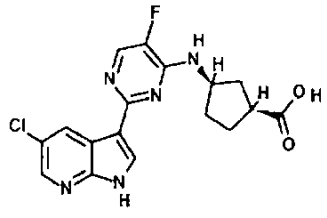
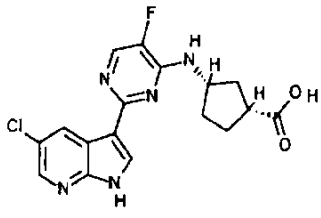
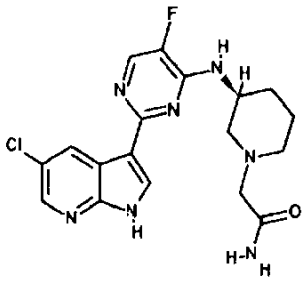
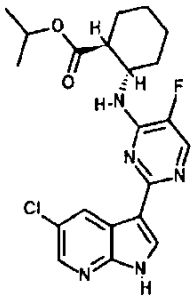
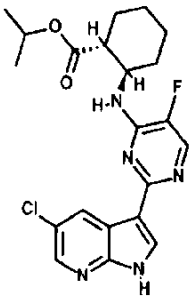
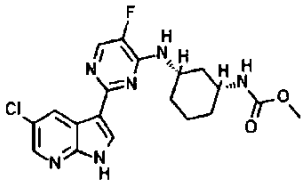
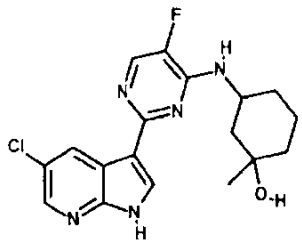
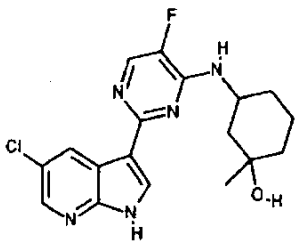
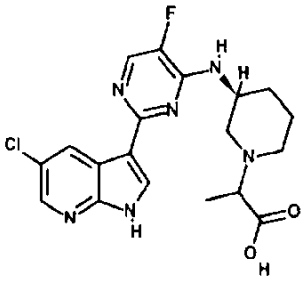
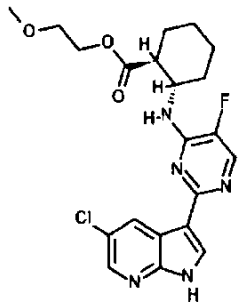
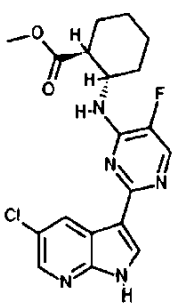
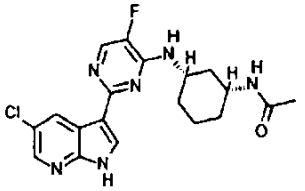
ŞEKİL 3



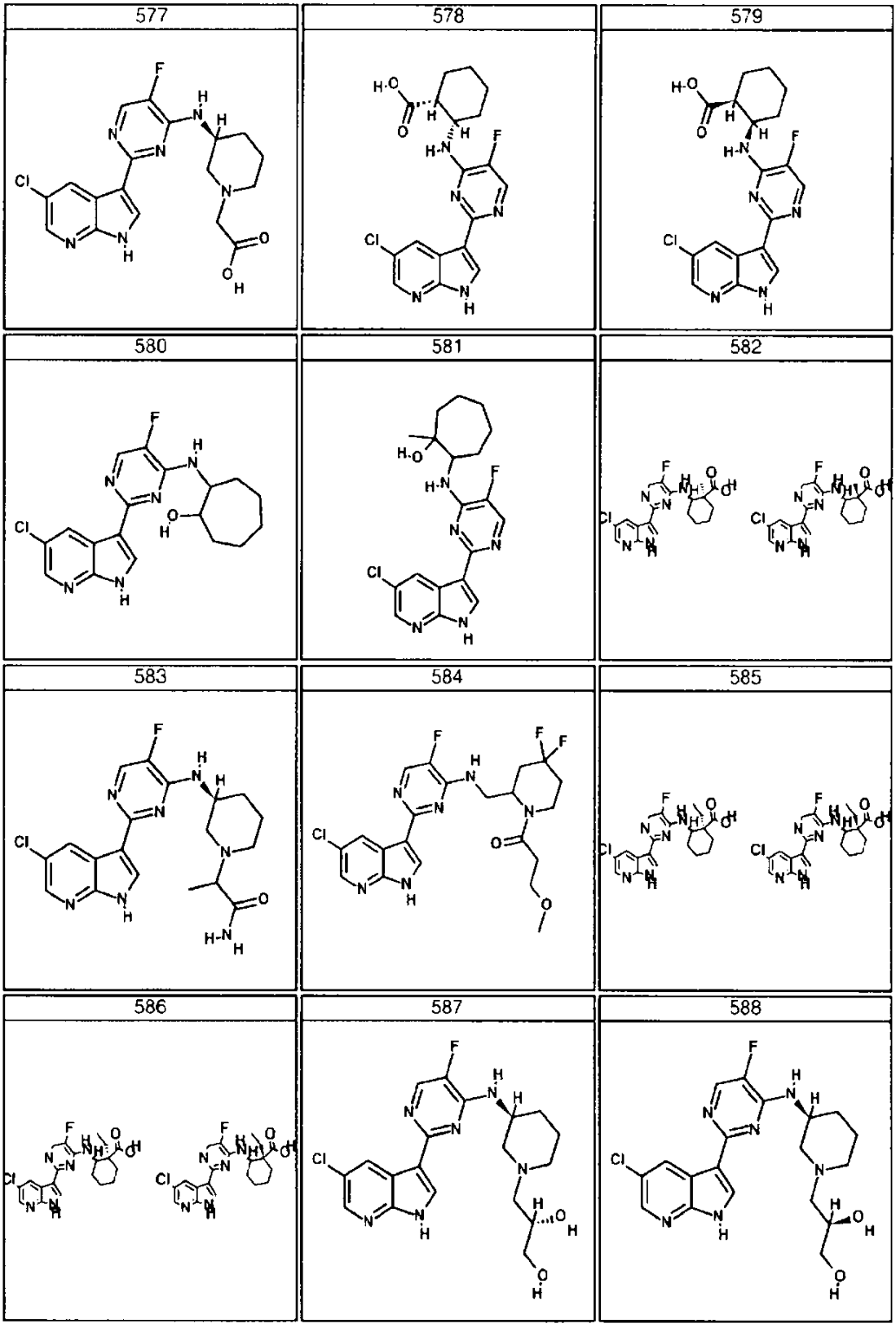
ŞEKİL 3



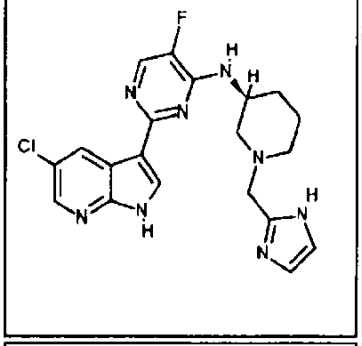
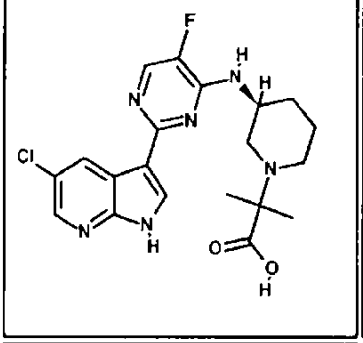
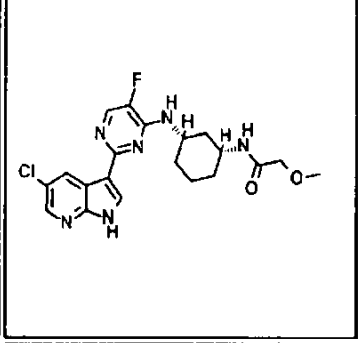
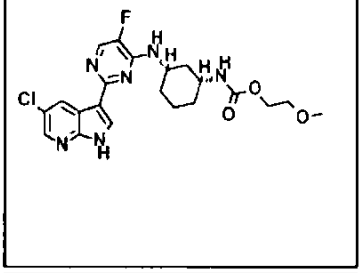
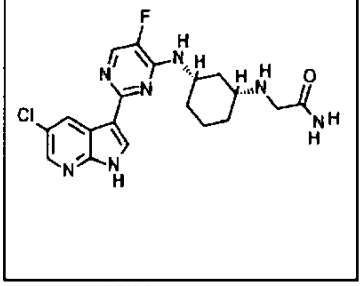
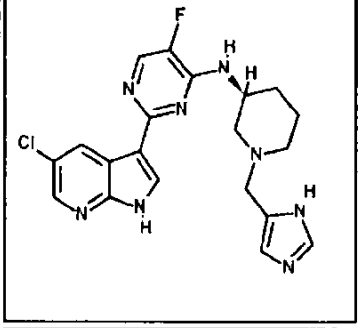
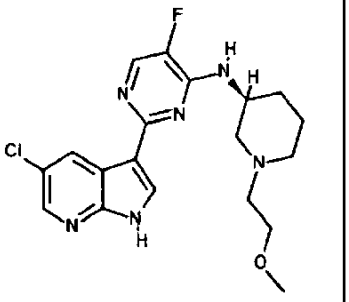
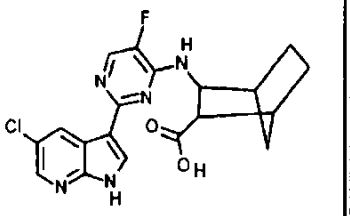
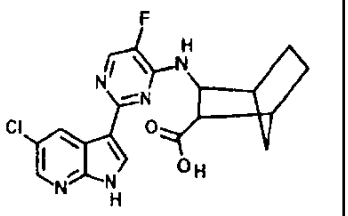
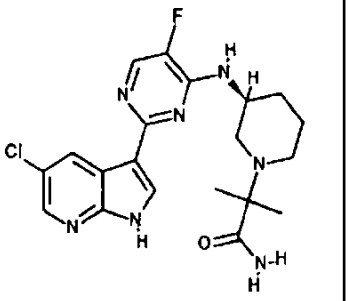
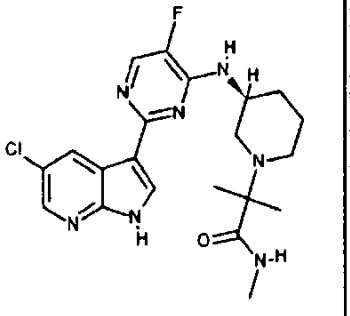
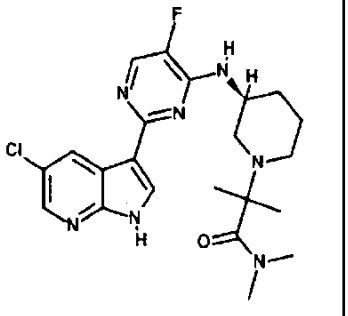
ŞEKİL 3

565	566	567
		
568	569	570
		
571	572	573
		
574	575	576
		

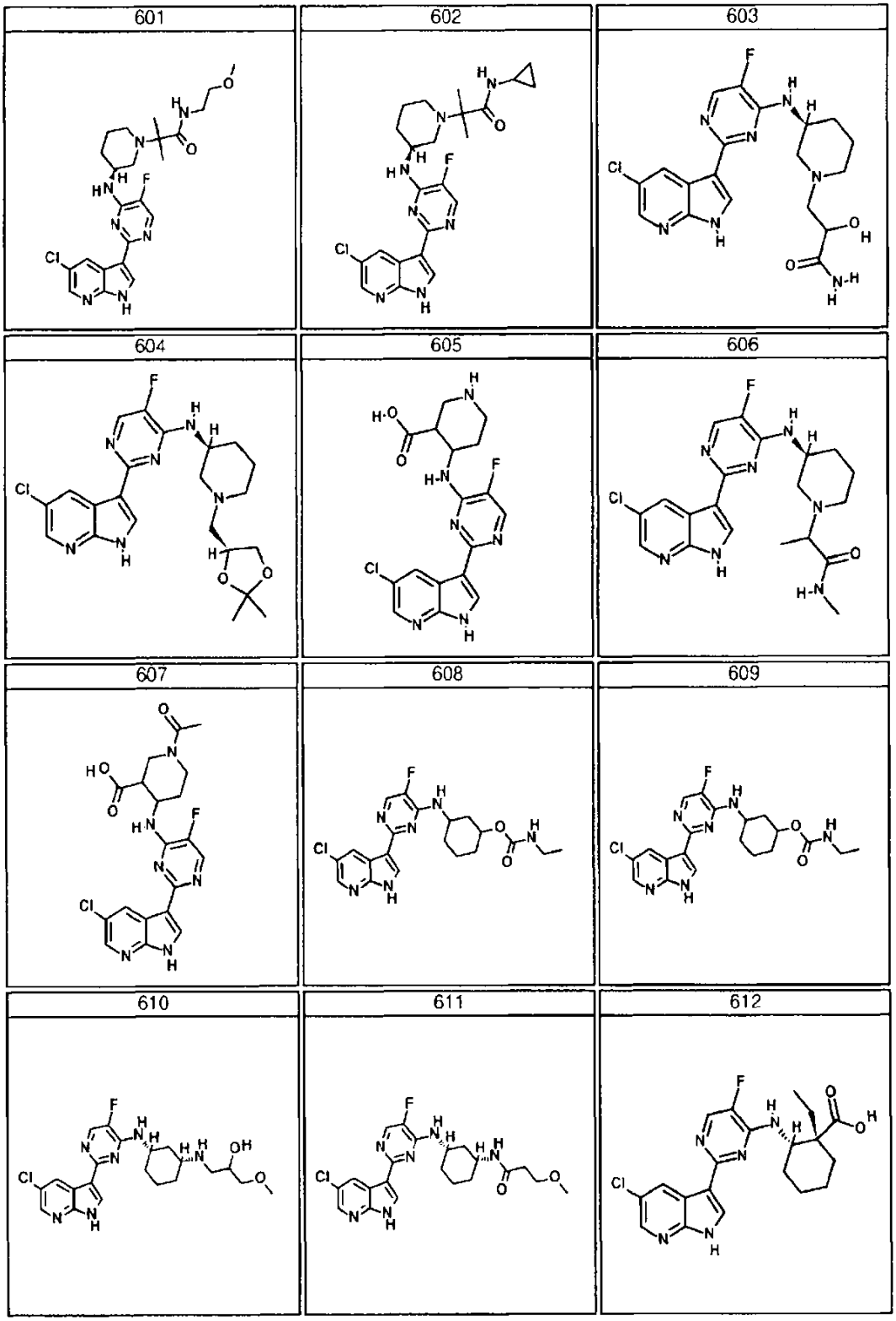
ŞEKİL 3



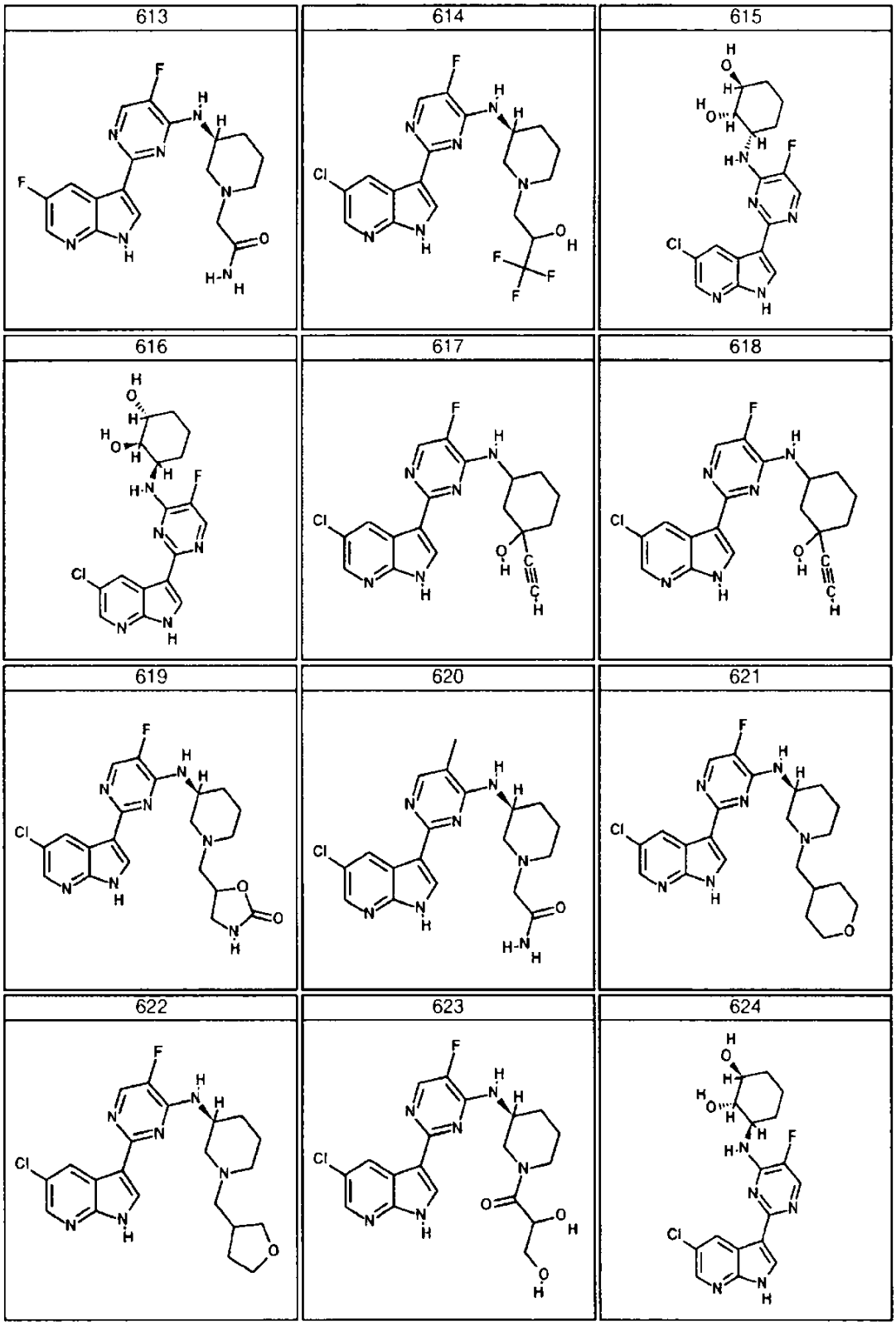
ŞEKİL 3

589	590	591
		
592	593	594
		
595	596	597
		
598	599	600
		

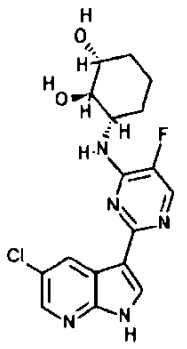
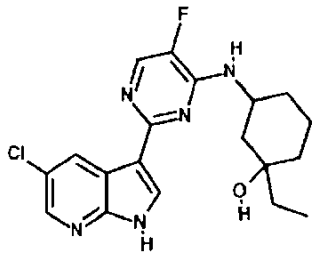
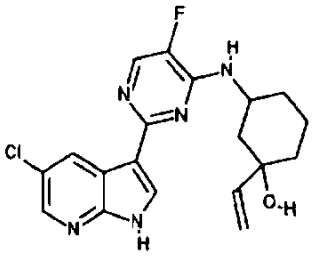
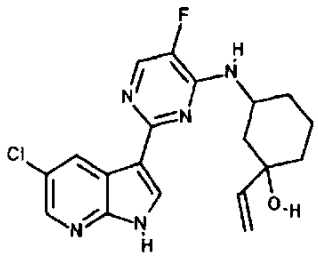
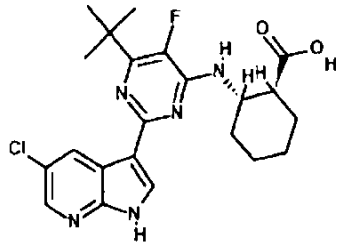
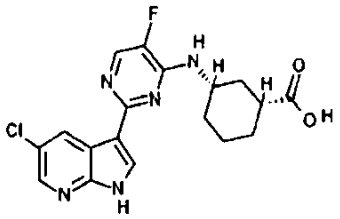
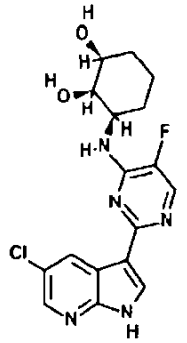
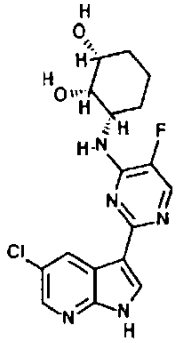
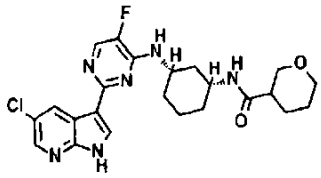
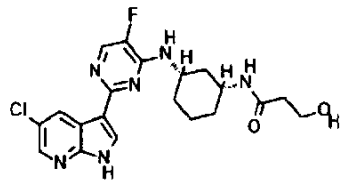
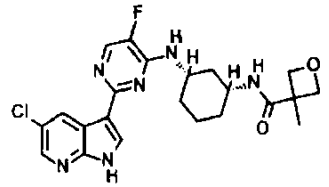
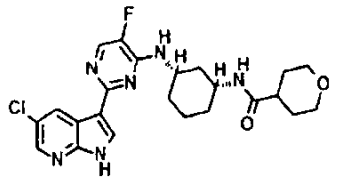
ŞEKİL 3



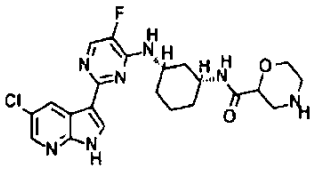
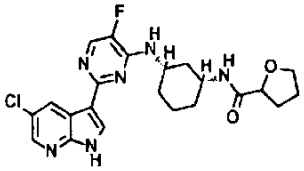
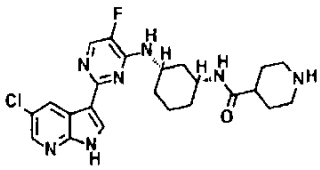
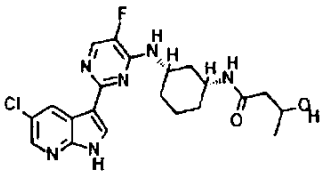
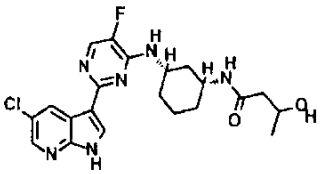
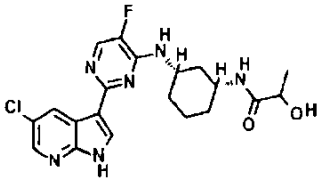
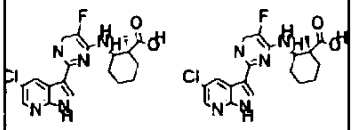
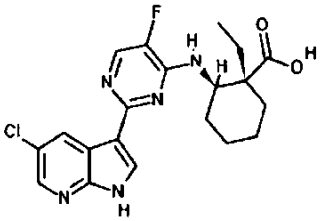
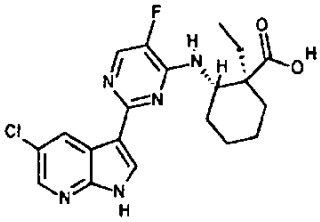
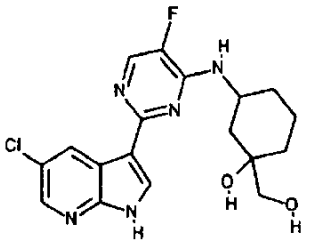
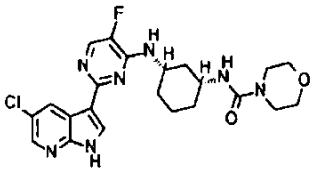
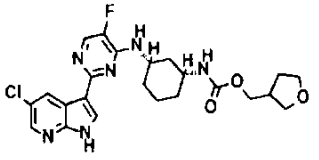
ŞEKİL 3



