

ÖZET**BTK İNHİBİTÖRLERİ OLARAK HETEROARİL
BİLEŞİKLERİ VE BUNLARIN KULLANIMLARI**

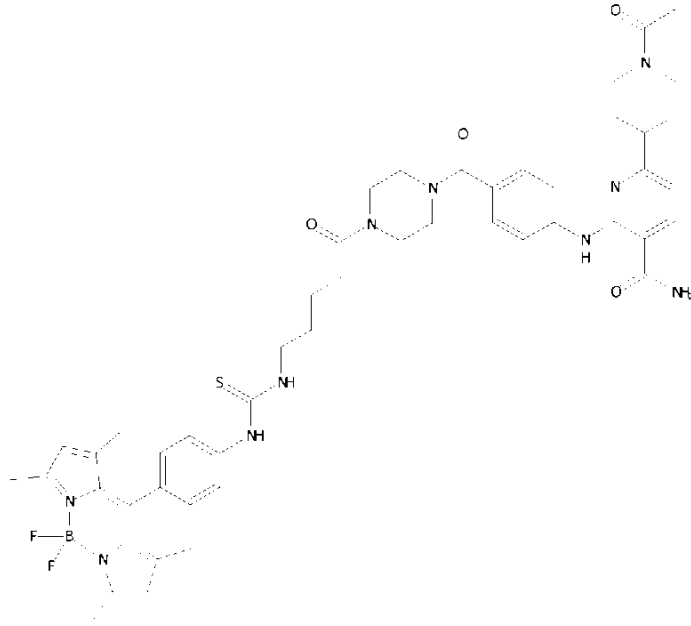
5

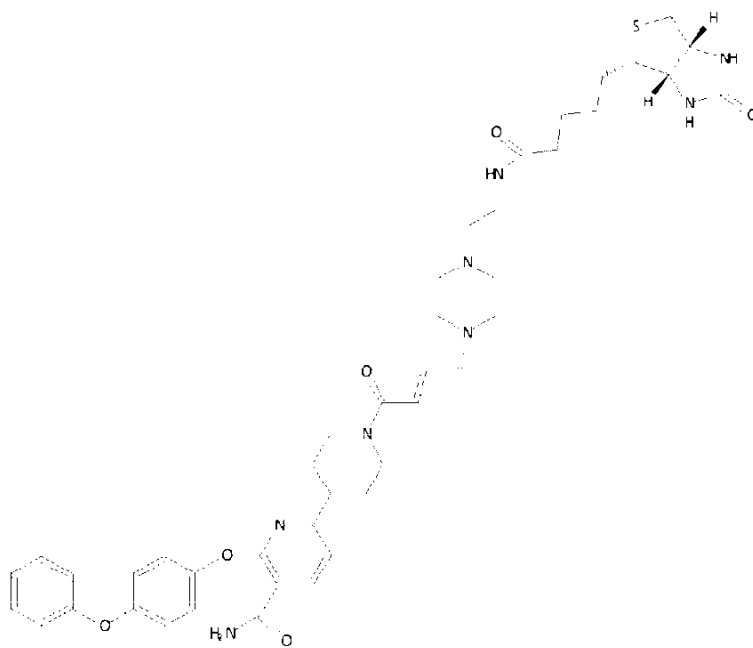
Mevcut buluş, BTK inhibitörleri olarak faydalı piridin, pirimidin ve piridazin bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonları ile ilgilidir.