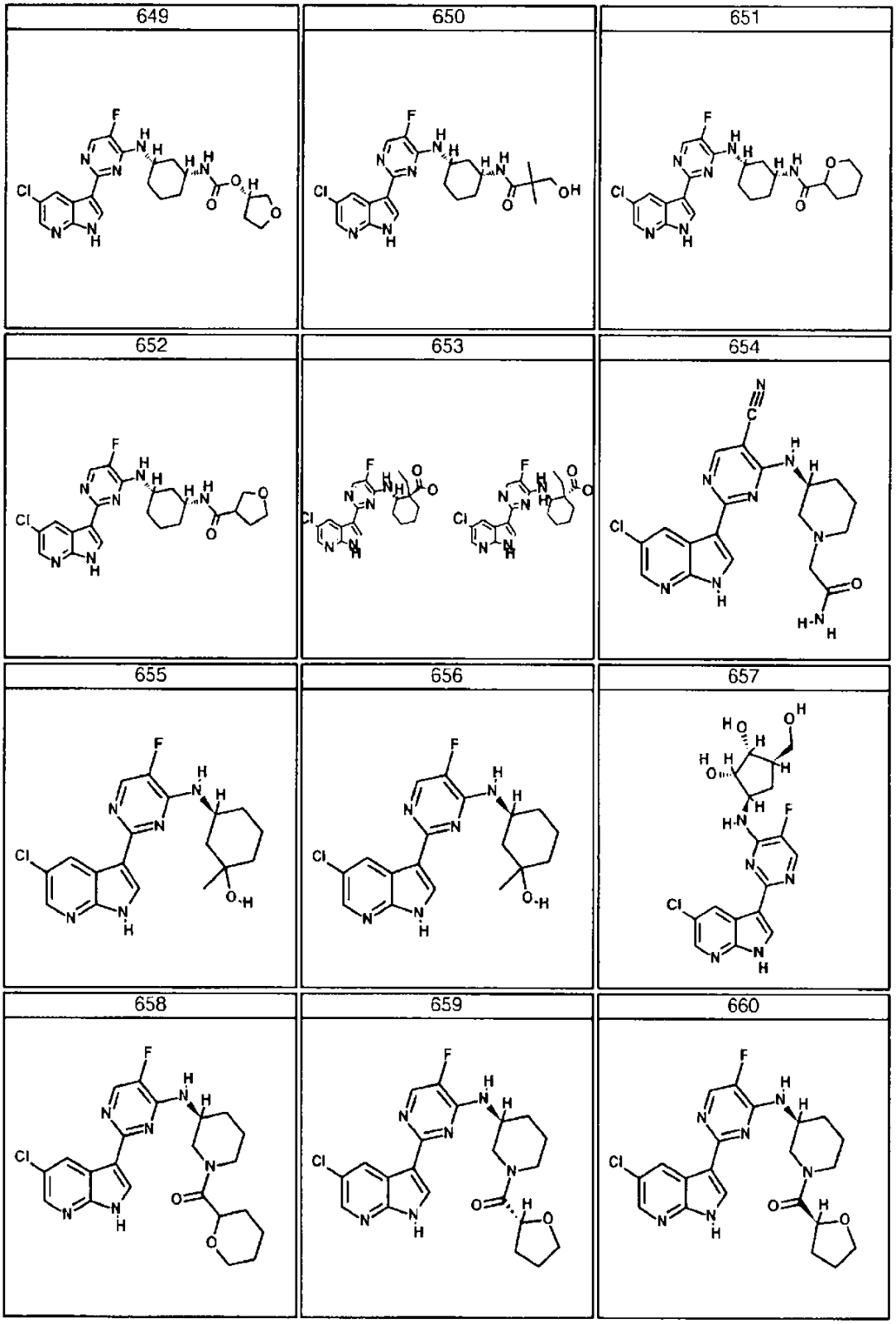
ŞEKİL 3

625	626	627
		
628	**629**	**630**
		
631	**632**	**633**
		
634	**635**	**636**
		

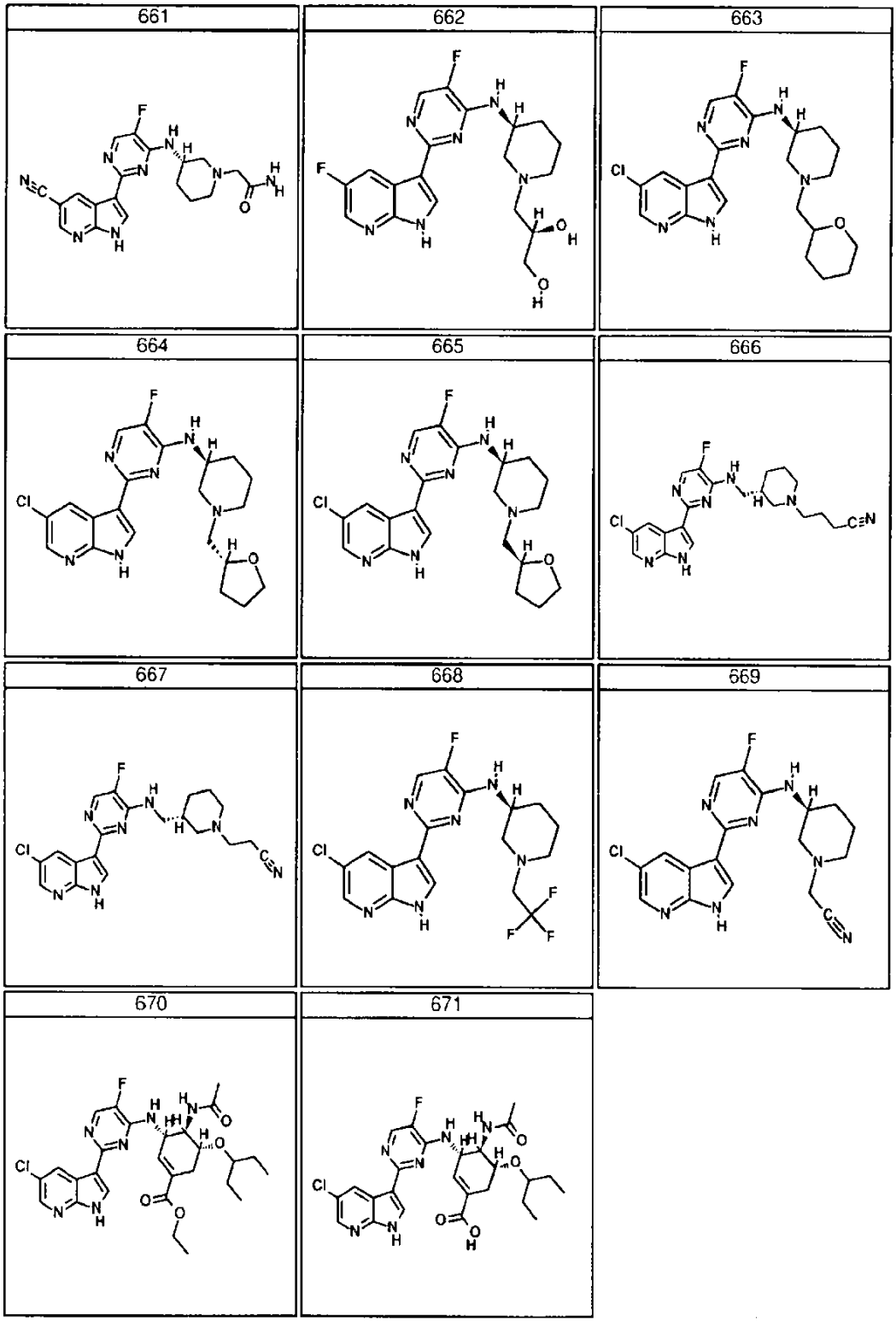
ŞEKİL 3

637	638	639
		
640	641	642
		
643	644	645
		
646	647	648
		

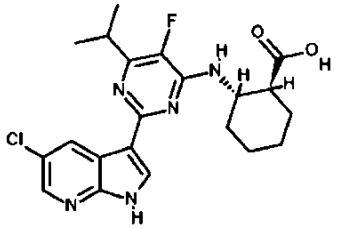
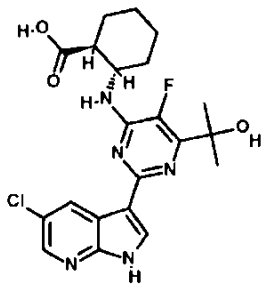
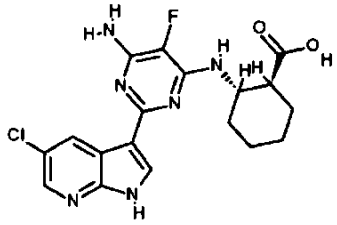
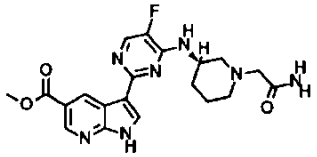
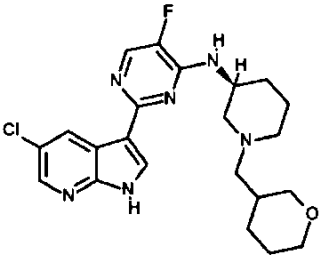
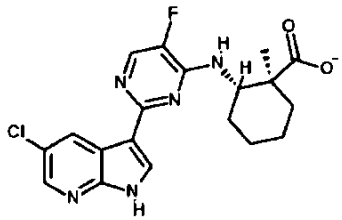
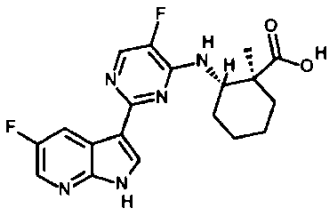
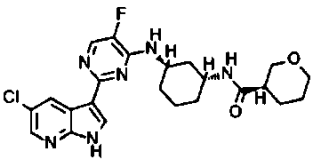
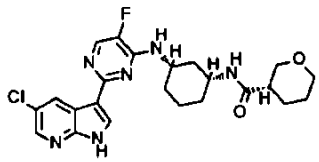
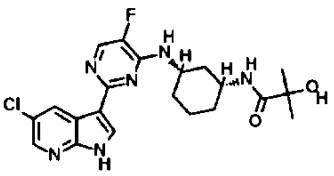
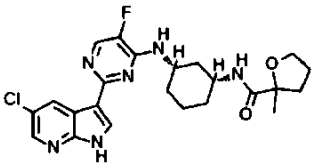
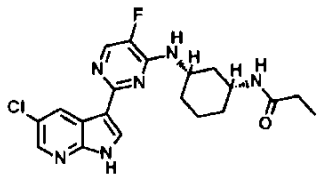
ŞEKİL 3



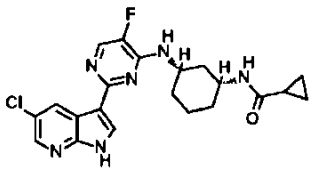
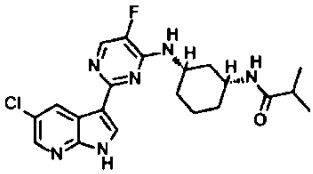
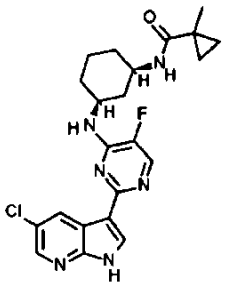
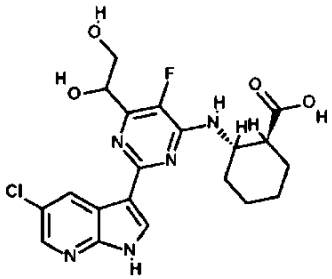
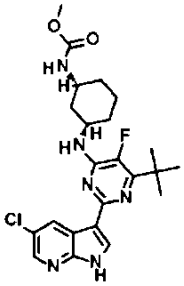
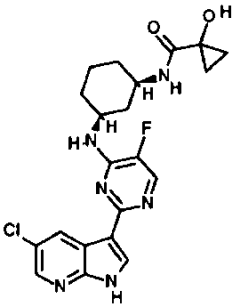
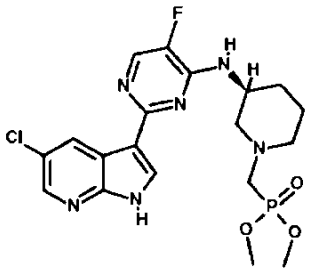
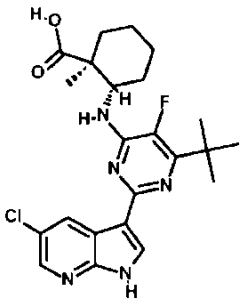
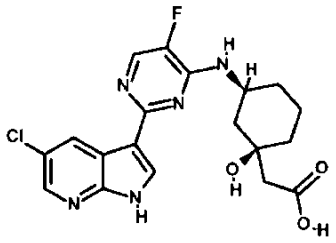
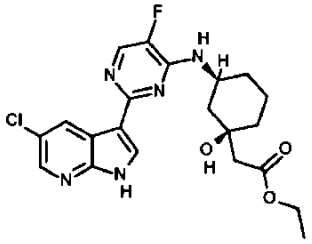
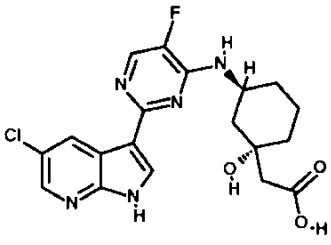
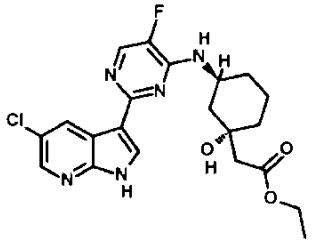
ŞEKİL 3



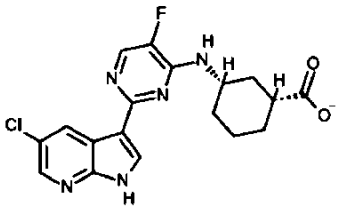
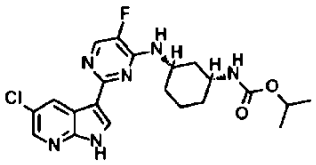
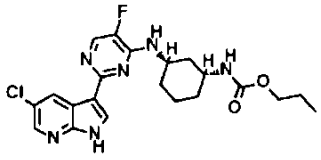
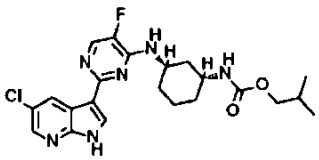
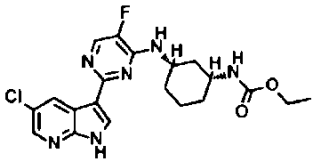
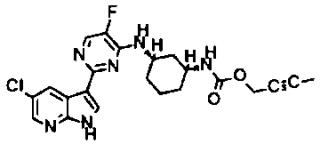
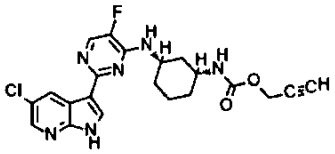
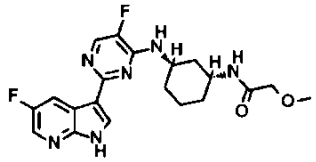
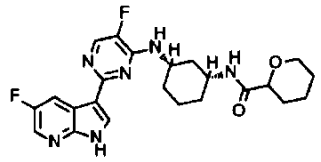
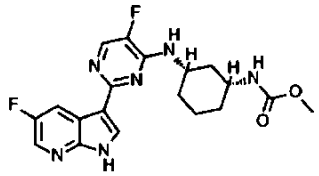
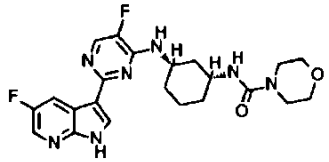
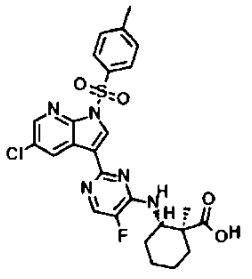
ŞEKİL 3

672	673	674
		
675	676	677
		
678	679	680
		
681	682	683
		

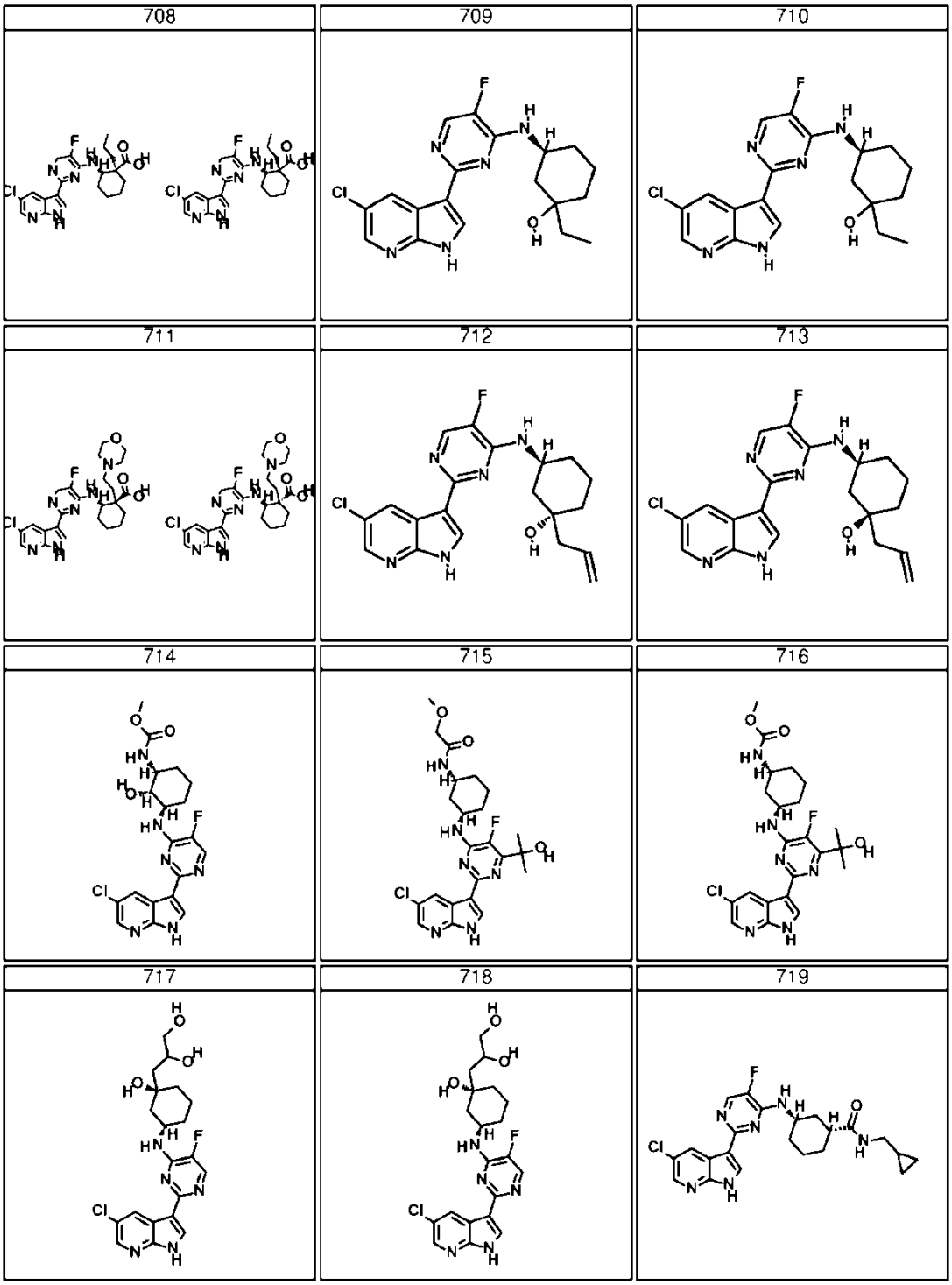
ŞEKİL 4

684	685	686
		
687	688	689
		
690	691	692
		
693	694	695
		

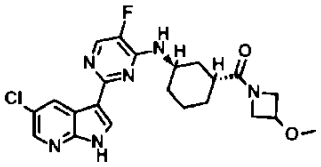
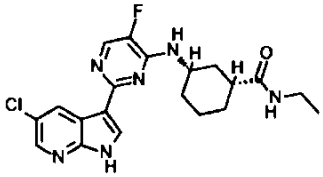
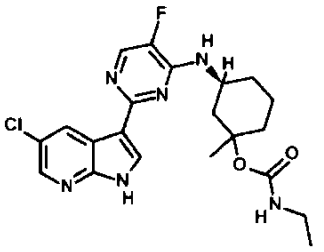
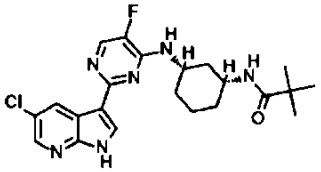
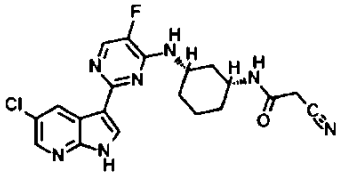
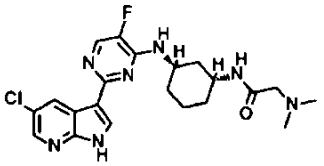
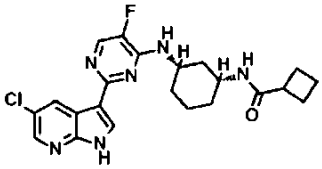
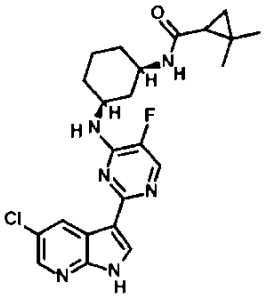
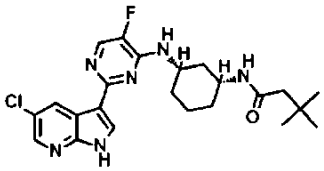
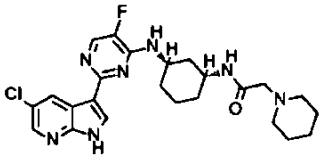
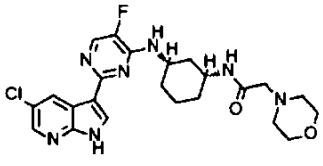
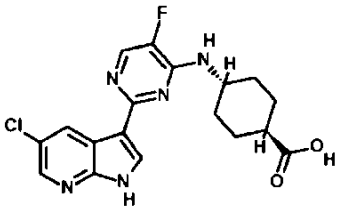
ŞEKİL 4

696	697	698
		
699	700	701
		
702	703	704
		
705	706	707
		

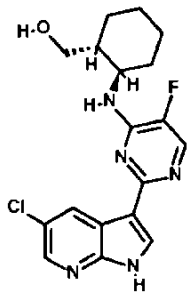
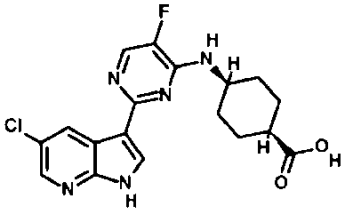
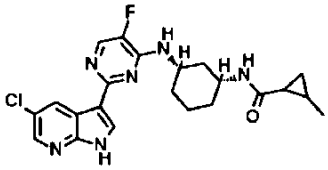
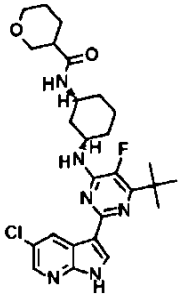
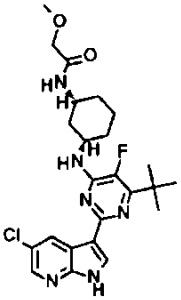
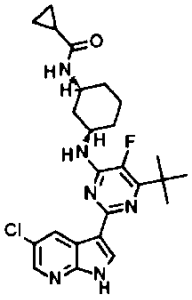
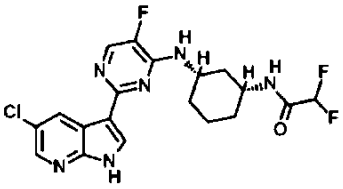
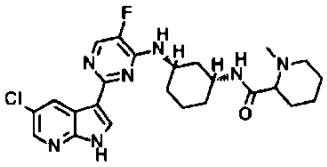
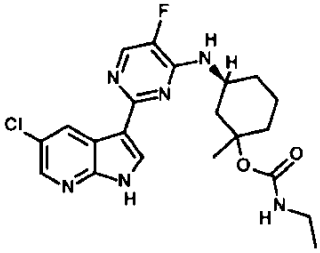
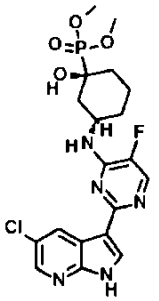
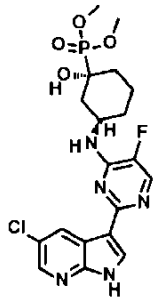
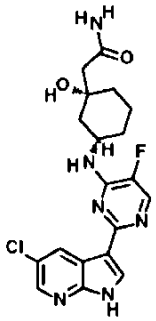
ŞEKİL 4



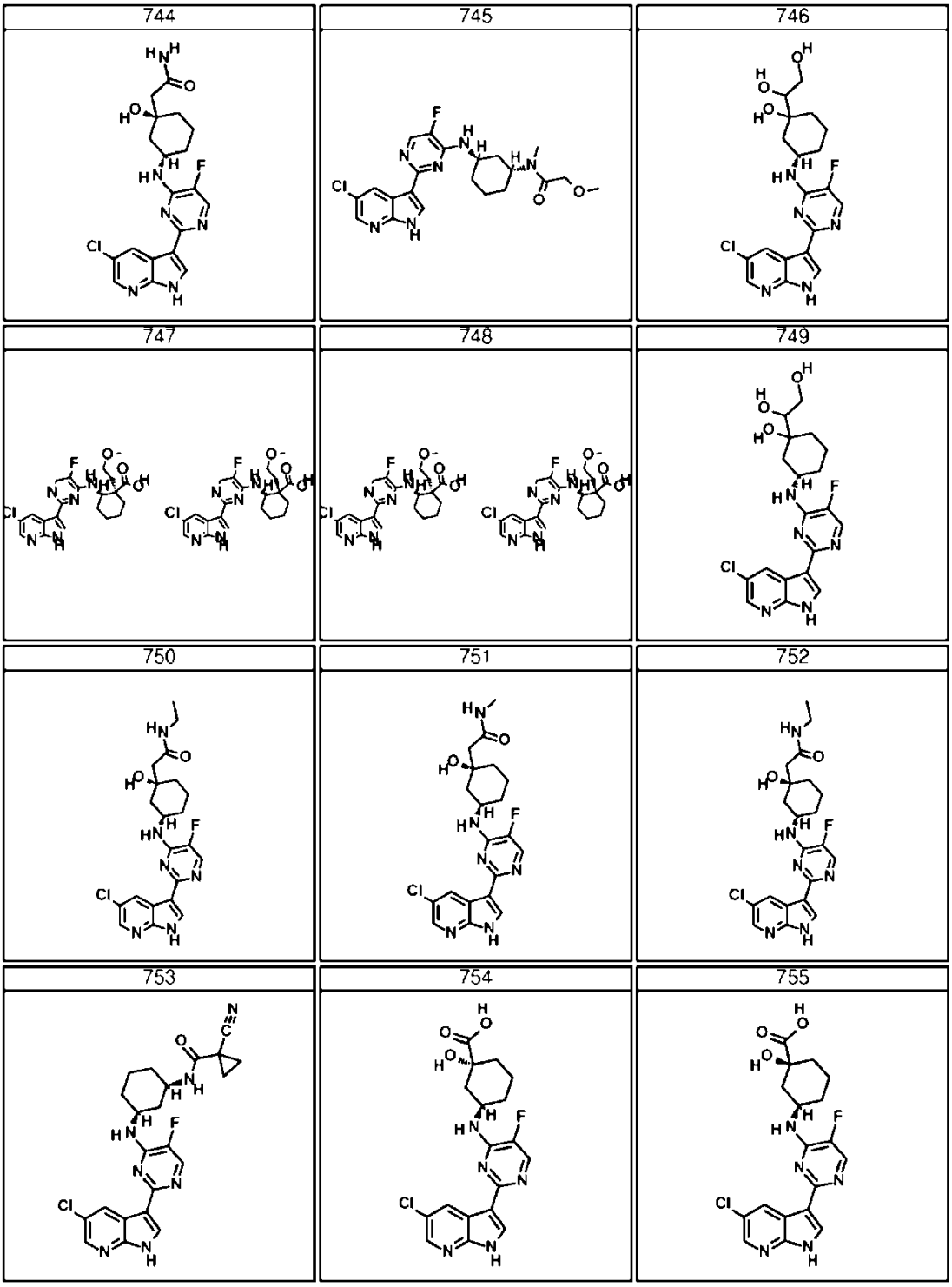
ŞEKİL 4

720	721	722
		
723	724	725
		
726	727	728
		
729	730	731
		

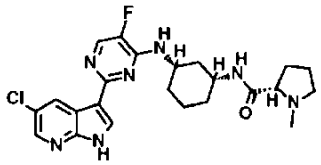
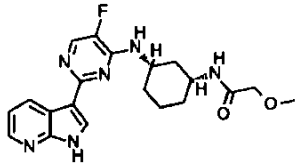
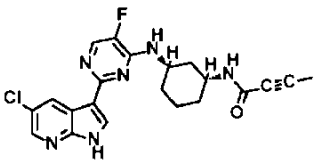
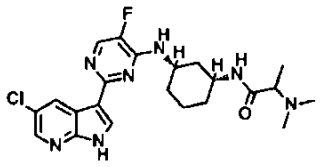
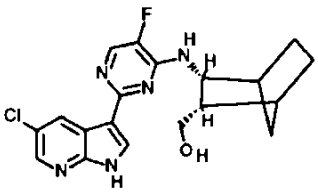
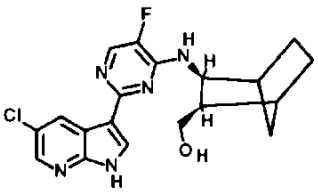
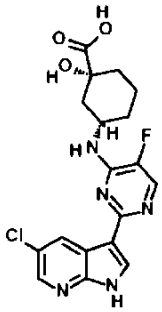
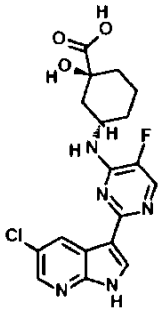
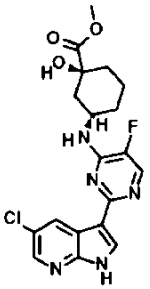
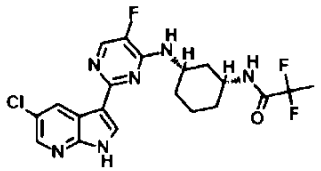
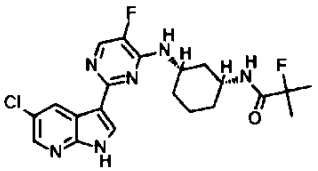
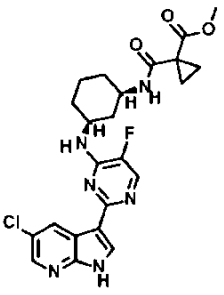
ŞEKİL 4

732	733	734
		
735	736	737
		
738	739	740
		
741	742	743
		

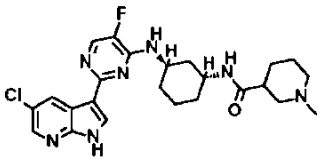
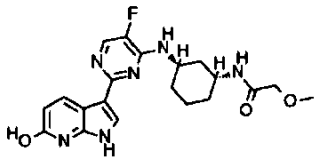
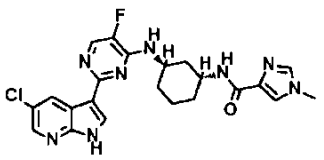
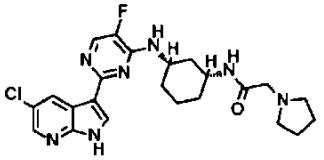
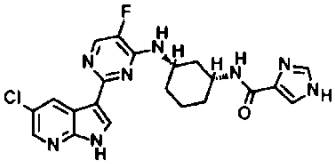
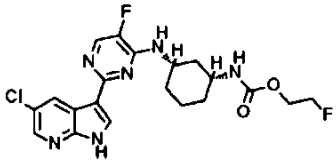
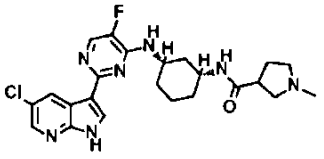
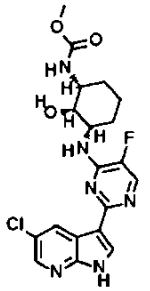
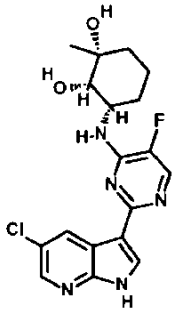
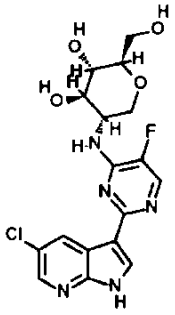
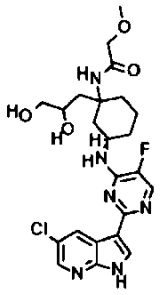
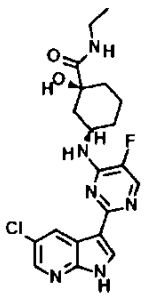
ŞEKİL 4



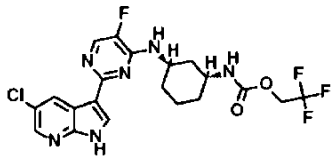
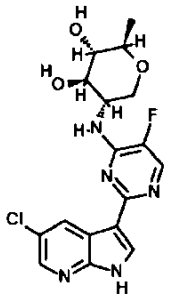
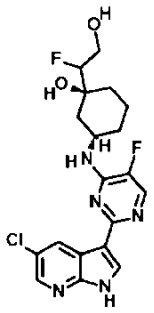
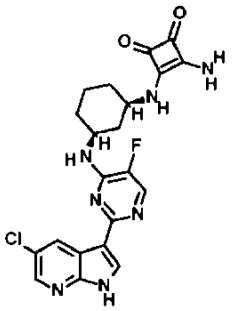
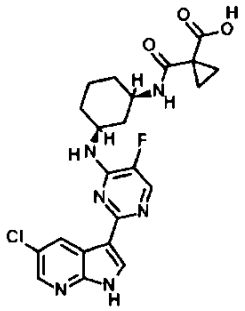
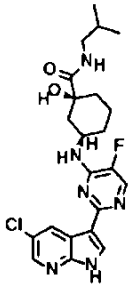
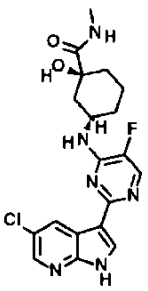
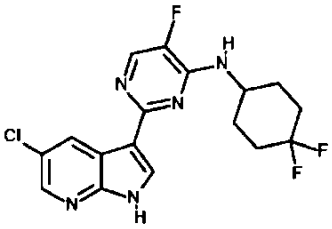
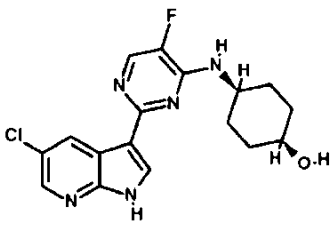
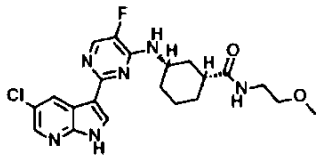
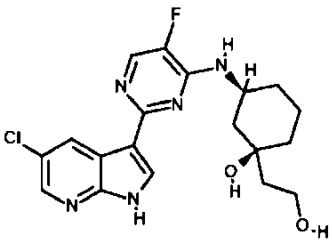
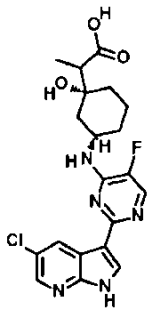
ŞEKİL 4

756	757	758
		
759	760	761
		
762	763	764
		
765	766	767
		

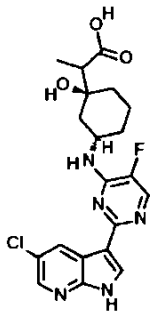
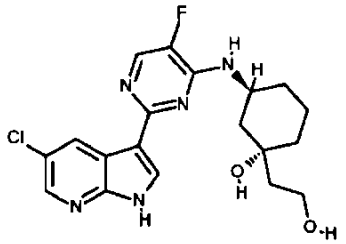
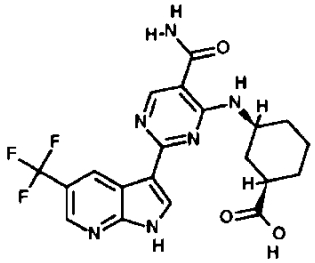
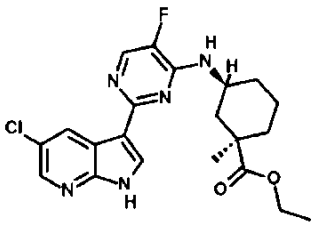
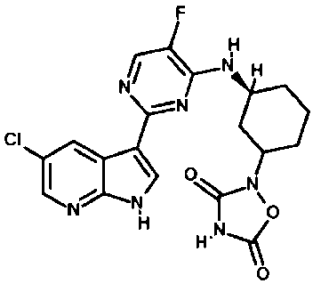
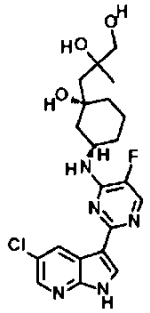
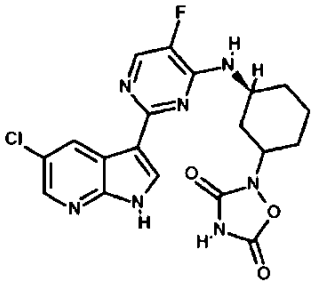
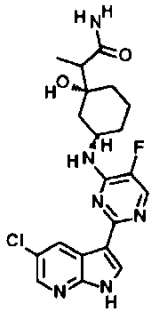
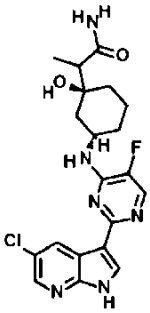
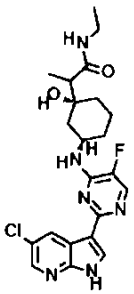
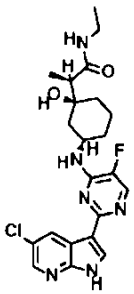
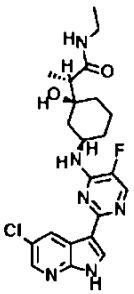
ŞEKİL 4

768	769	770
		
771	772	773
		
774	775	776
		
777	778	779
		

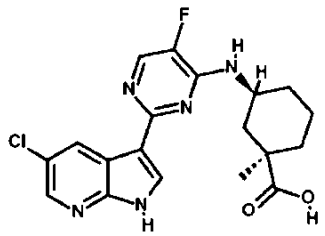
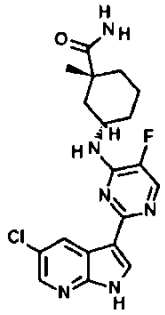
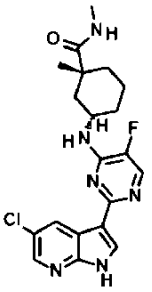
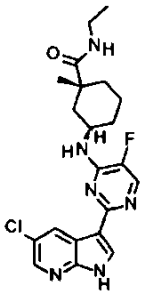
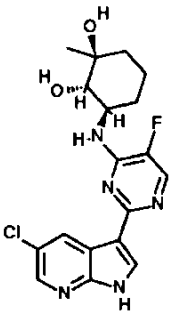
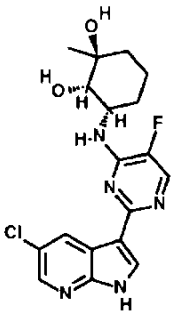
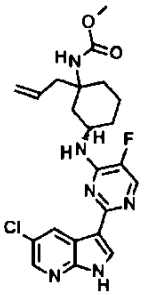
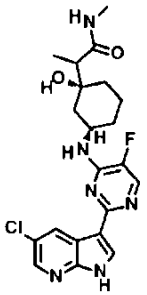
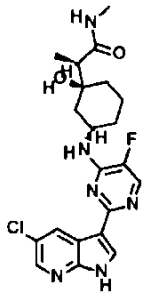
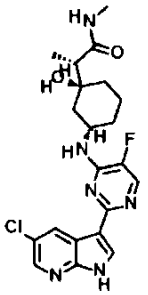
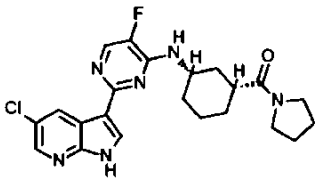
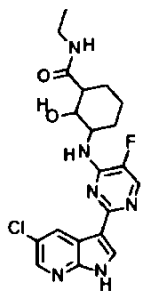
ŞEKİL 4

780	781	782
		
783	784	785
		
786	787	788
		
789	790	791
		

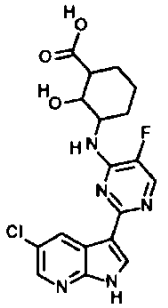
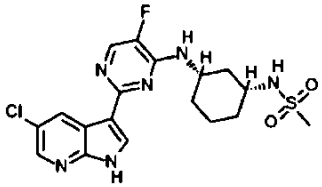
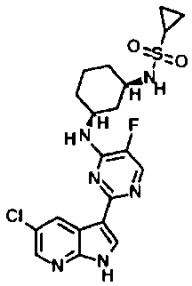
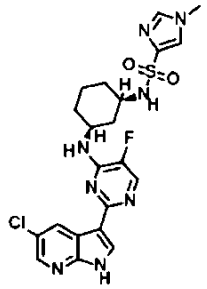
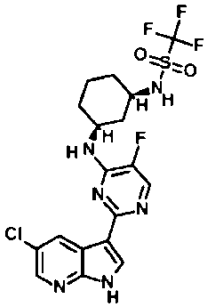
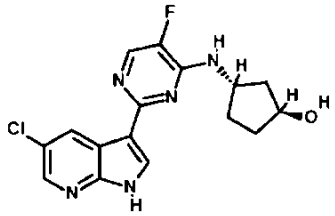
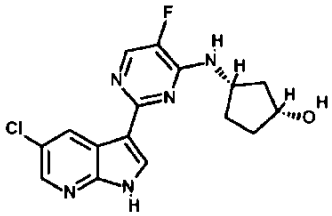
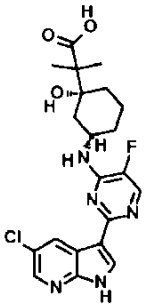
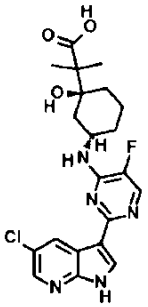
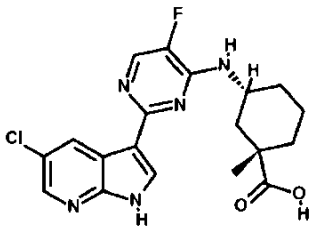
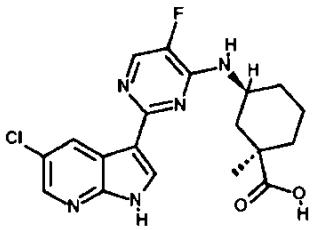
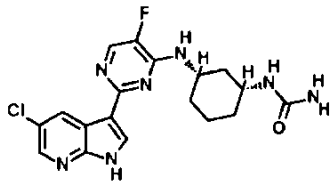
ŞEKİL 4

792	793	794
		
795	796	797
		
798	799	800
		
801	802	803
		

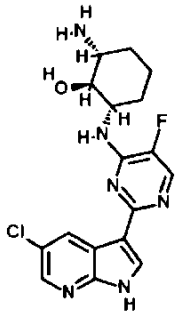
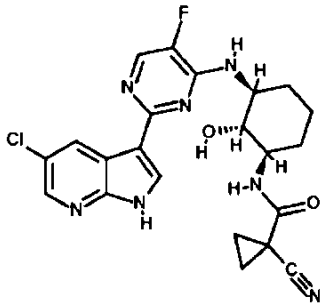
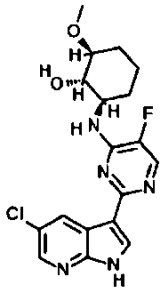
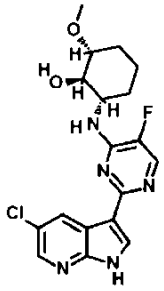
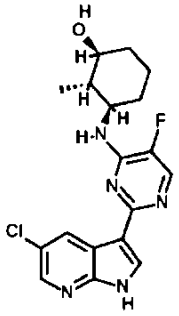
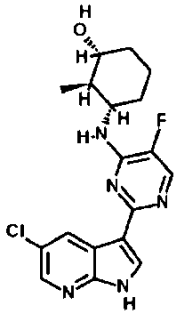
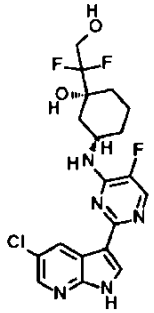
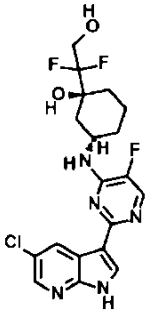
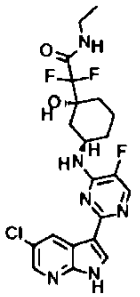
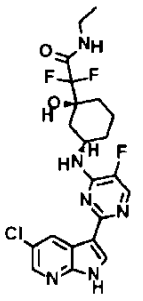
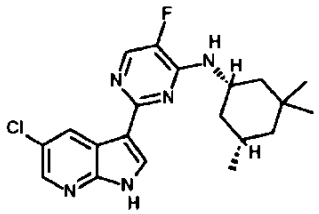
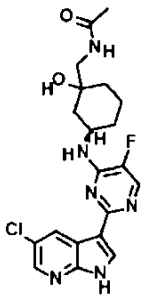
ŞEKİL 4

804	805	806
		
807	808	809
		
810	811	812
		
813	814	815
		

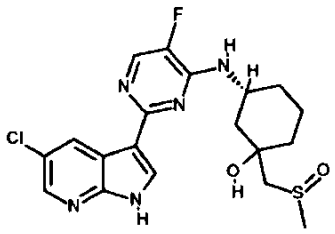
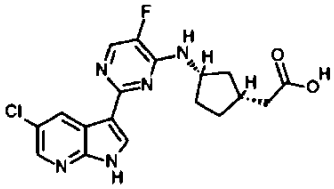
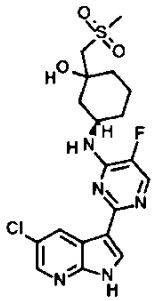
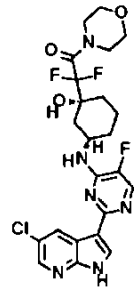
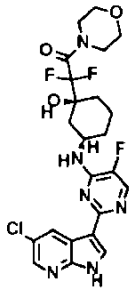
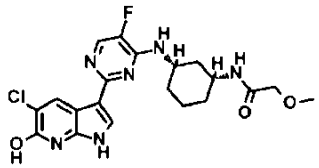
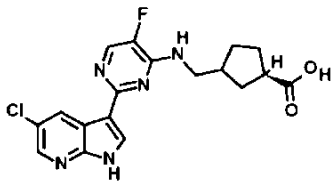
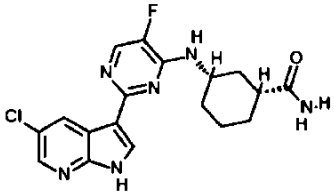
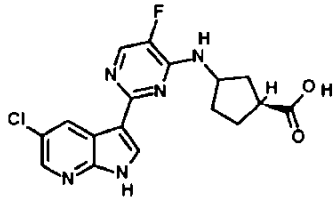
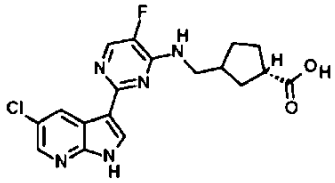
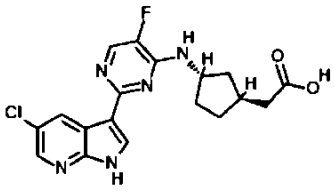
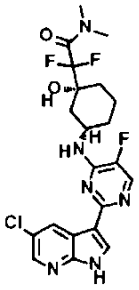
ŞEKİL 4

816	817	818
		
819	820	821
		
822	823	824
		
825	826	827
		

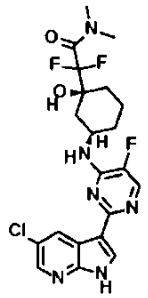
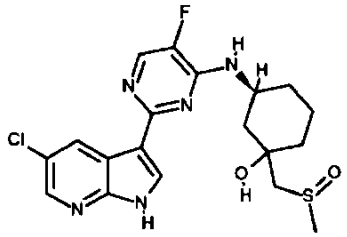
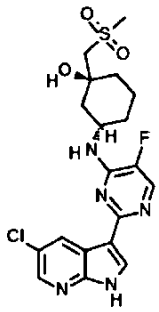
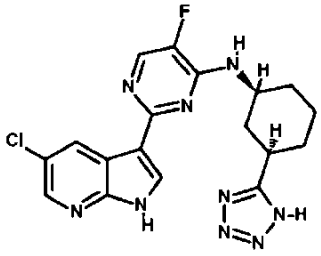
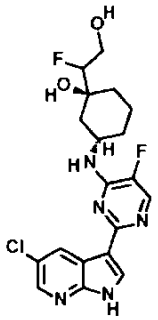
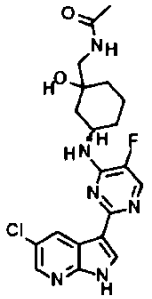
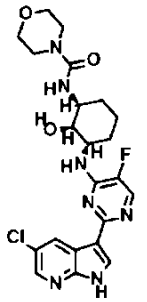
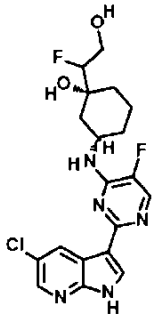
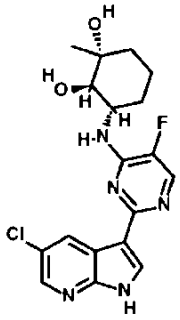
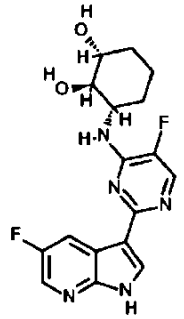
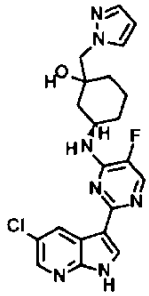
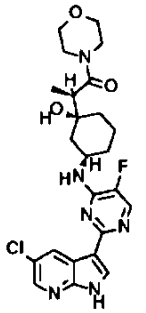
ŞEKİL 4

828	829	830
		
831	832	833
		
834	835	836
		
837	838	839
		

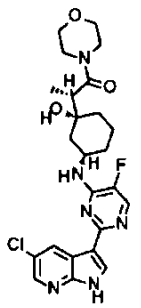
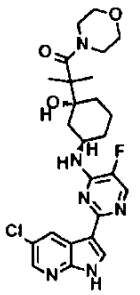
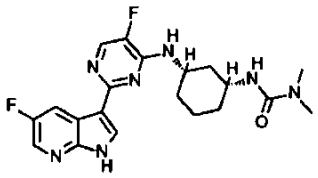
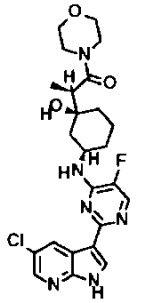
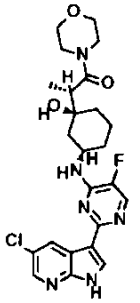
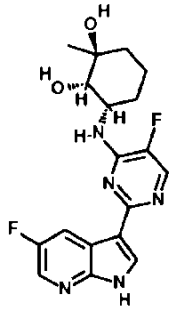
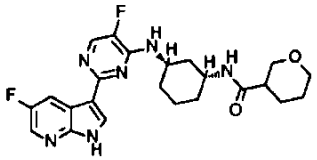
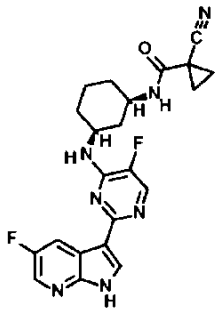
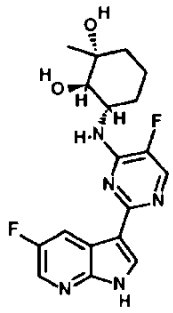
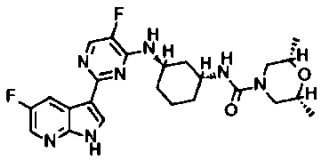
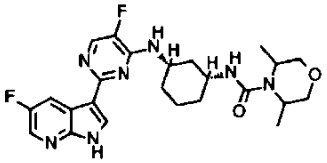
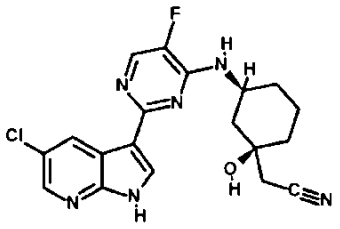
ŞEKİL 4

840	841	842
		
843	844	845
		
846	847	848
		
849	850	851
		

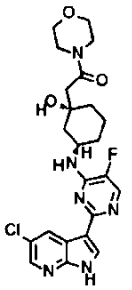
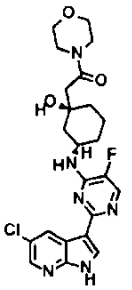
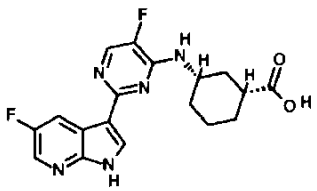
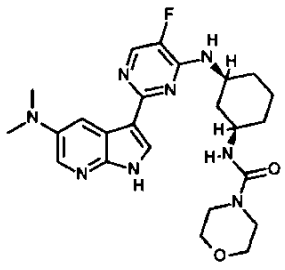
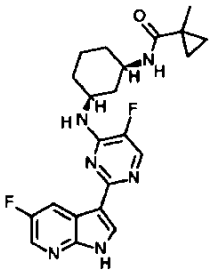
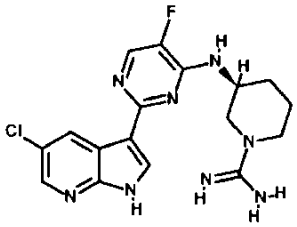
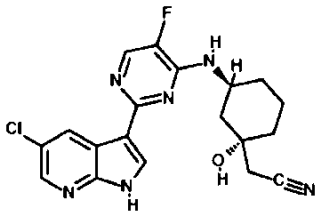
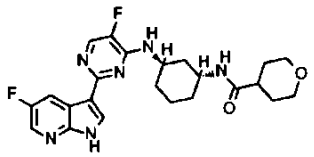
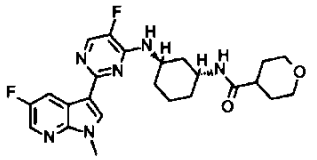
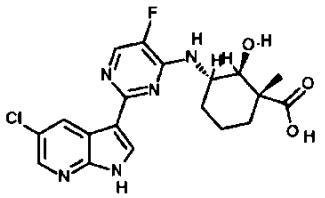
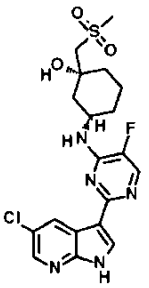
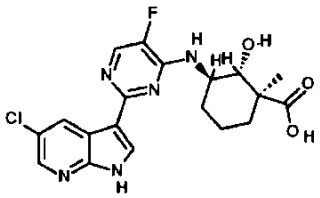
ŞEKİL 4