10

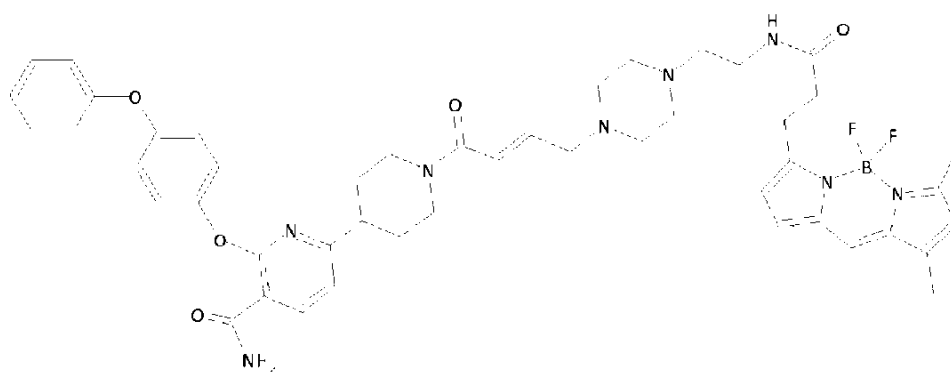
İSTEMLER

1. Aşağıdaki gruptan seçilen bir bileşik:

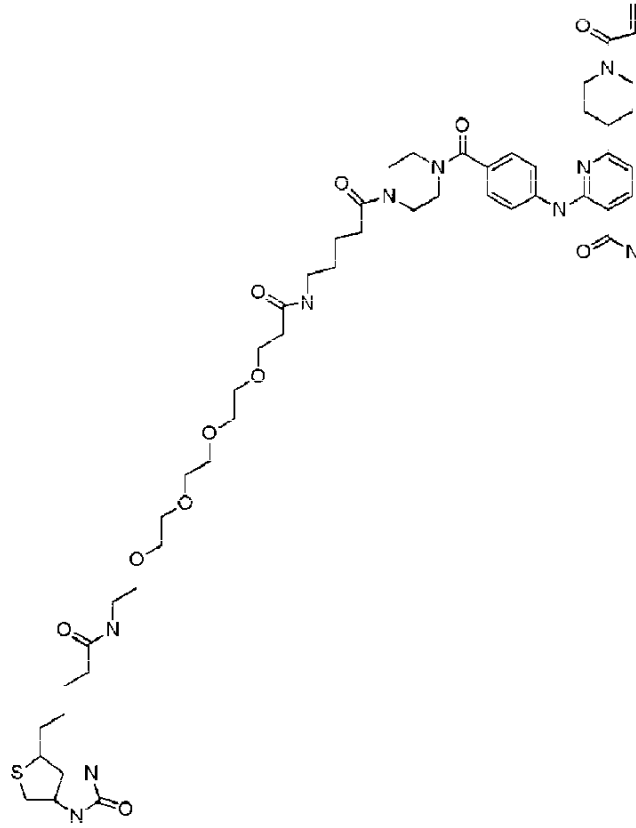




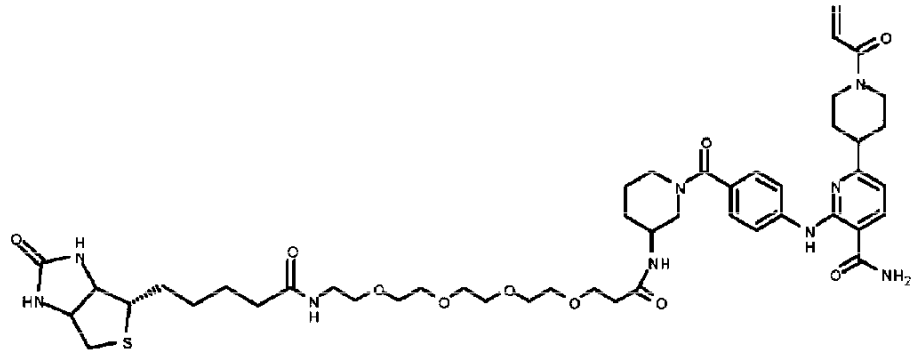
86



102



177



191

veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu.

5

2. İstem 1'e ait bir bileşik ve farmasötik açıdan kabul edilebilir bir adjuvan, taşıyıcı veya araç içeren bir farmasötik kompozisyon.