852	853	854
		
855	856	857
		
858	859	860
		
861	862	863
		

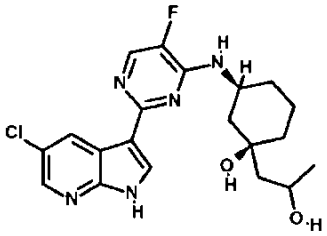
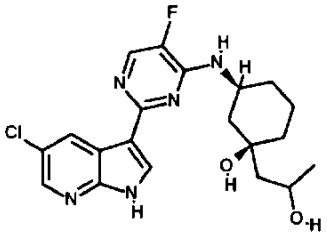
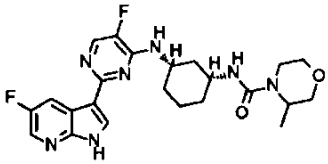
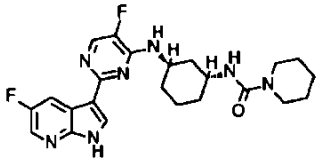
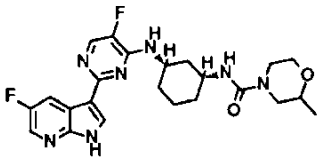
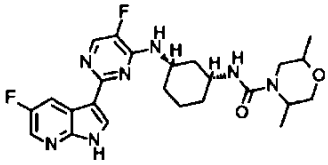
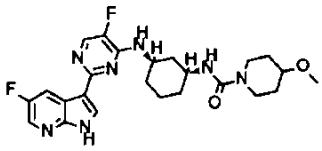
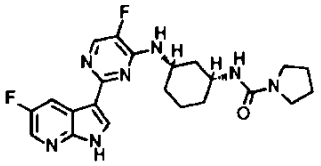
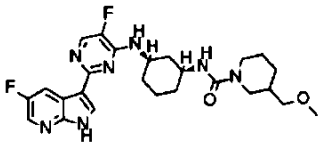
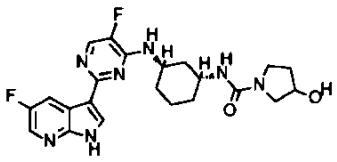
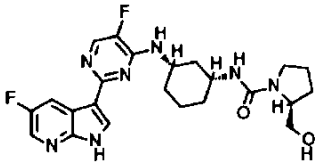
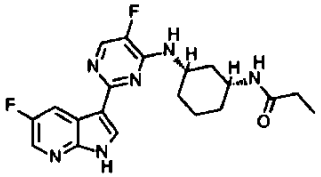
ŞEKİL 4

864	865	866
		
867	868	869
		
870	871	872
		
873	874	875
		

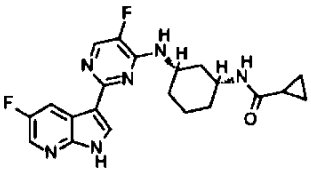
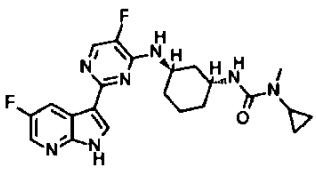
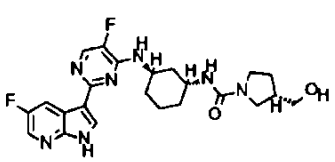
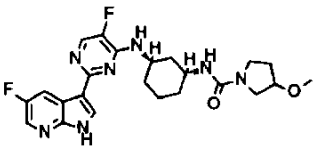
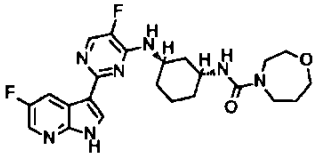
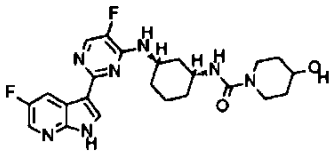
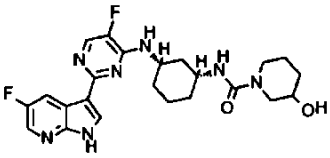
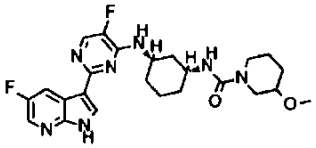
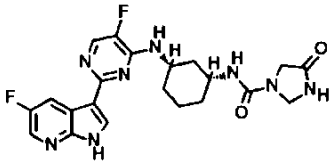
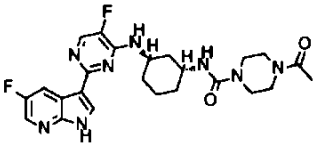
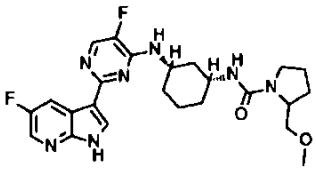
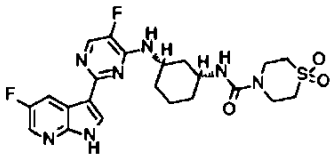
ŞEKİL 4

876	877	878
		
879	880	881
		
882	883	884
		
885	886	887
		

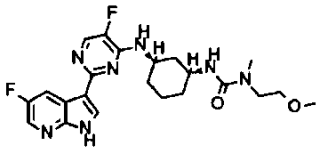
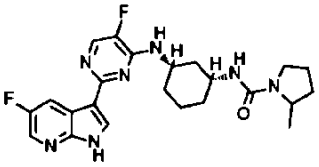
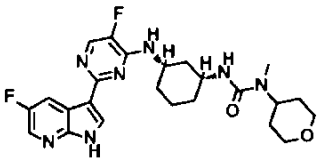
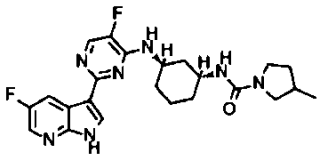
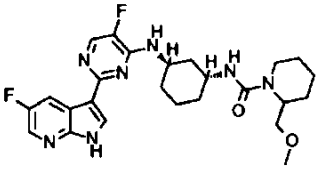
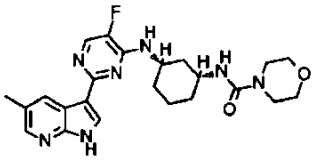
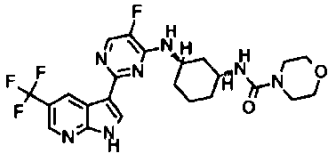
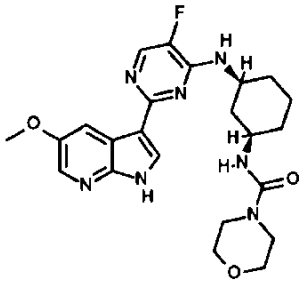
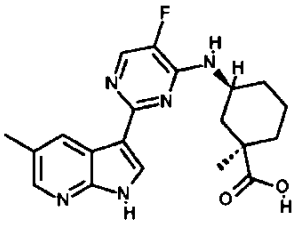
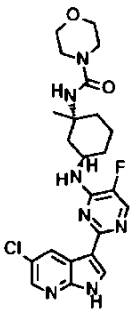
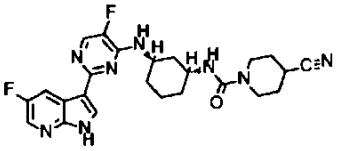
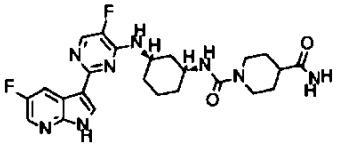
ŞEKİL 4

888	889	890
		
891	892	893
		
894	895	896
		
897	898	899
		

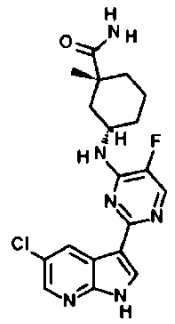
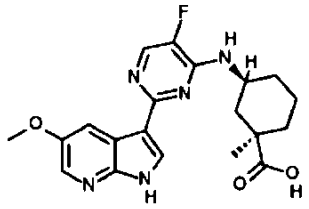
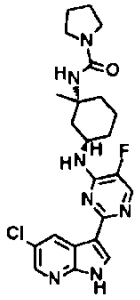
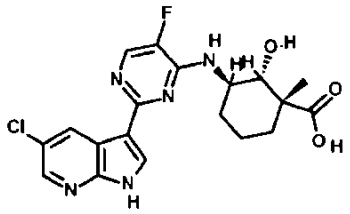
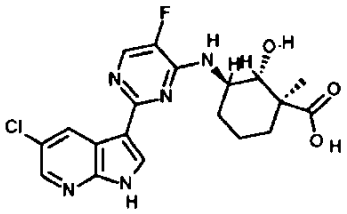
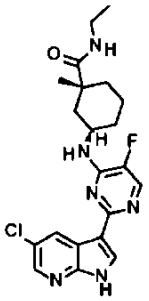
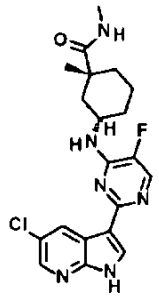
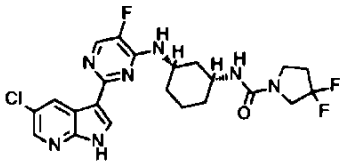
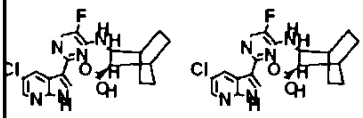
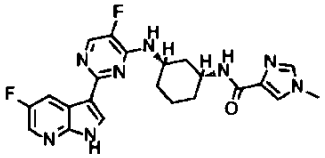
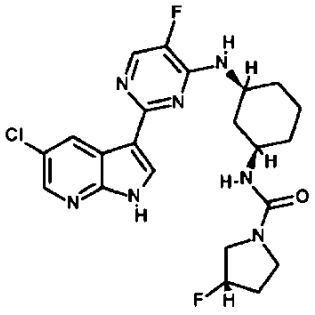
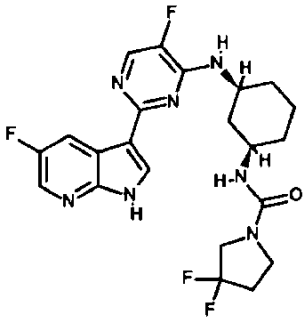
ŞEKİL 4

900	901	902
		
903	904	905
		
906	907	908
		
909	910	911
		

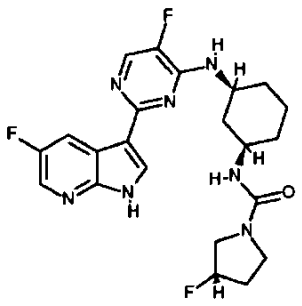
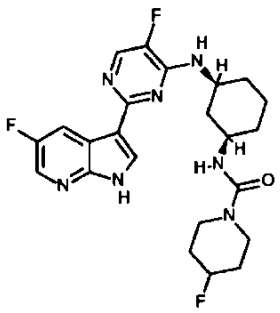
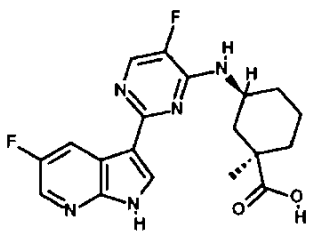
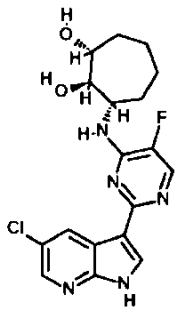
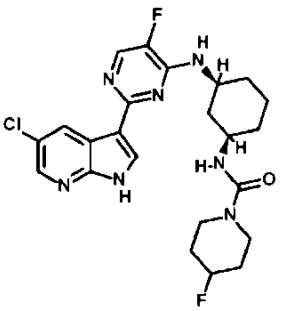
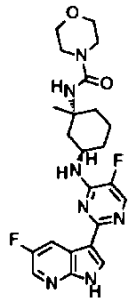
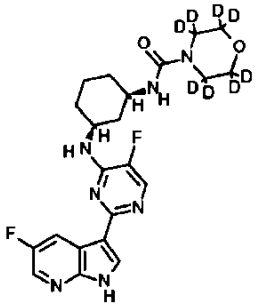
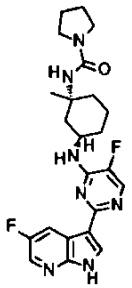
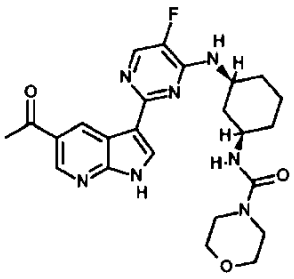
ŞEKİL 4

912	913	914
		
915	916	917
		
918	919	920
		
921	922	923
		

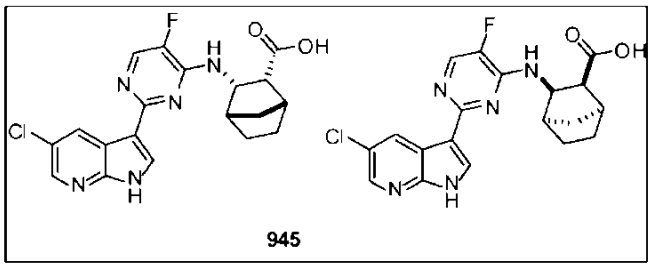
ŞEKİL 4

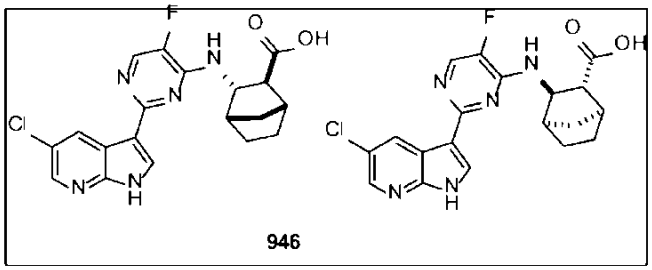
924	925	926
		
927	928	929
		
930	931	932
		
933	934	935
		

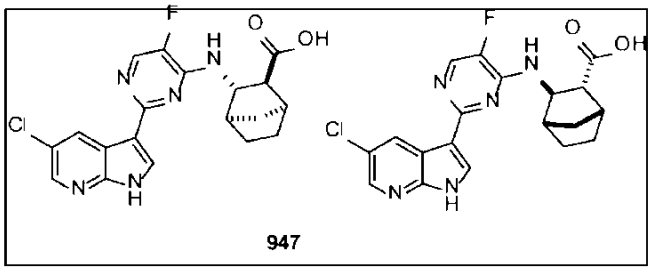
ŞEKİL 4

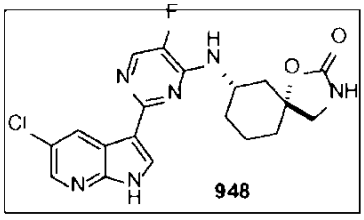
936	937	938
		
939	940	941
		
942	943	944
		

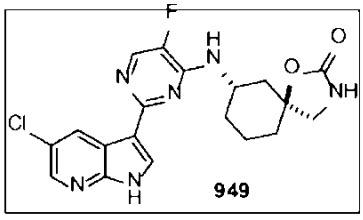
ŞEKİL 4

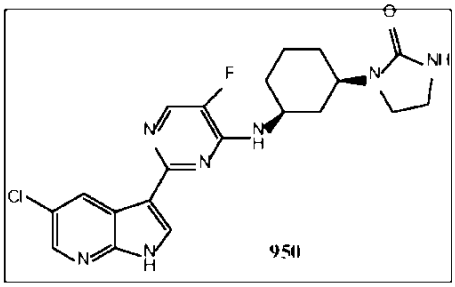


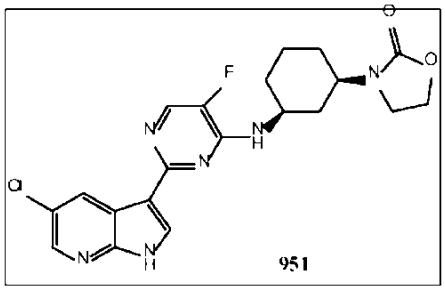




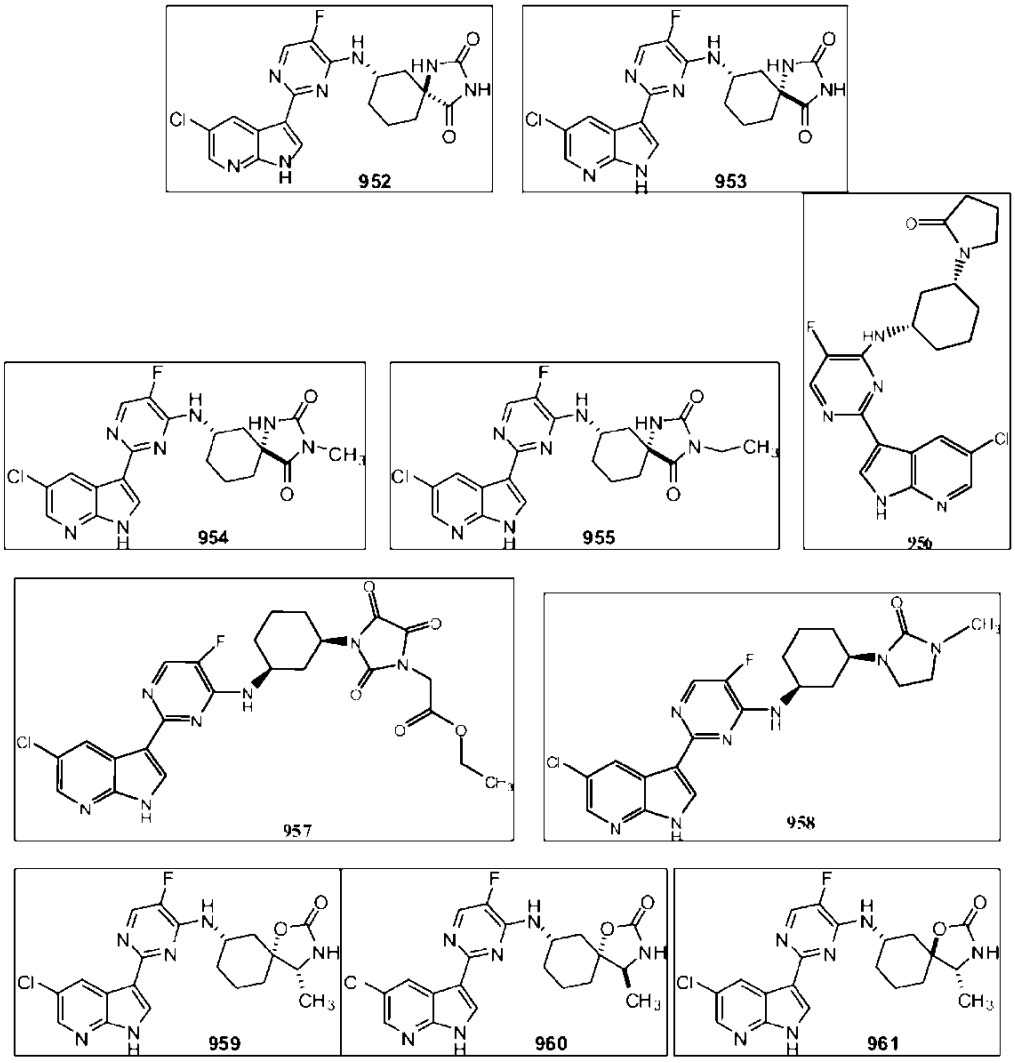




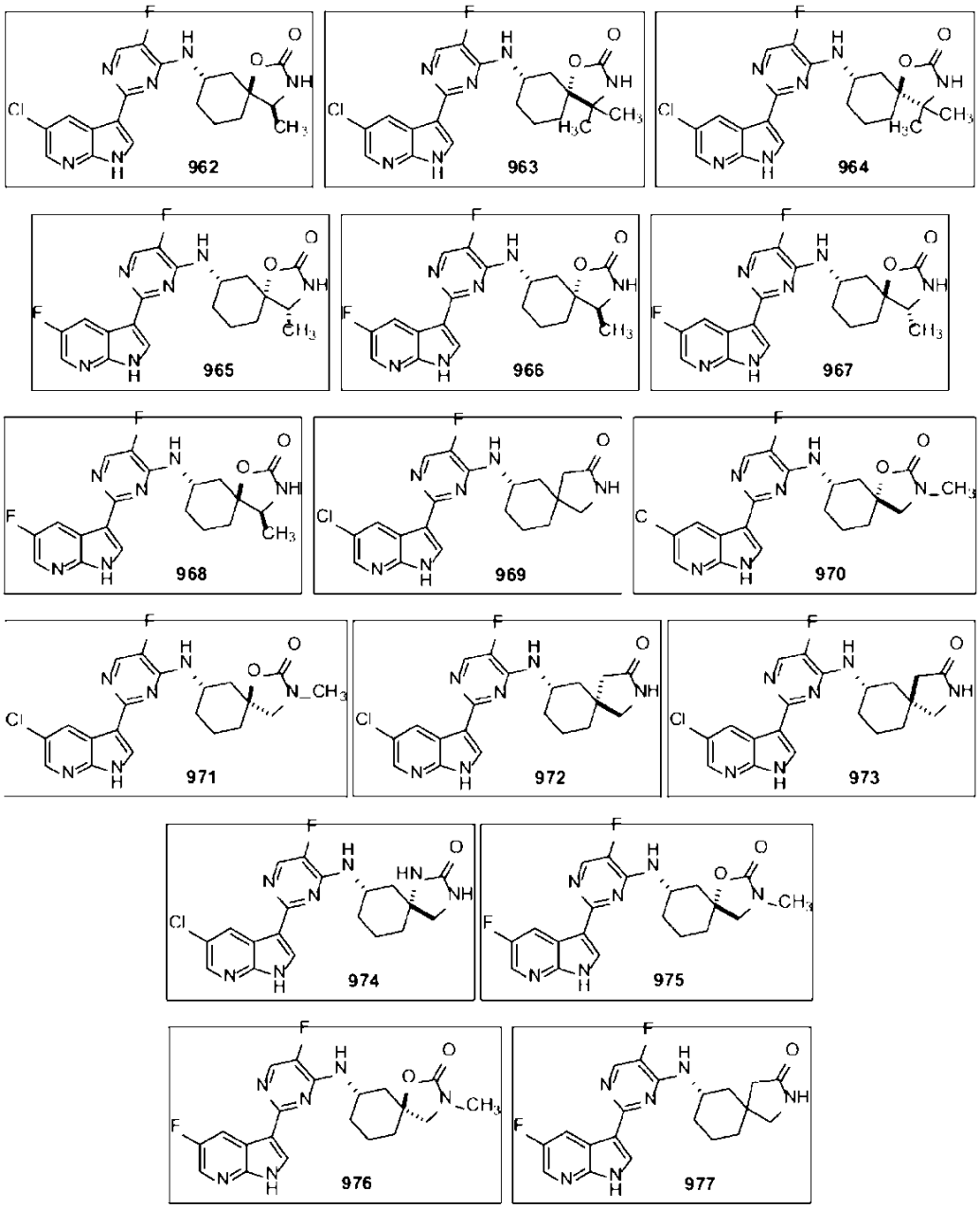




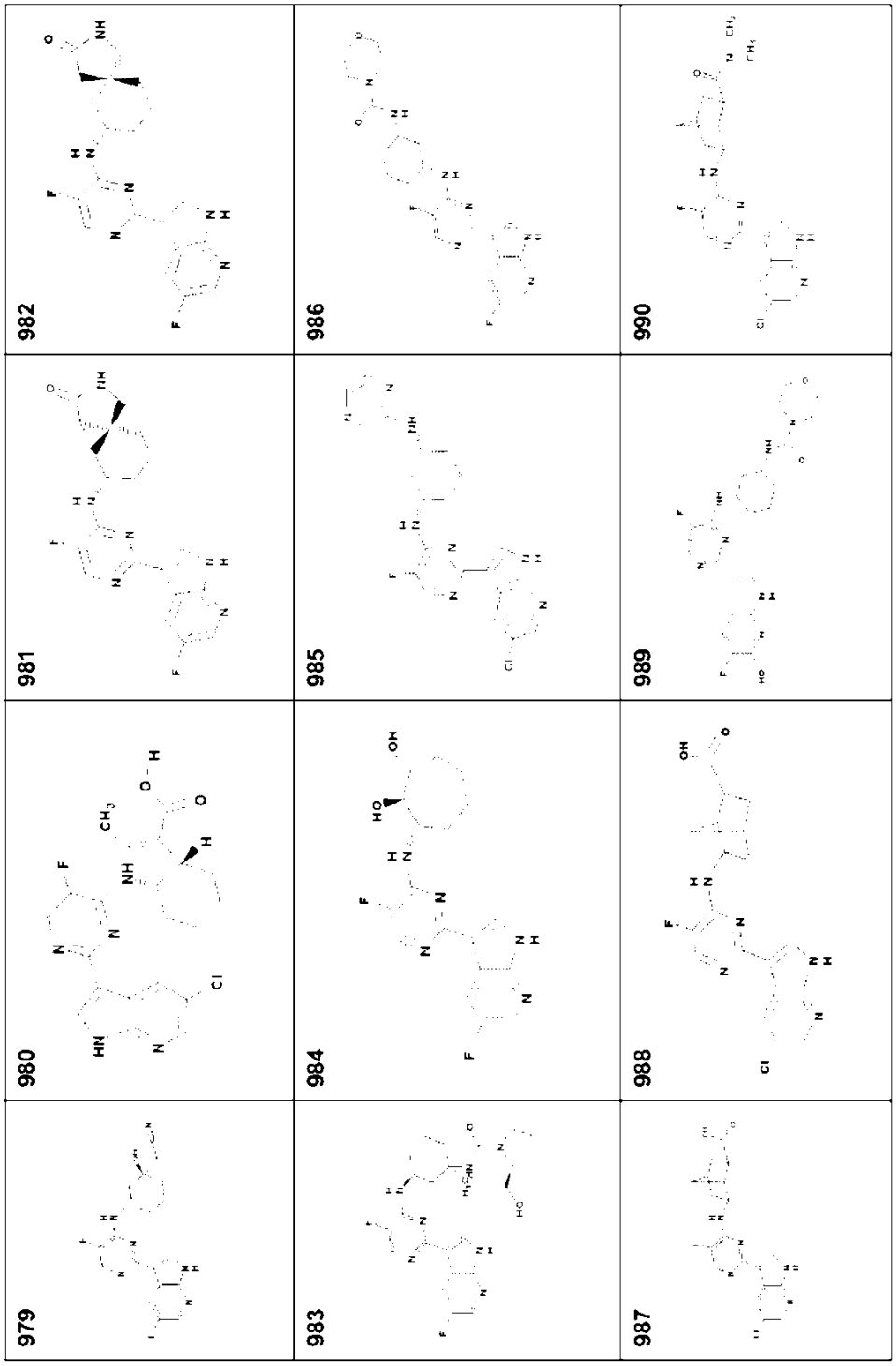
ŞEKİL 5



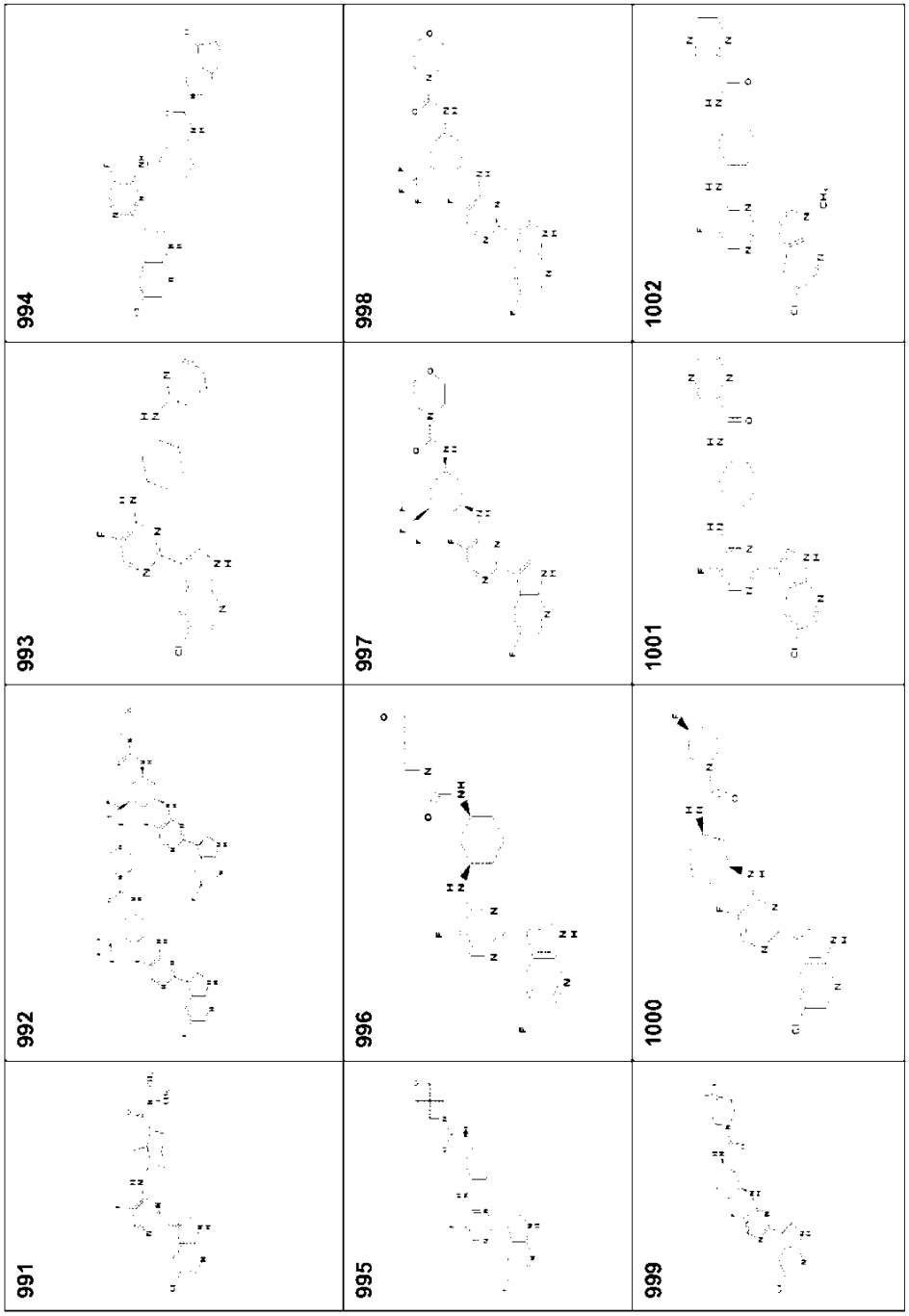
ŞEKİL 5



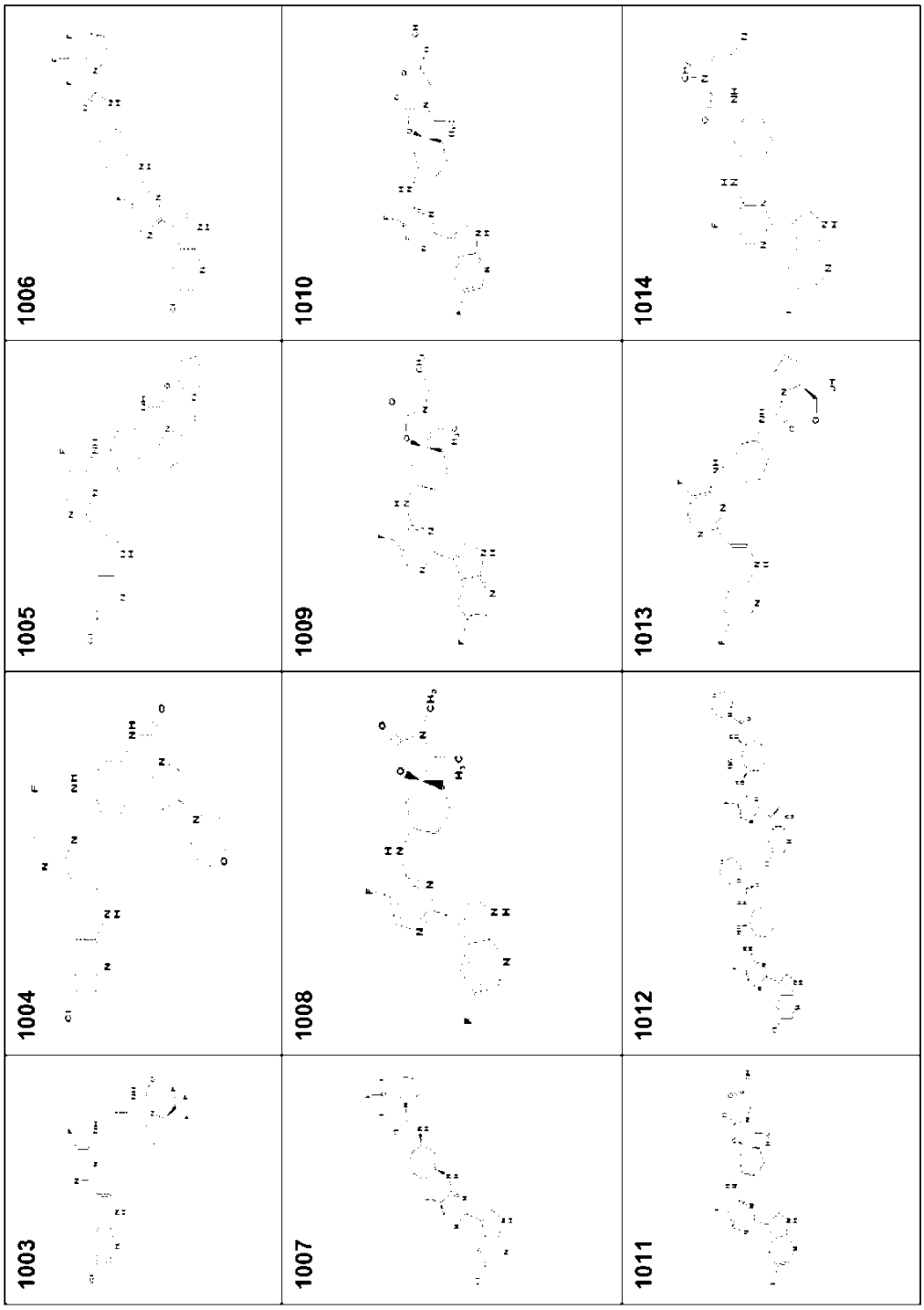
ŞEKİL 5



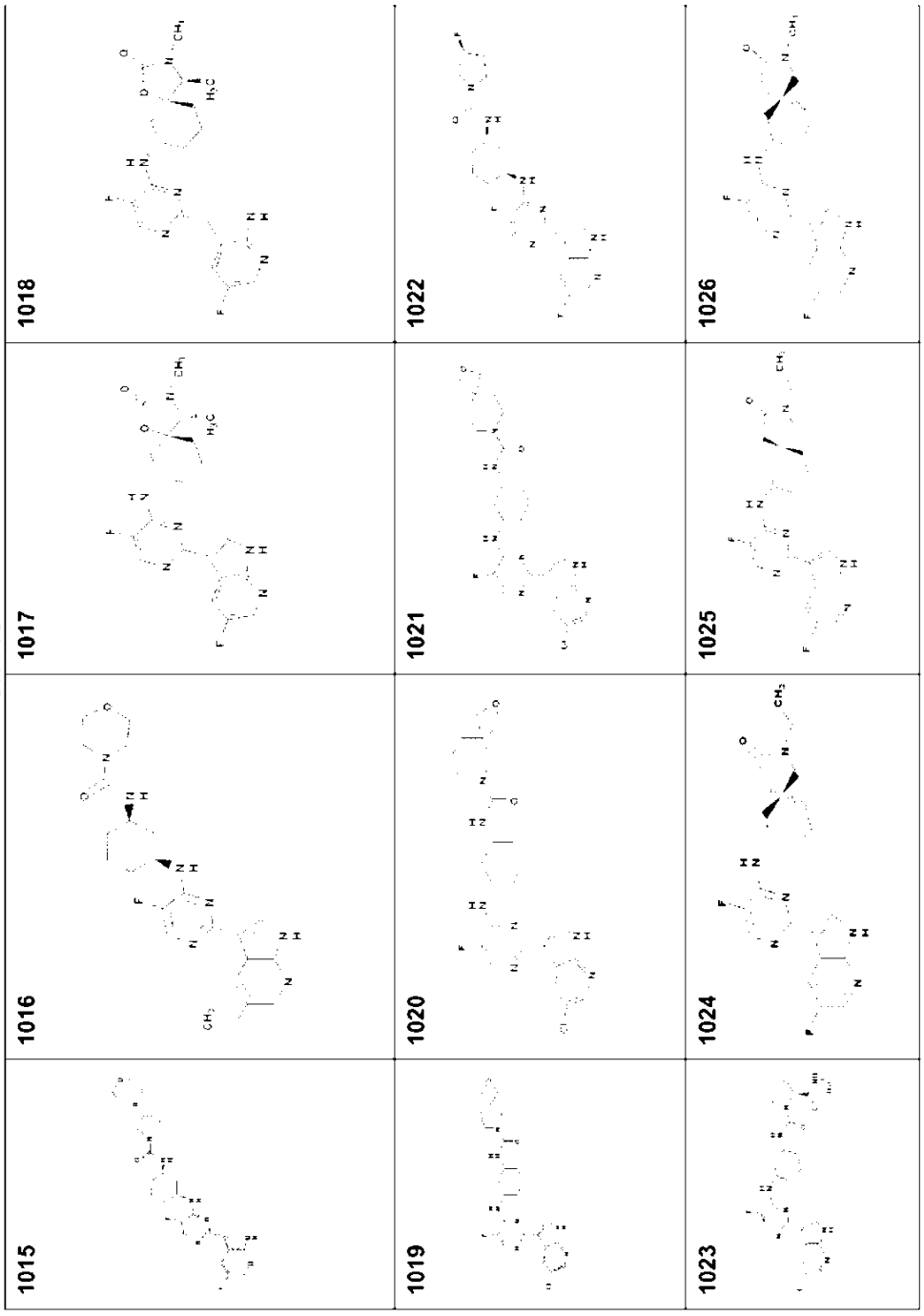
ŞEKİL 6



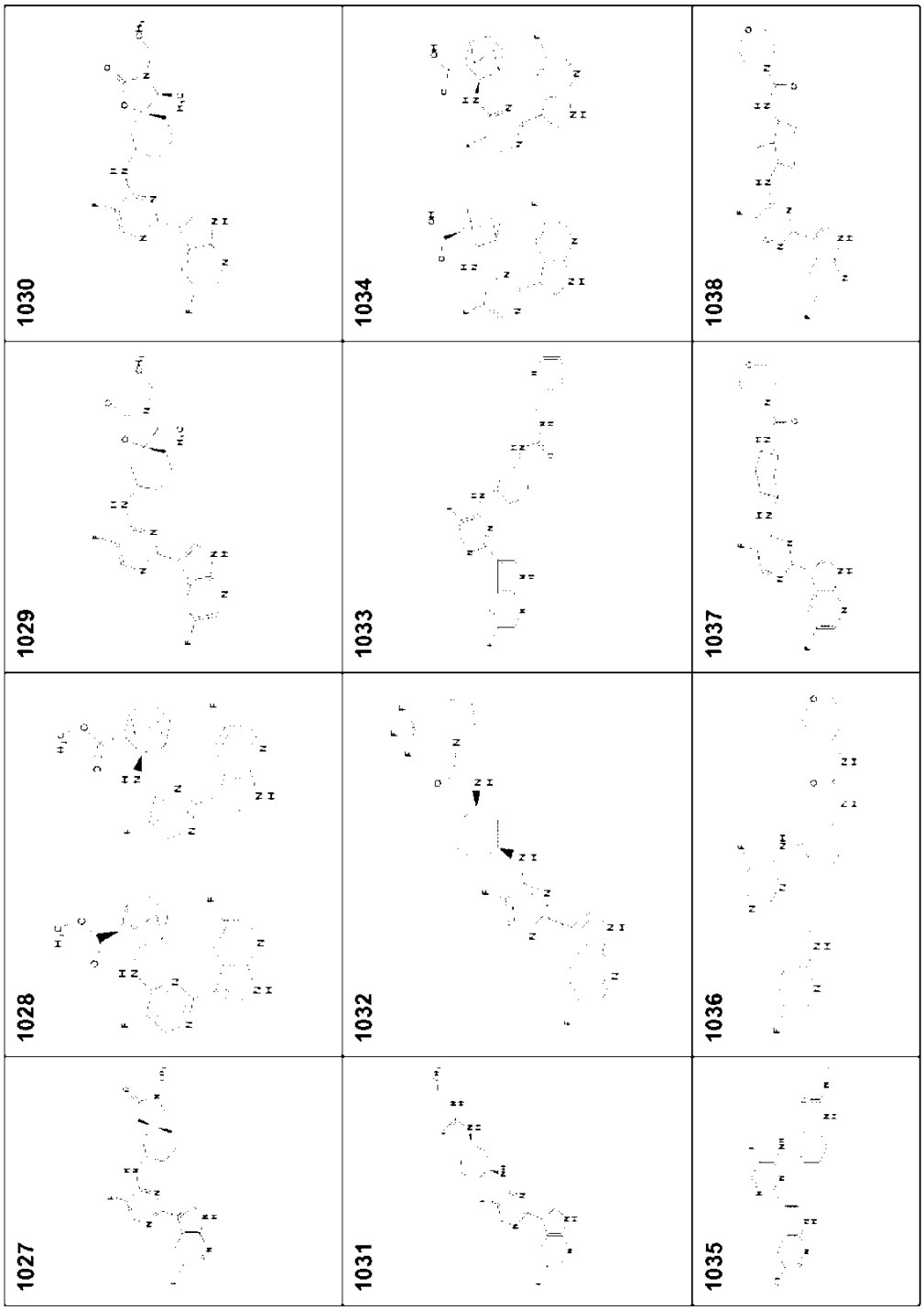
ŞEKİL 6



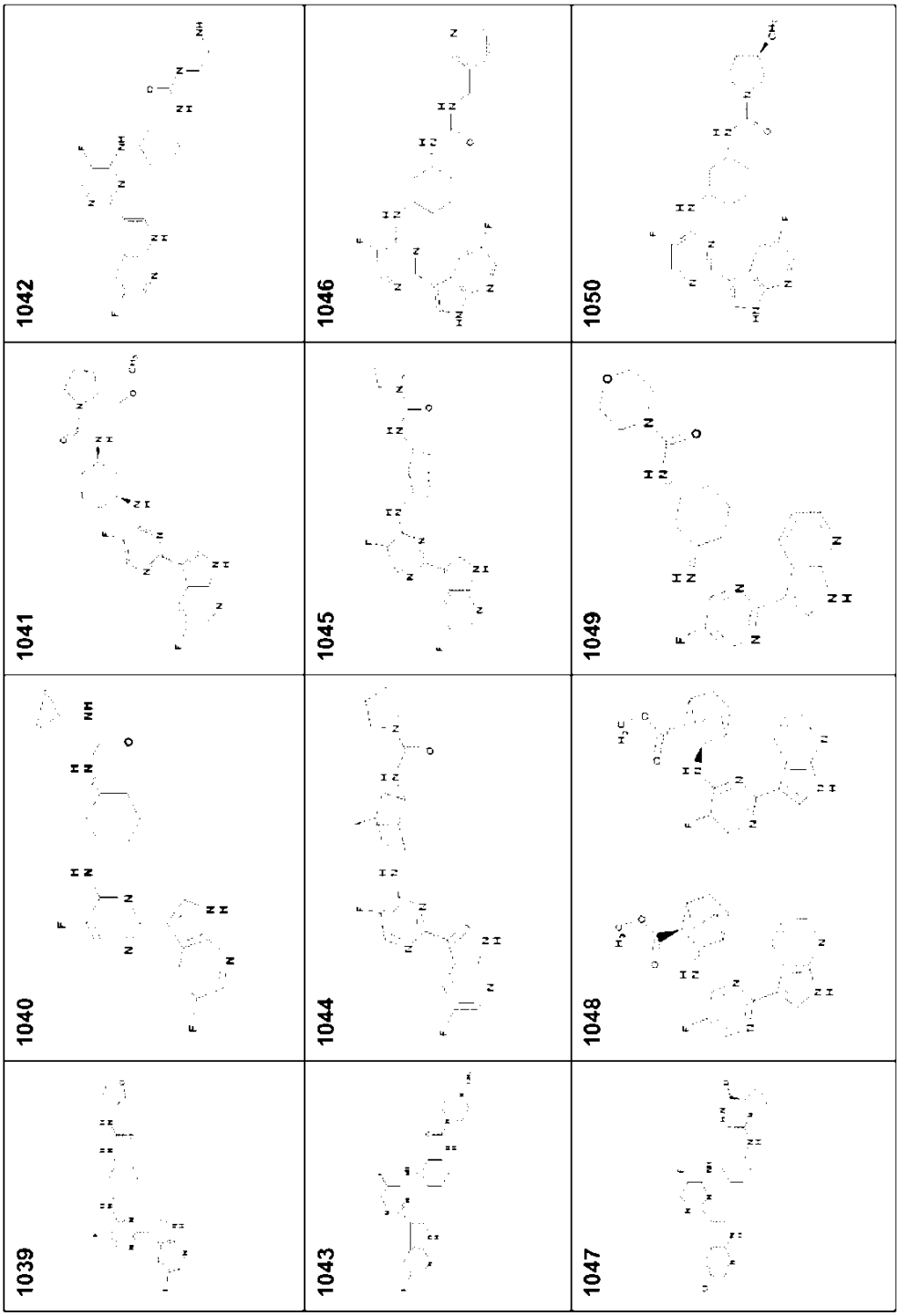
ŞEKİL 6



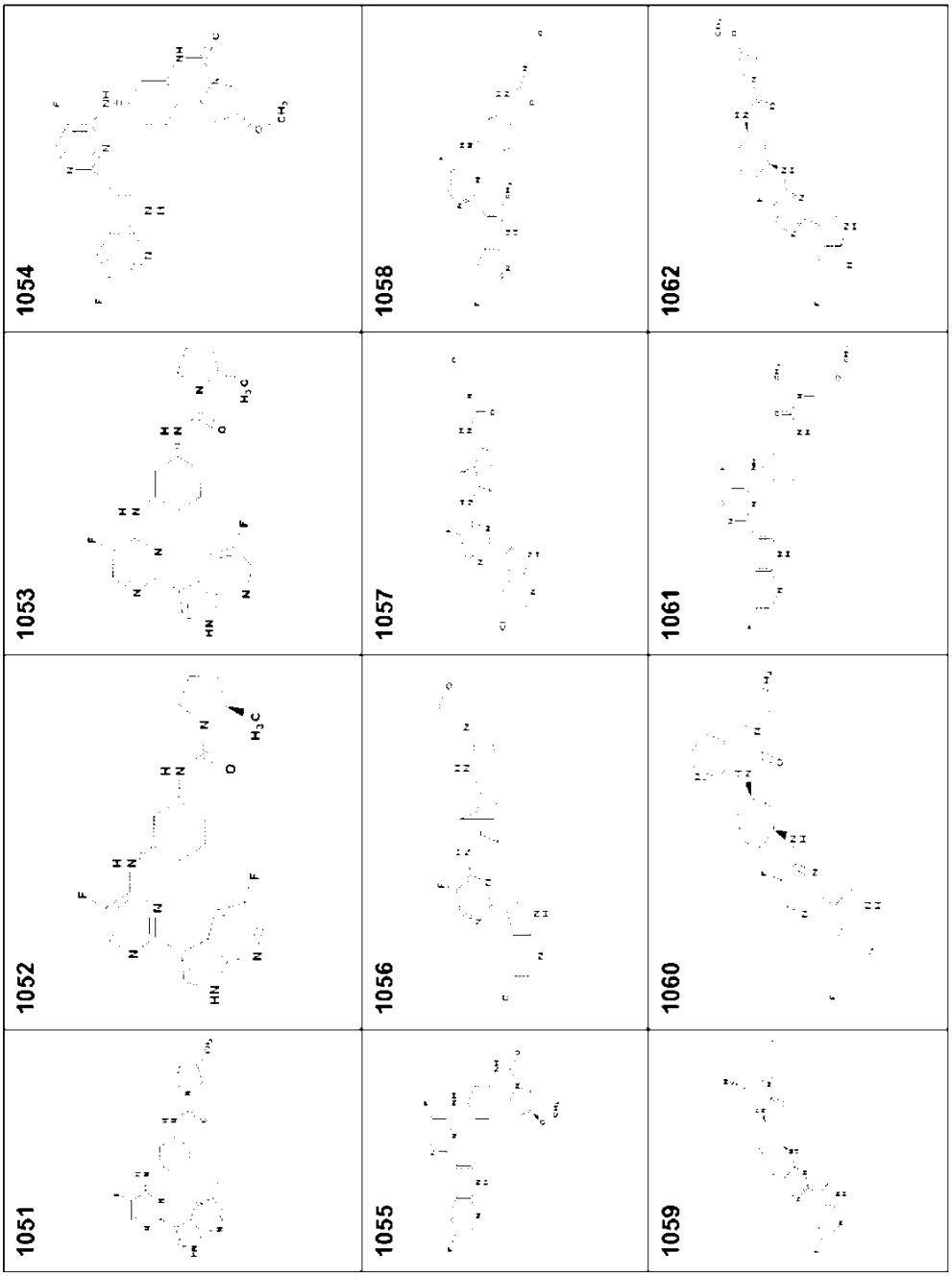
ŞEKİL 6



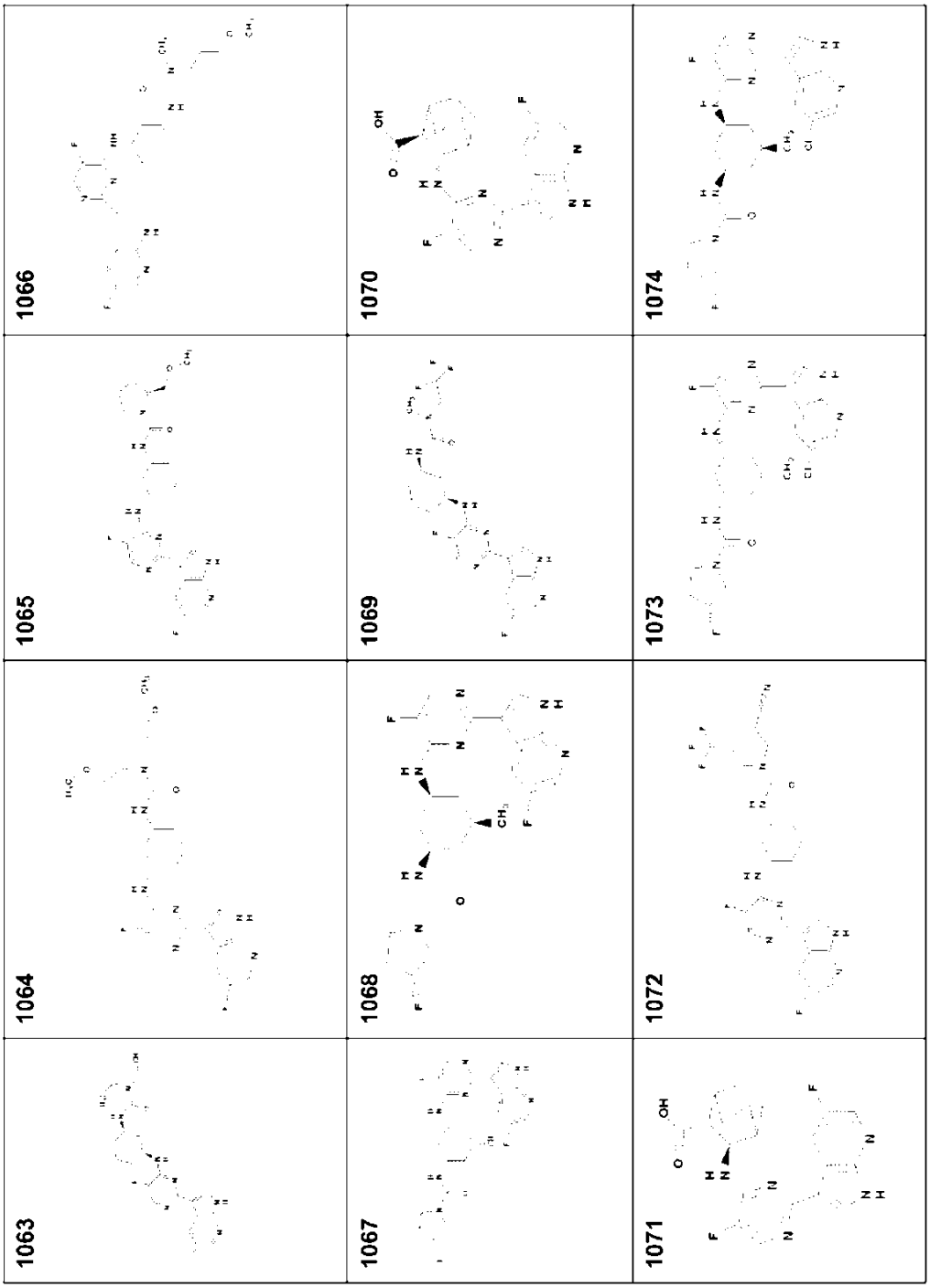
ŞEKİL 6



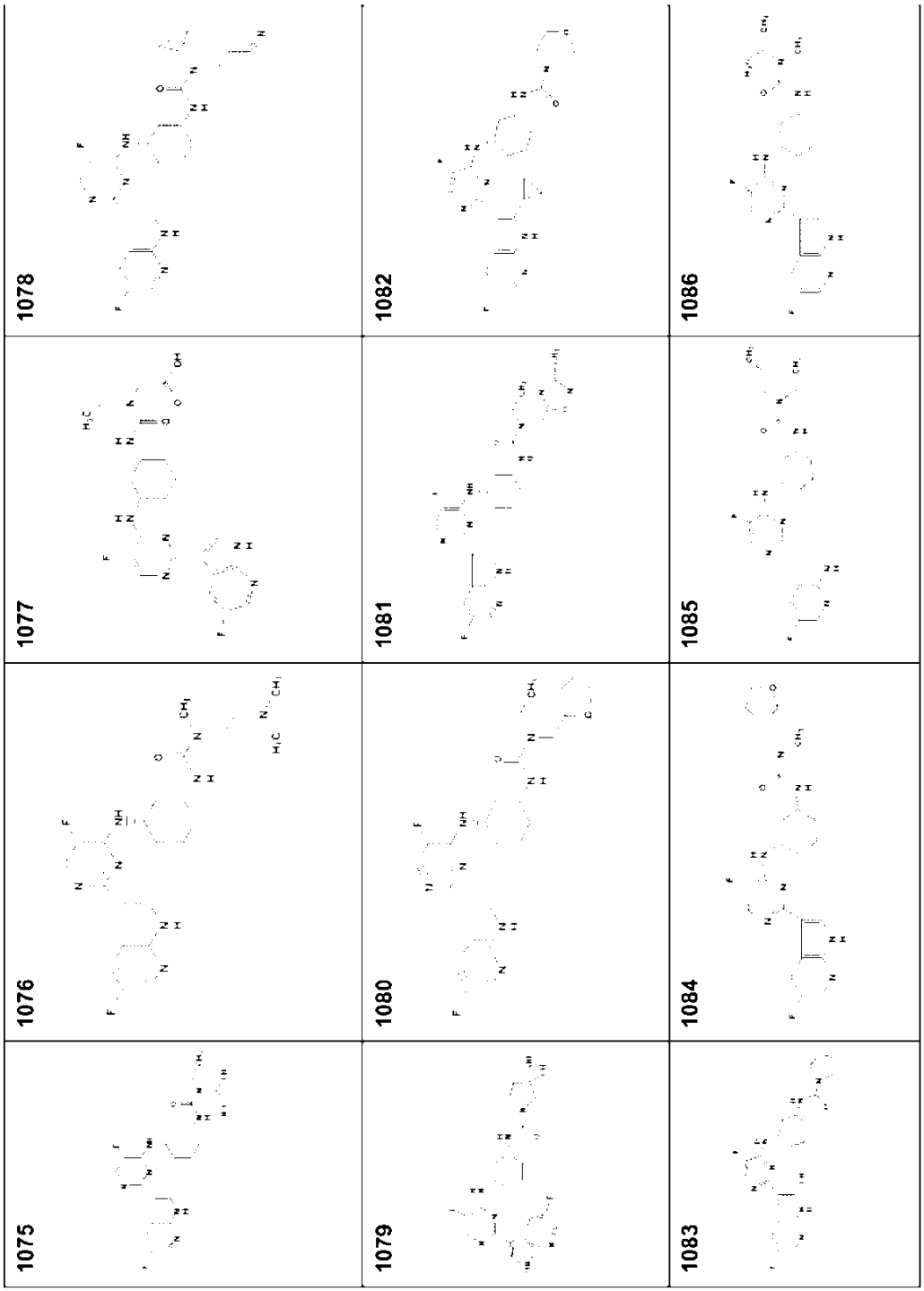
ŞEKİL 6



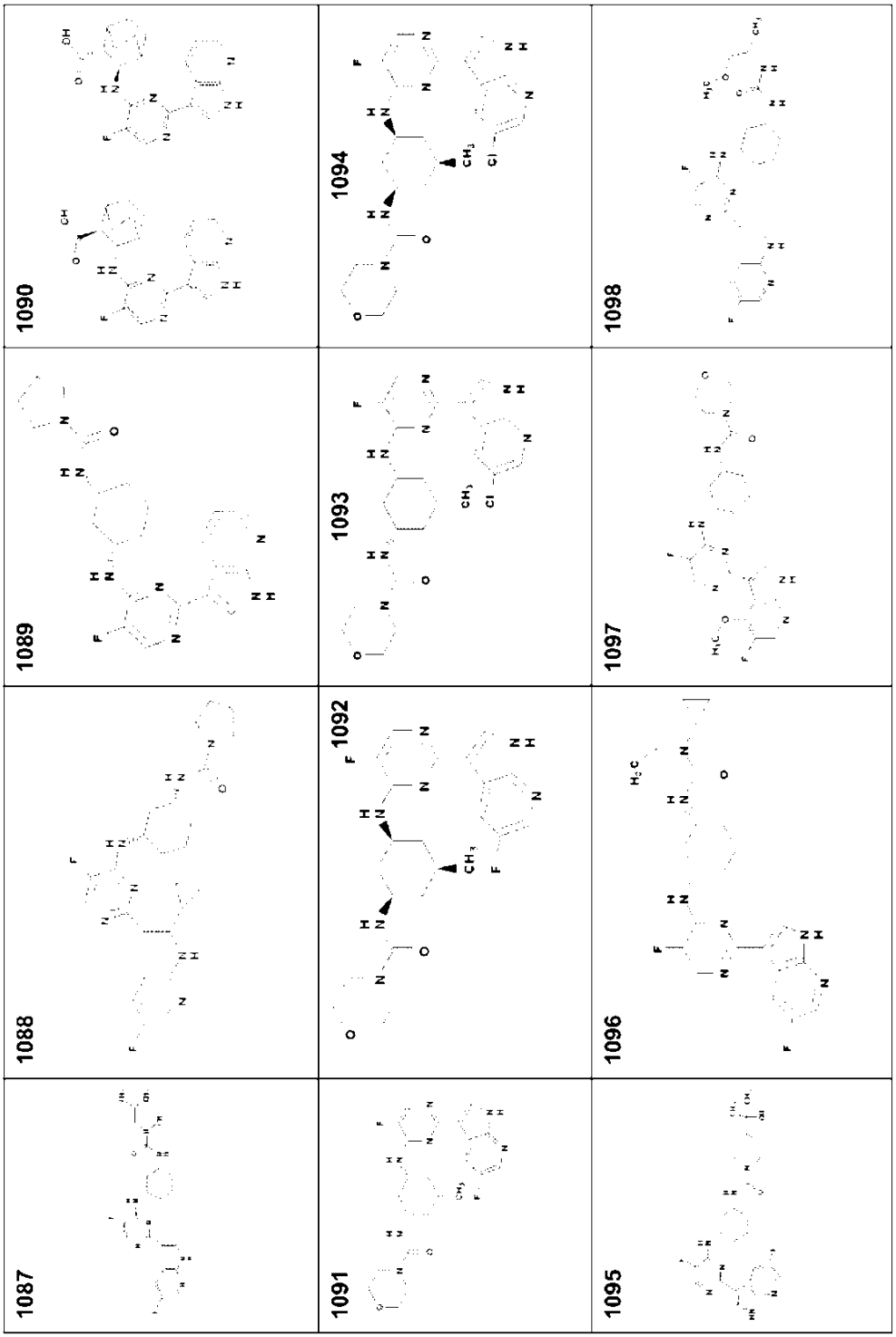
ŞEKİL 6



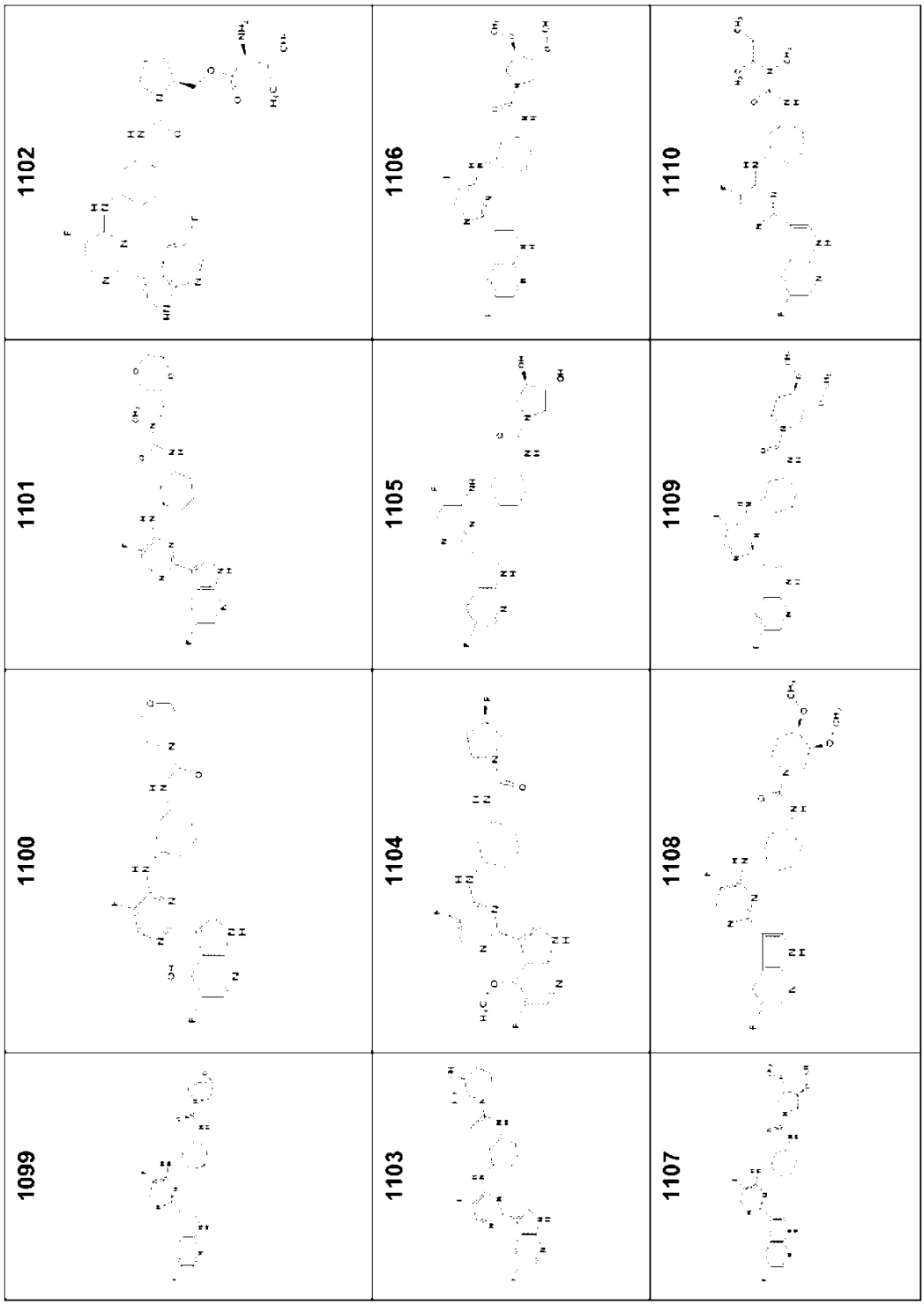
ŞEKİL 6



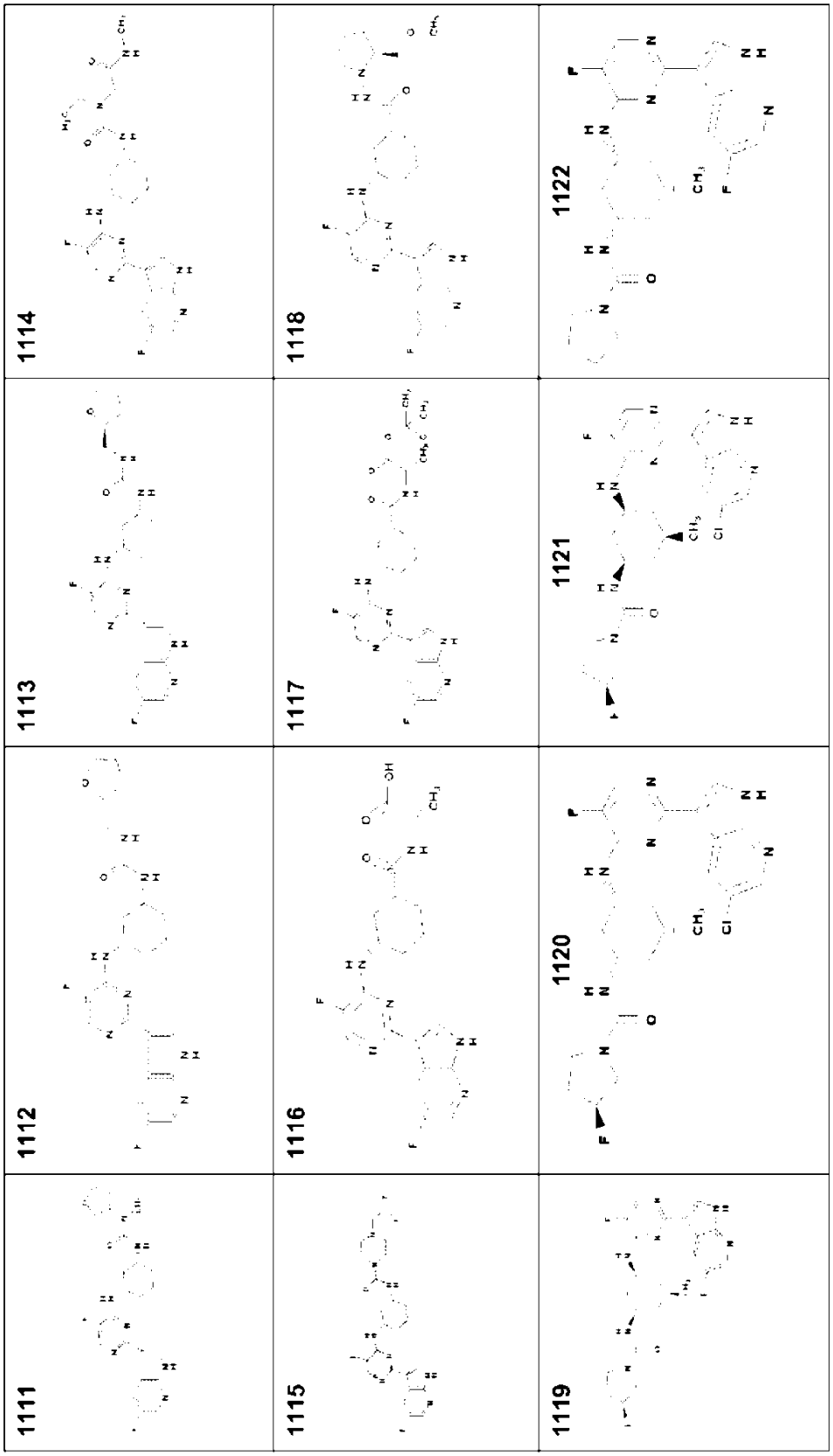
ŞEKİL 6



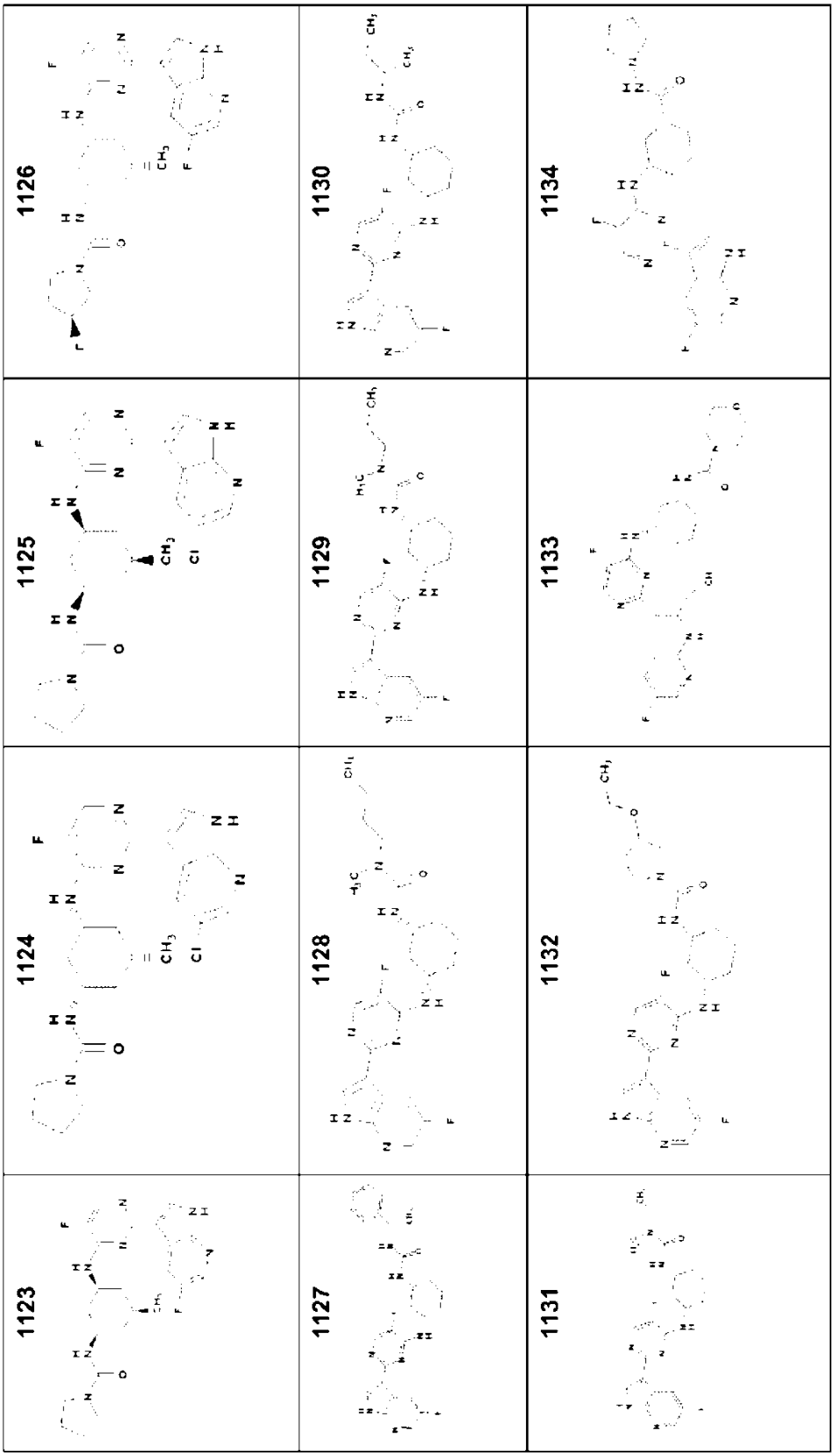
ŞEKİL 6



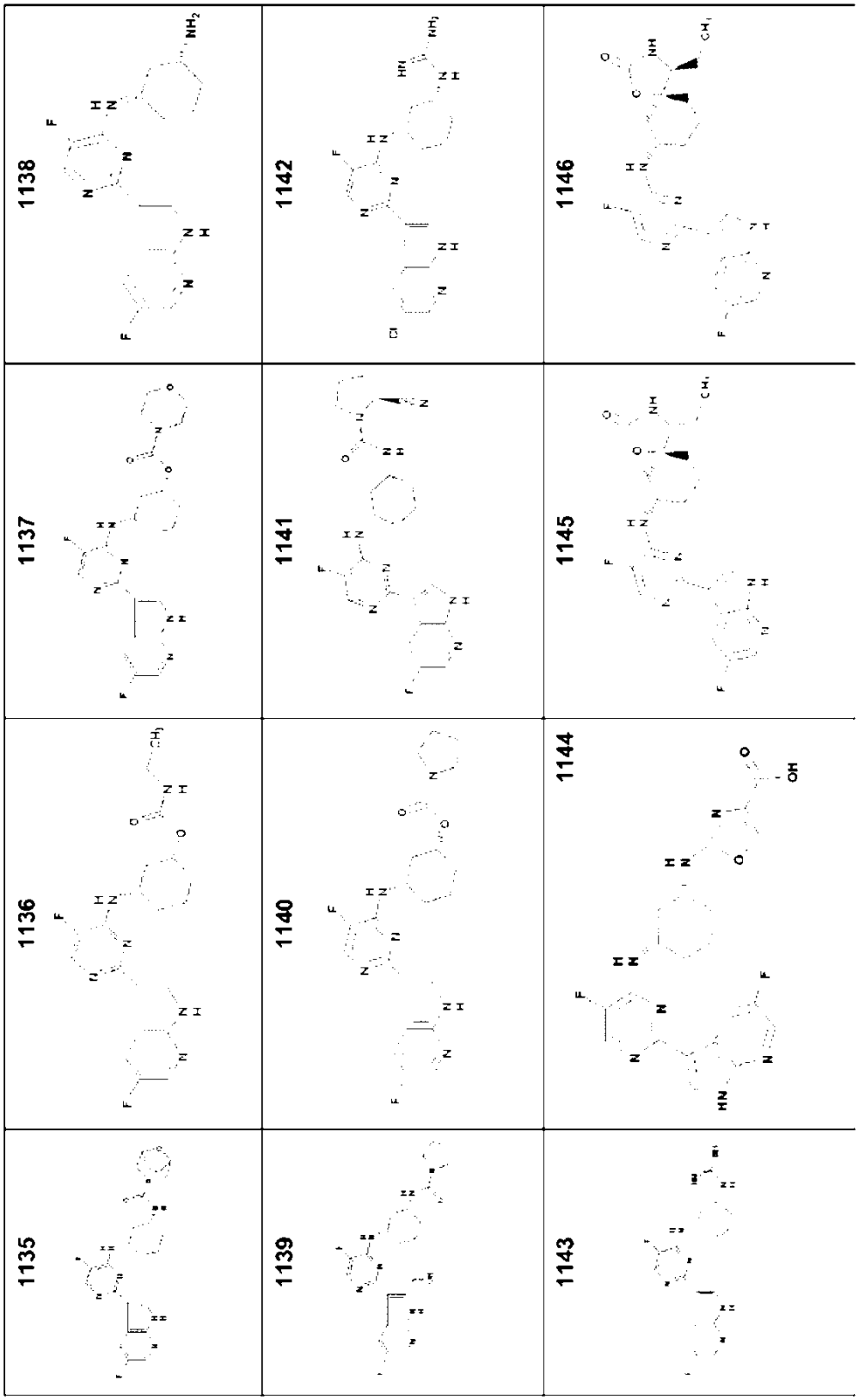
ŞEKİL 6



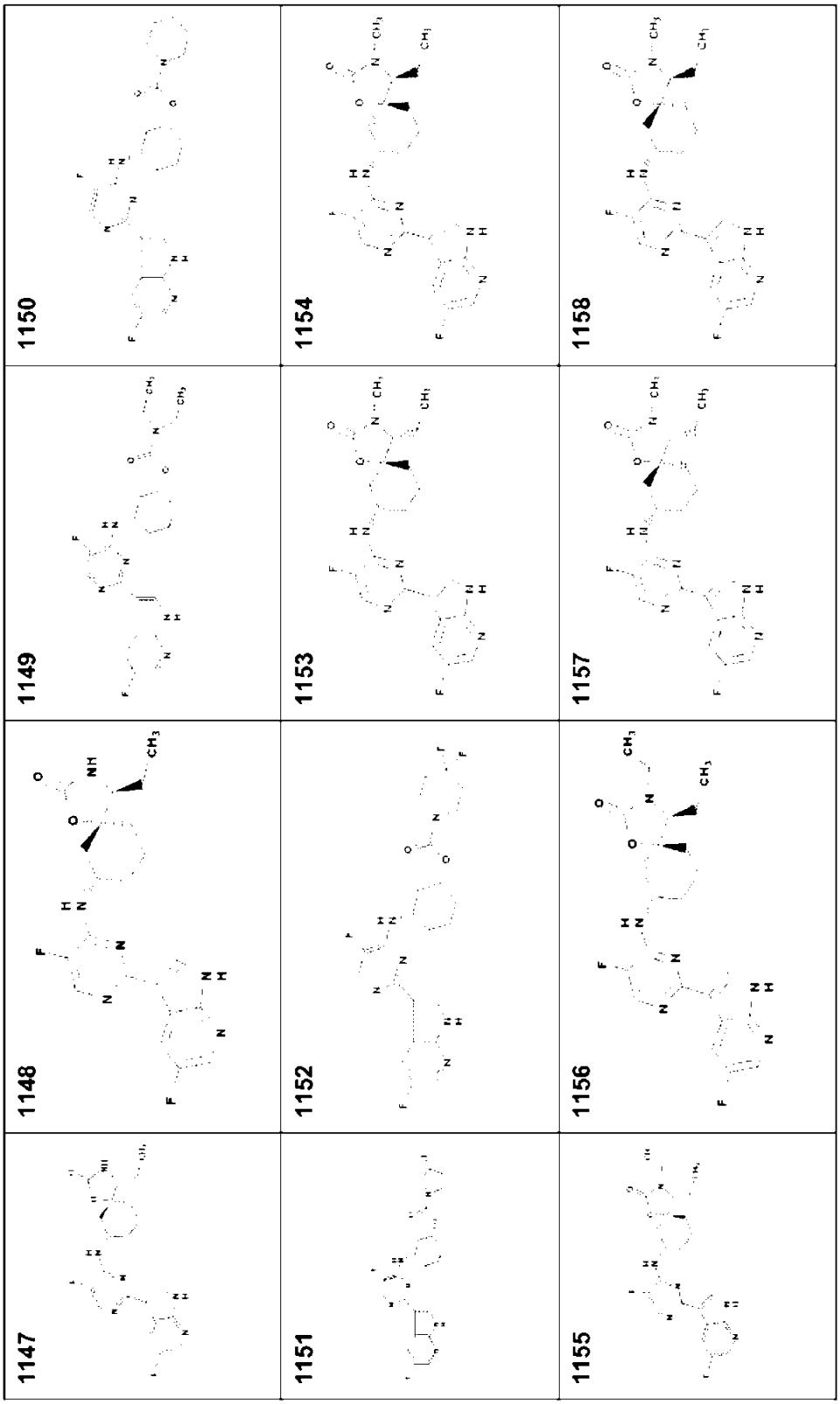
ŞEKİL 6



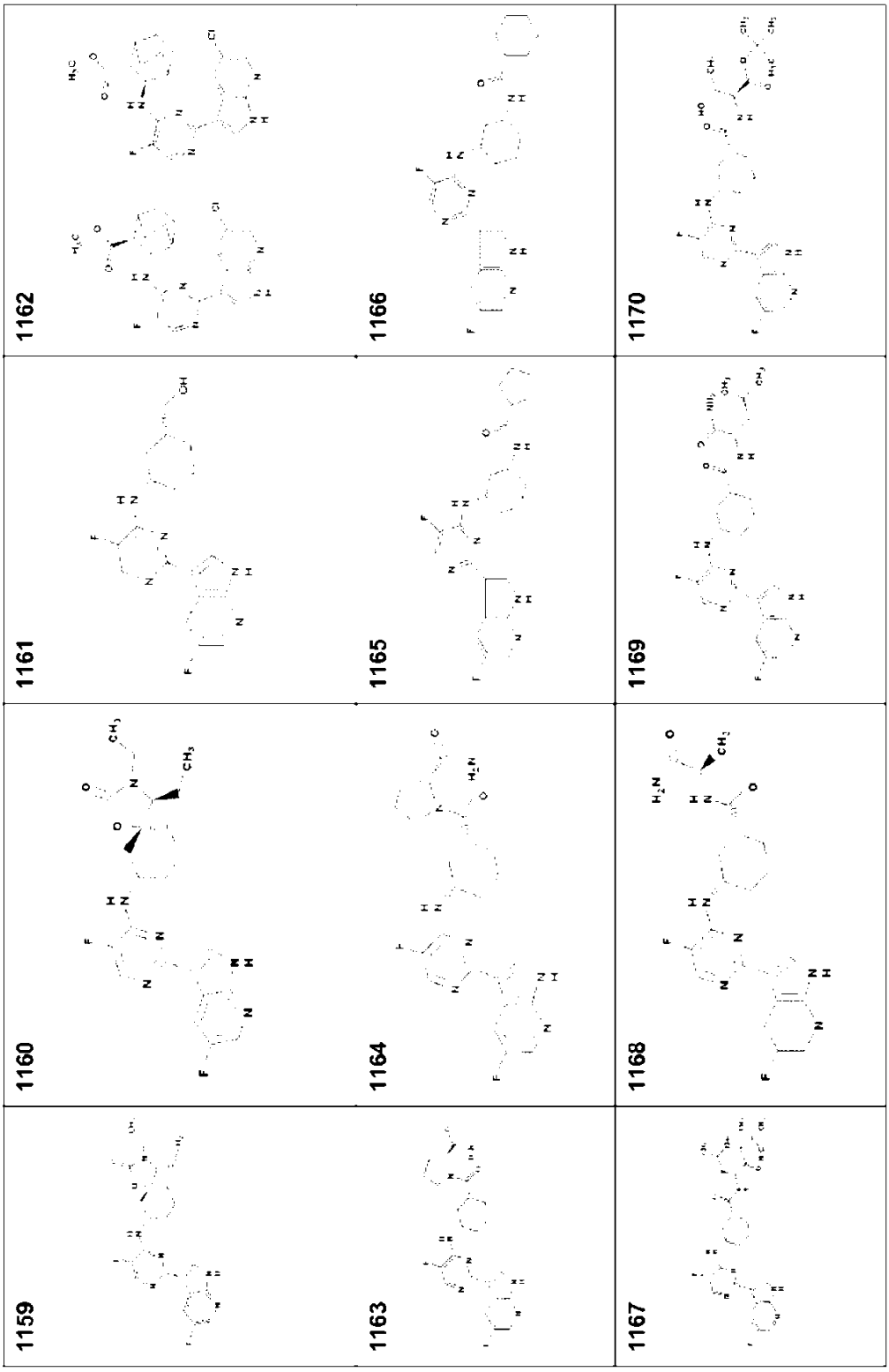
ŞEKİL 6



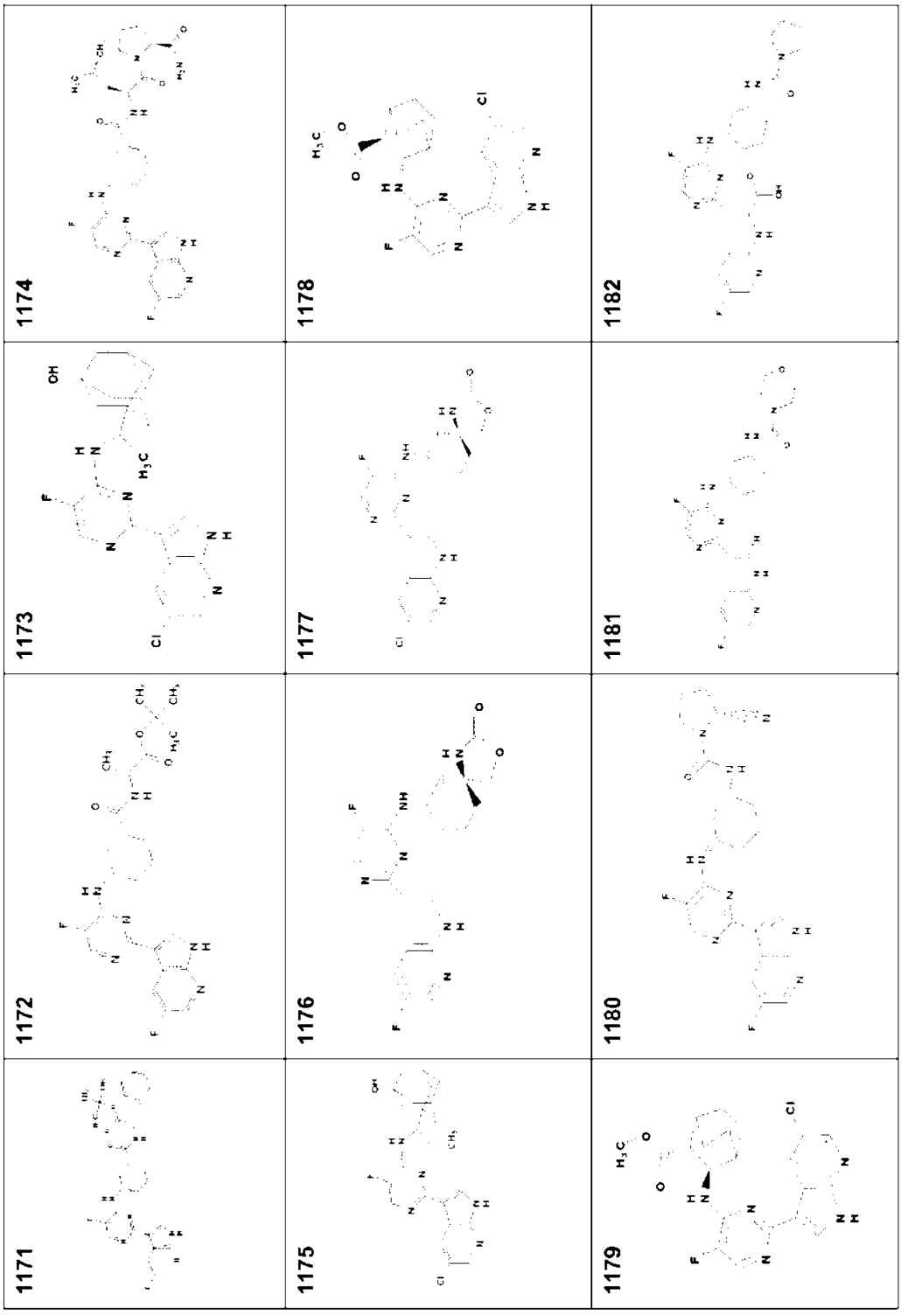
ŞEKİL 6



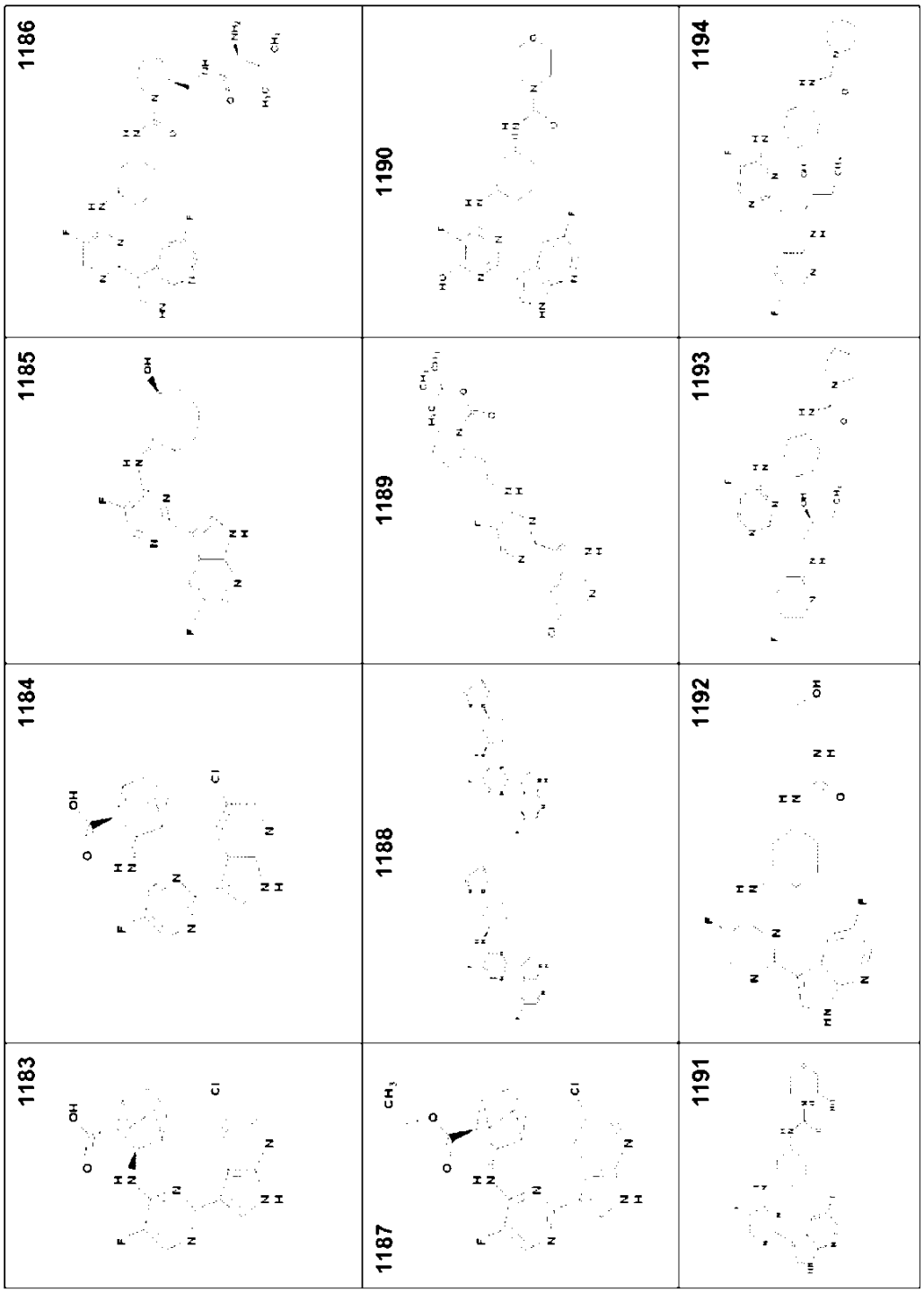
ŞEKİL 6



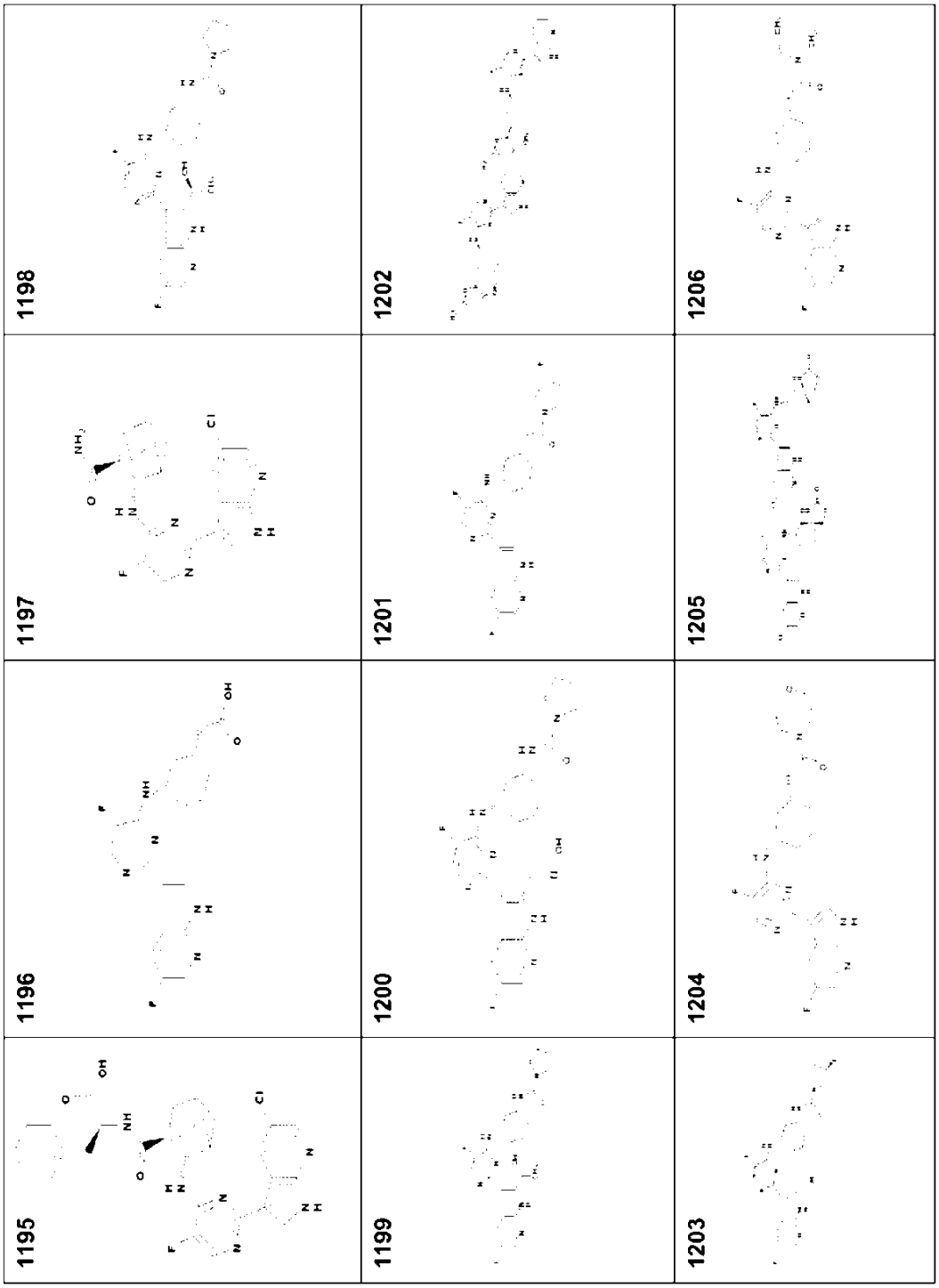
ŞEKİL 6



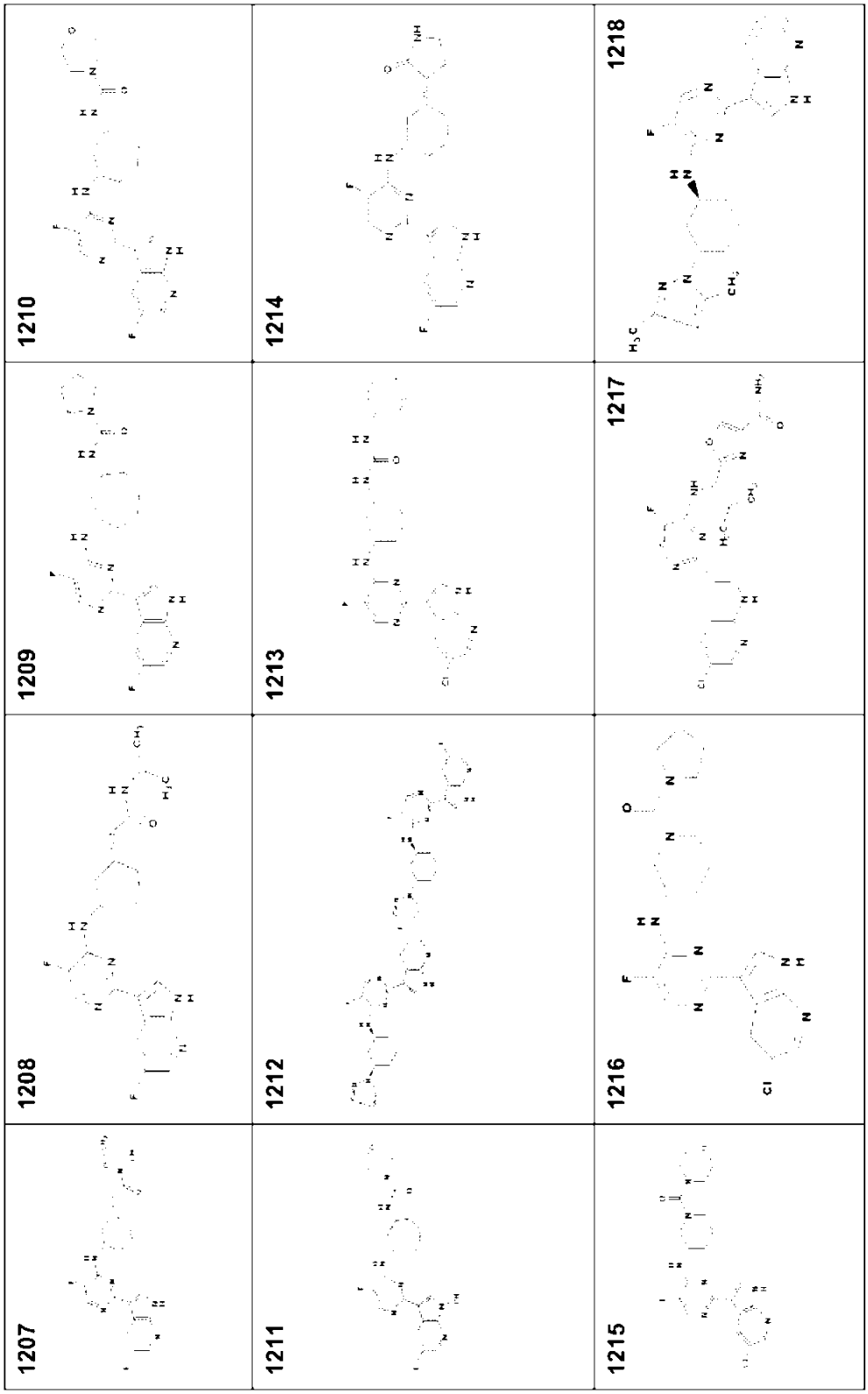
ŞEKİL 6



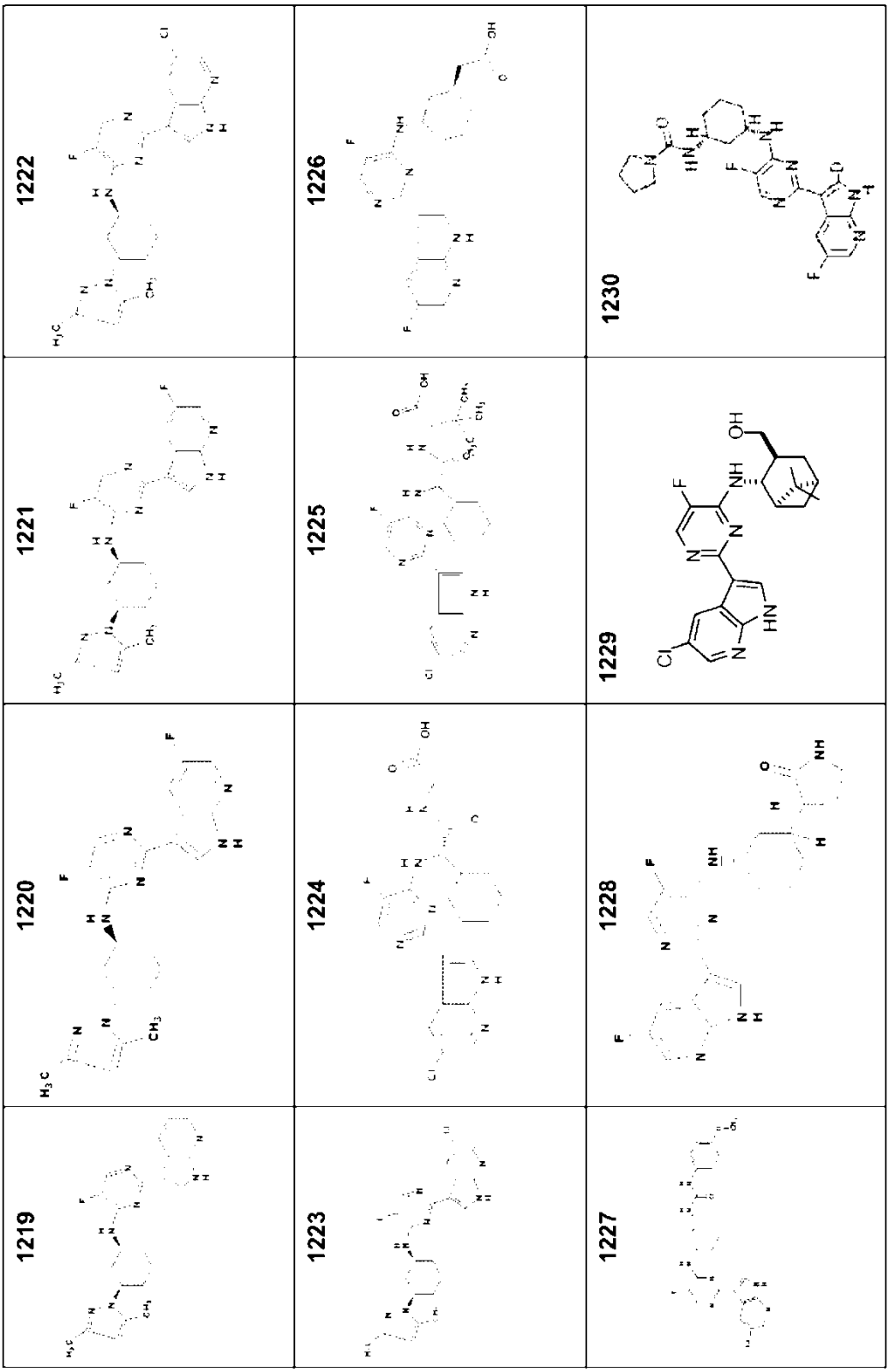
ŞEKİL 6



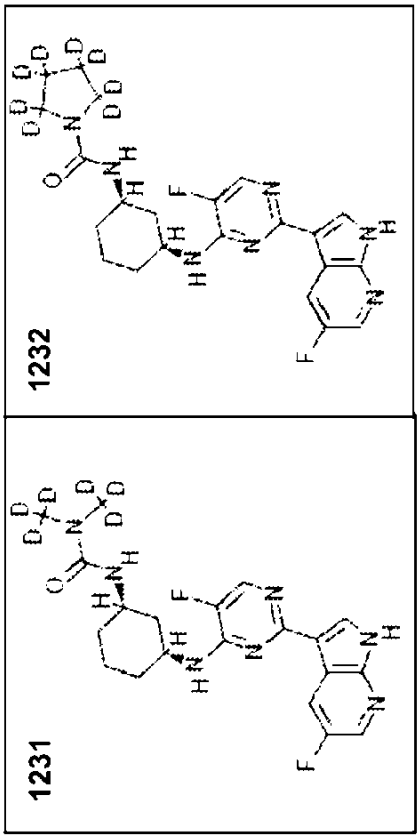
ŞEKİL 6



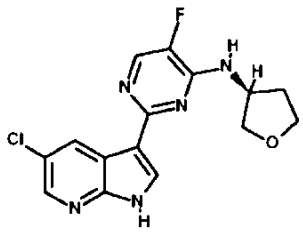
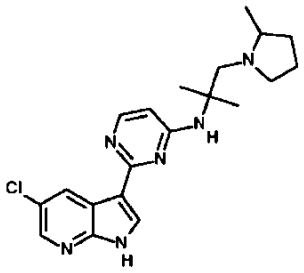
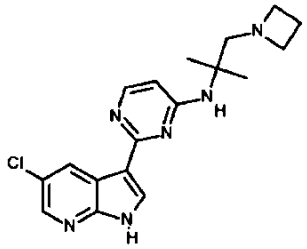
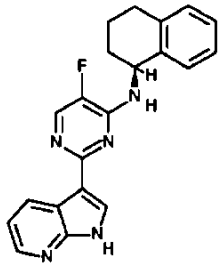
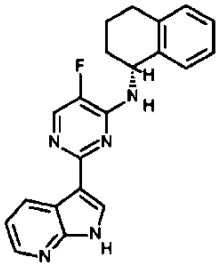
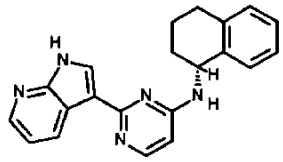
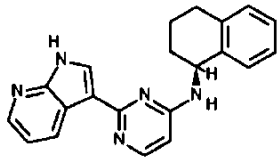
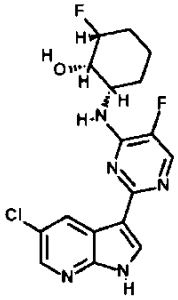
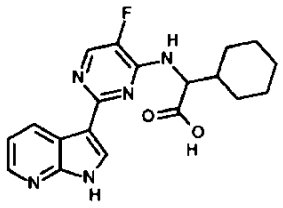
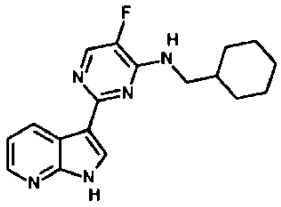
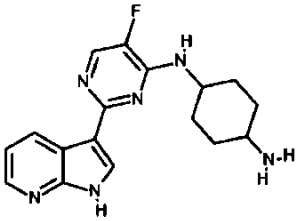
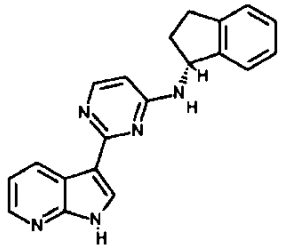
ŞEKİL 6



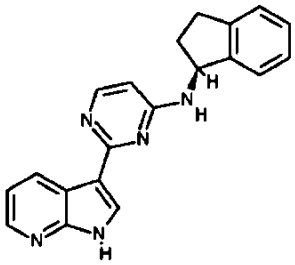
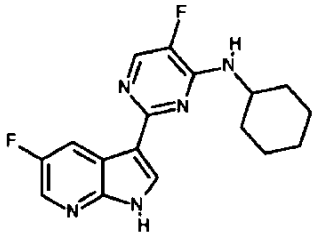
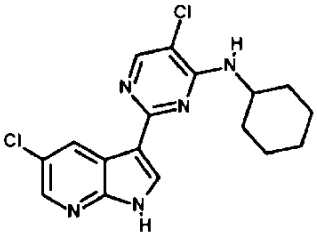
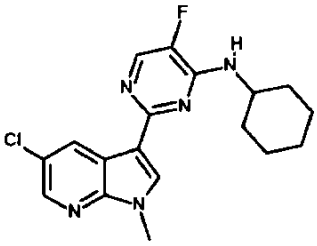
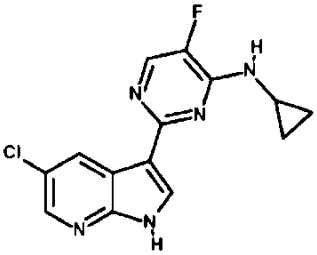
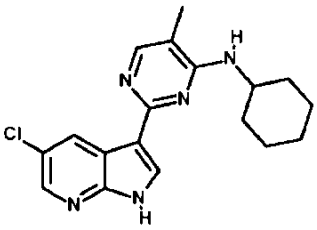
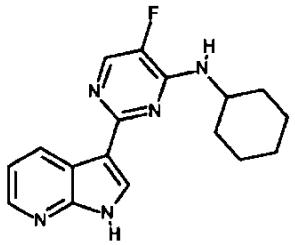
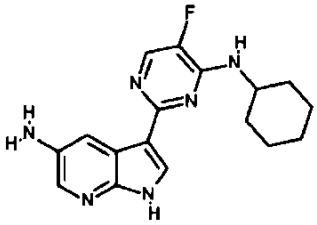
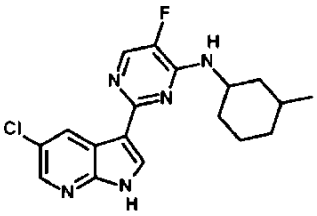
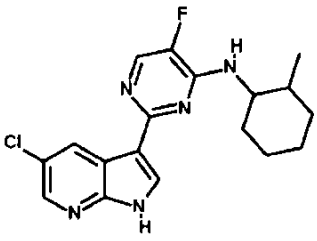
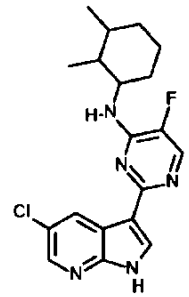
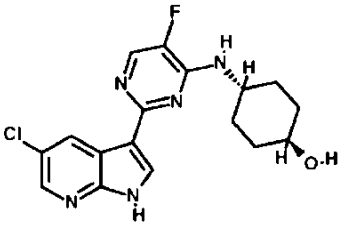
ŞEKİL 6



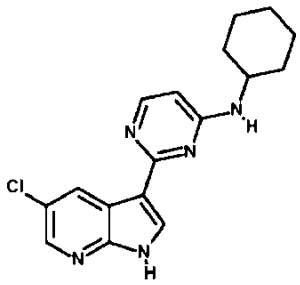
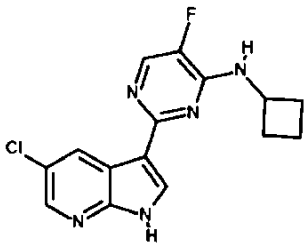
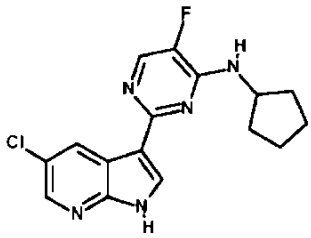
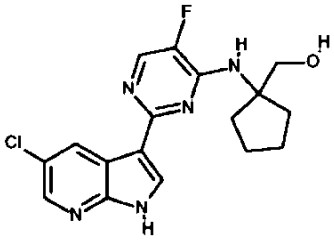
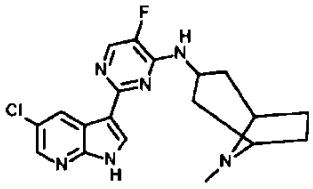
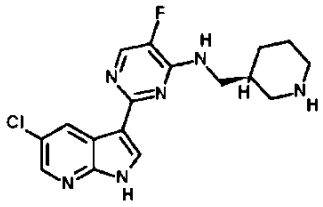
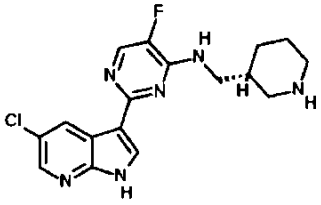
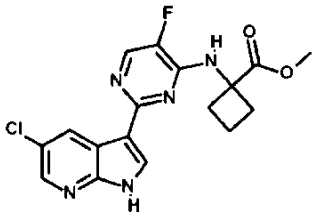
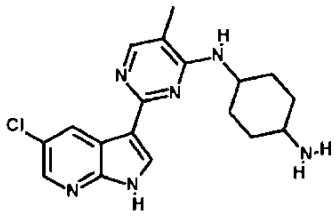
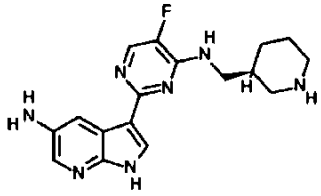
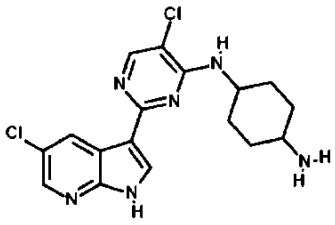
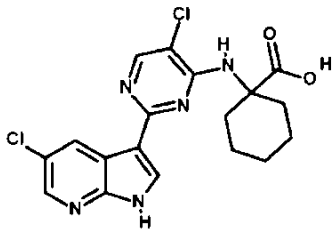
ŞEKİL 6

1300	1301	1302
		
1303	1304	1305
		
1306	1307	1308
		
1309	1310	1311
		

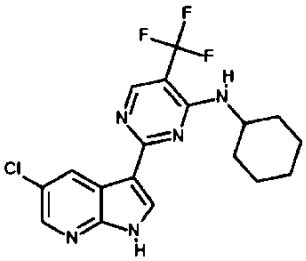
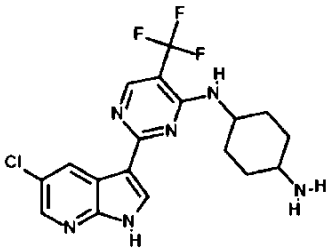
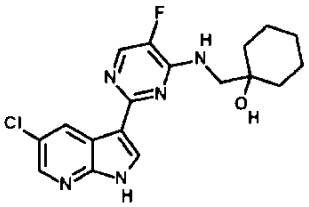
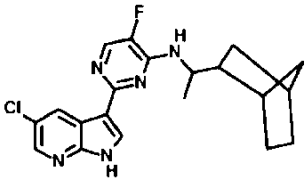
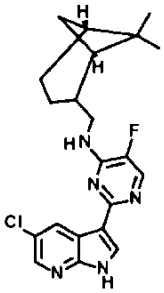
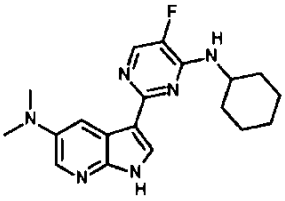
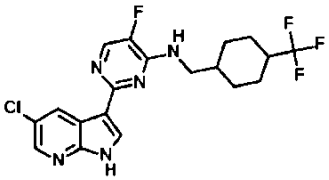
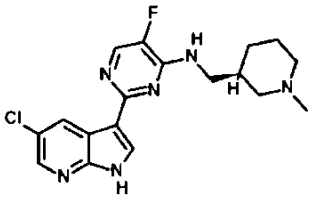
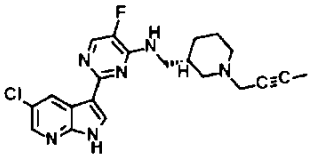
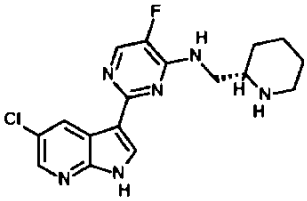
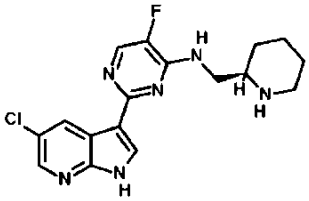
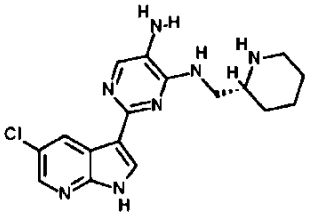
ŞEKİL 7

1312	1313	1314
		
1315	1316	1317
		
1318	1319	1320
		
1321	1322	1323
		

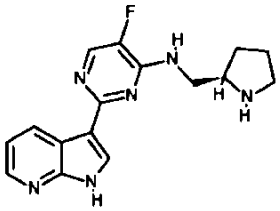
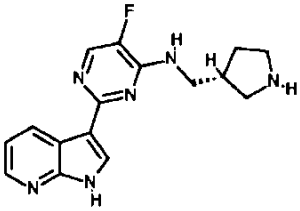
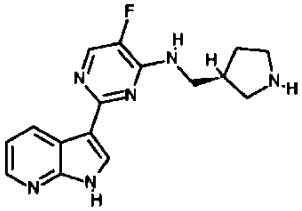
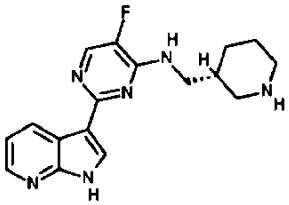
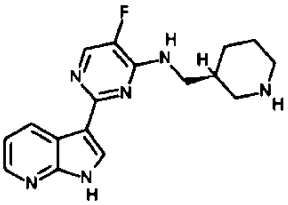
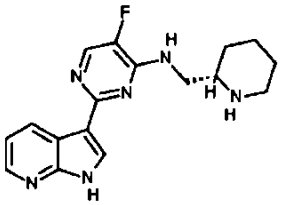
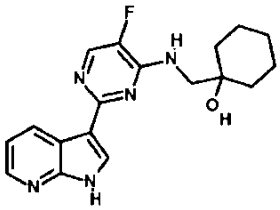
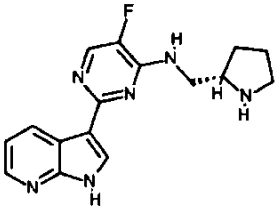
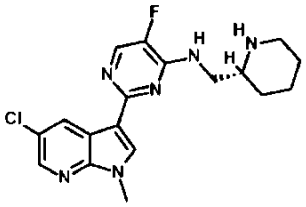
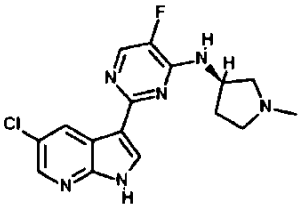
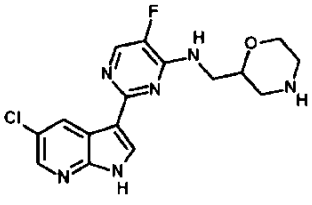
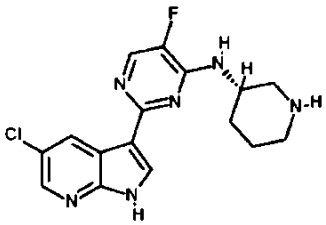
ŞEKİL 7

1324	1325	1326
		
1327	1328	1329
		
1330	1331	1332
		
1333	1334	1335
		

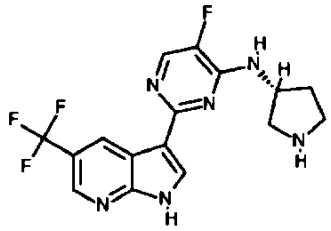
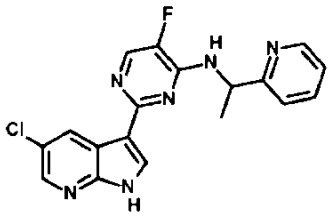
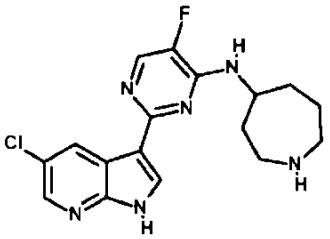
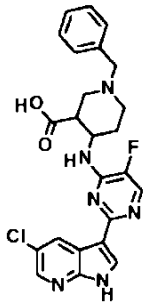
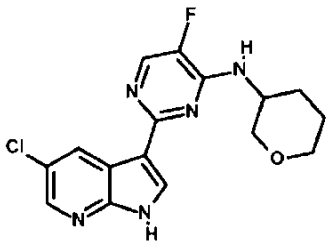
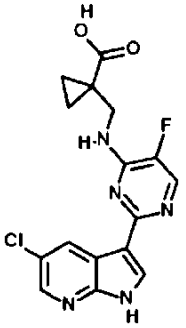
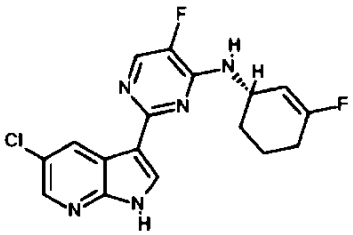
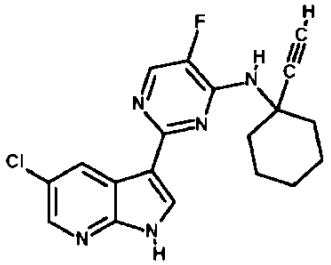
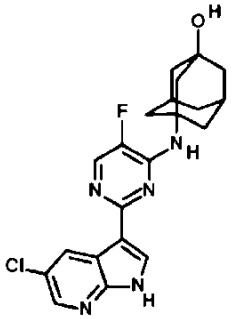
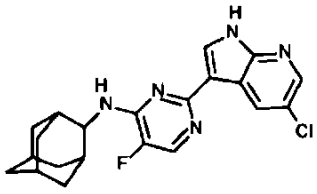
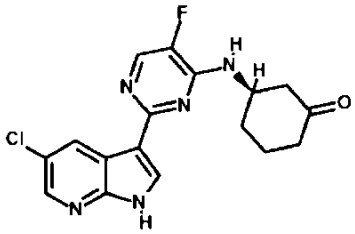
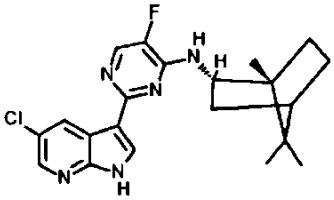
ŞEKİL 7

1336	1337	1338
		
1339	1340	1341
		
1342	1343	1344
		
1345	1346	1347
		

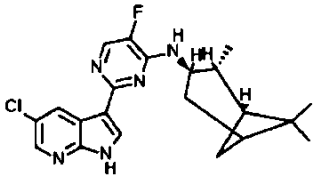
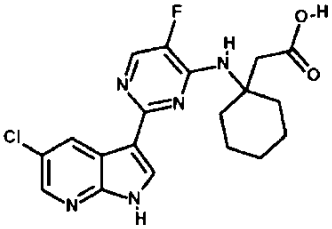
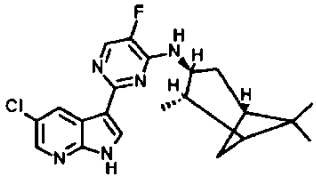
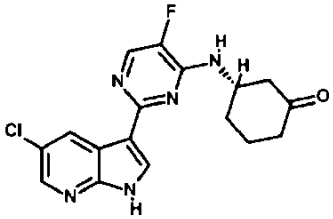
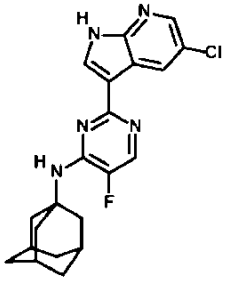
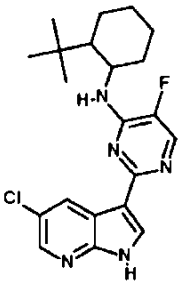
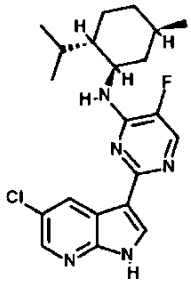
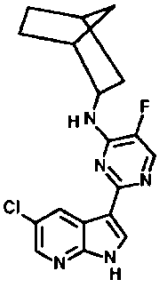
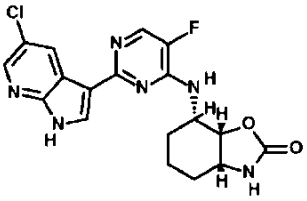
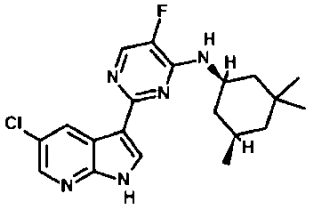
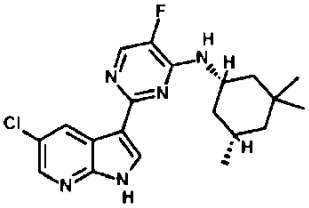
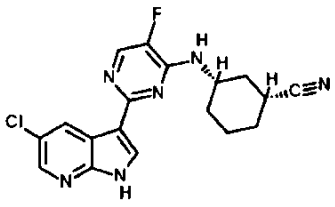
ŞEKİL 7

1348	1349	1350
		
1351	1352	1353
		
1354	1355	1356
		
1357	1358	1359
		

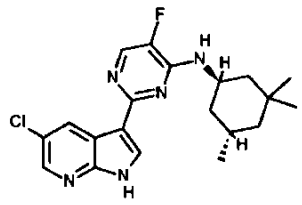
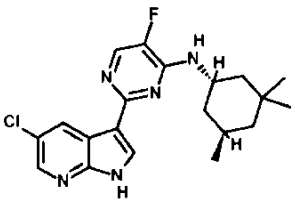
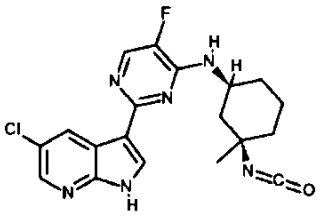
ŞEKİL 7

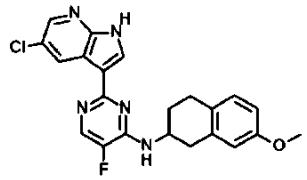
1360	1361	1362
		
1363	1364	1365
		
1366	1367	1368
		
1369	1370	1371
		

ŞEKİL 7

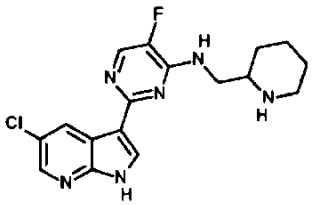
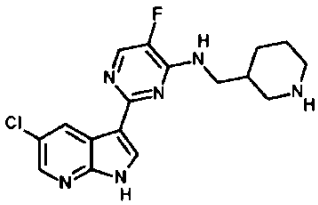
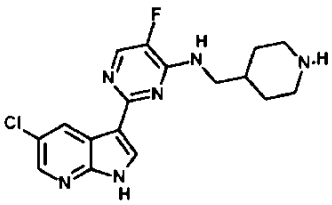
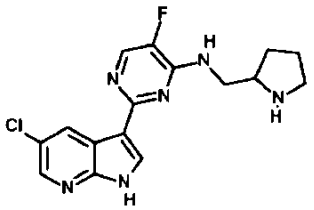
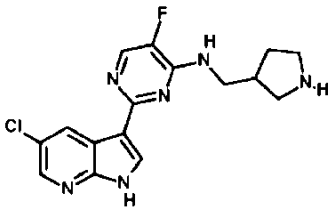
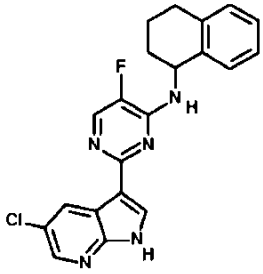
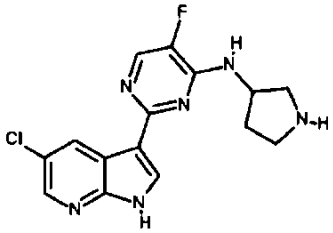
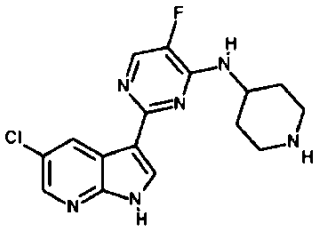
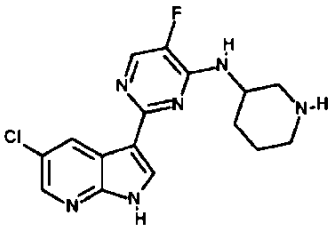
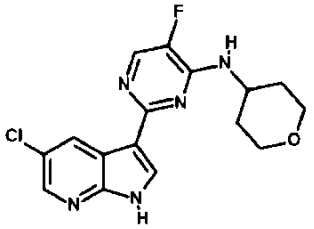
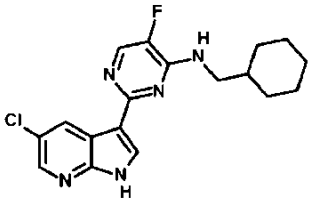
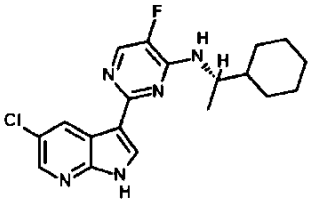
1372	1373	1374
		
1375	1376	1377
		
1378	1379	1380
		
1381	1382	1383
		

ŞEKİL 7

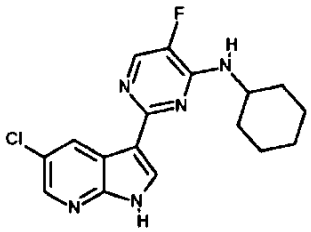
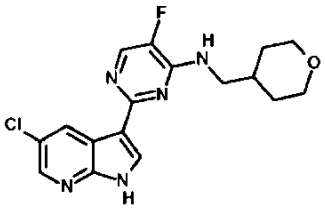
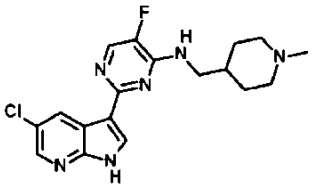
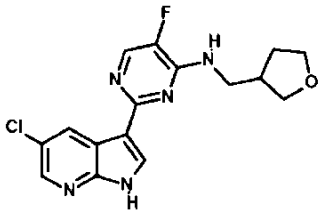
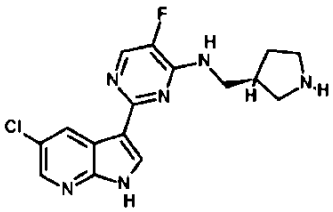
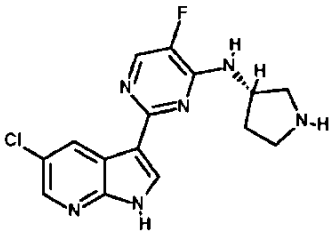
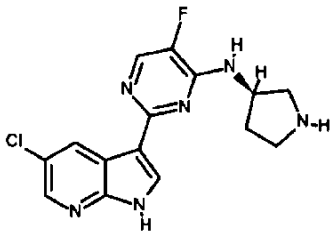
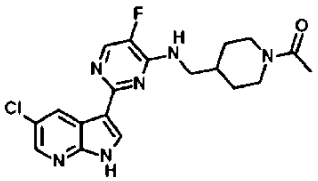
1384	1385	1386
		

1387


ŞEKİL 7

1400	1401	1402
		
1403	1404	1405
		
1406	1407	1408
		
1409	1410	1411
		

ŞEKİL 8

1412	1413	1414
		
1415	**1416**	**1417**
		
1418	**1419**	
		

ŞEKİL 8