3. Enflamatuvar bağırsak hastalığı, artrit, sistemik lupus eritematoz (SLE veya lupus), lupus nefrit, vaskülit, idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), romatoid artrit, psöryatik artrit, osteoartrit, Still hastalığı, juvenil artrit, diyabet, myasthenia gravis, Hashimoto tiroidit, Ord tiroidit, Graves hastalığı, otoimmün tiroidit, Sjogren sendromu, multipl skleroz, sistemik skleroz, Lyme nöroboreliozis, Guillain-Barre sendromu, akut disemine ensefalomyelit, Addison hastalığı, opsoklonus-miyoklonus sendromu, ankilozan spondilozis, antifosfolipit antikor sendromu, aplastik anemi, otoimmün hepatit, otoimmün gastrit, pernisyöz anemi, çölyak hastalığı, Goodpasture sendromu, idiyopatik trombositopenik purpura, optik nörit, skleroderma, primer biliyer siroz, Reiter sendromu, Takayasu arteritis, temporal arterit, ılık otoimmün hemolitik anemi, Wegener granülomatoz, psöryazi, alopesi universalis, Behçet hastalığı, kronik yorgunluk, disotonomi, membranöz glomerülonefropati, endometriyozis, interstisiyal sistit, pemfigus vulgaris, bullöz pemfigoid, nöromiyotonia, skleroderma veya vulvodininin oluşturduğu gruptan seçilen BTK aracılı bir bozukluğun bir profilaktik veya terapötik tedavi yönteminde kullanılma amaçlı, istem 1'e ait bir bileşik veya bunun fizyolojik açıdan kabul edilebilir tuzları.

25501

TARİFNAME**BTK İNHİBİTÖRLERİ OLARAK HETEROARİL**
5 **BİLEŞİKLERİ VE BUNLARIN KULLANIMLARI****BULUŞUN TEKNİK SAHASI**

Mevcut buluş. Bruton Tirozin Kinazı (BTK) inhibitörleri olarak
10 faydalı piridin, pirimidin, pirazin ve piridazin bileşikleri ile ilgilidir.
Buluş ayrıca mevcut buluşa ait bileşikleri içeren farmasötik açıdan
kabul edilebilir kompozisyonlar ve adı geçen kompozisyonların,
çeşitli bozuklukların tedavisinde kullanılmasını da sağlar.

15 **BULUŞUN ALT YAPISI**

Protein kinazları, insan enzimlerinin en büyük familyalarından birini
teşkil eder ve proteinlere fosfat ilave ederek birçok farklı sinyalleme
prosesini regüle eder (T. Hunter, Cell 1987 50:823-829). Spesifik
20 olarak tirozin kinazları, tirozin tortularının fenolik yarımı üzerindeki
proteinleri fosforile eder. Tirozin kinaz familyası, hücre büyümesini,
taşınmasını ve farklılaşmasını kontrol eden üyeler içerir. Anormal
kinaz aktivitesi, kanserler, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar dahil
çeşitli insan hastalarında implikedir. Protein kinazları, hücre
25 sinyallesinin kilit regülatörleri arasında olduğundan bunlar, küçük
moleküler kinaz inhibitörleri ile hücre fonksiyonunu modüle etmek
için bir hedef sunar ve bu nedenle iyi ilaç hedefleri yapar. Kinaz

aracılı hastalık proseslerinin tedavisine ek olarak kinaz aktivitesinin seçici ve etkin inhibitörleri de hücre sinyalleme proseslerinin araştırılması ve terapötik ilgi konusu başka hücre hedeflerinin tanımlanması için faydalıdır.

5

B hücrelerinin, otoimmün ve/veya enflamatuar hastalık patojenezinde kilit rol oynadığına dair iyi kanıtlar mevcuttur. B hücrelerini tüketen Rituksan gibi protein bazlı terapötikler, romatoid artrit gibi otoantikorla yönetilen enflamatuar hastalıklara karşı etkilidir
10 (Rastetter ve arkadaşları Annu Rev Med 2004 55:477). Bu nedenle B hücresi aktivasyonunda rol oynayan protein kinazları inhibitörleri, otoantikor üretimi gibi B hücresi aracılı hastalık patolojisi için faydalı terapötikler olmalıdır.

15 B hücresi reseptörü (BCR) aracılığıyla sinyalleme, proliferasyon ve olgun antikorlar üreten hücreler halinde farklılaşma dahil bir dizi B hücresi tepkisini kontrol eder. BCR, B hücresi aktivitesi için çok önemli bir regülatör noktadır ve aberan sinyalleme, B hücresi proliferasyonunun düzensizleşmesine ve birçok otoimmün ve/veya
20 enflamatuar hastalığa yol açan patojenik otoantikorların oluşmasına neden olabilir. Bruton Tirosin Kinazı (BTK), membrana yakın ve BCR'den hemen aşağı akışta bulunan, BCR ile bağlantılı olmayan bir kinazdır. BTK eksikliğinin BCR sinyallemesini bloke ettiği gösterilmiştir ve bu nedenle BTK'nin inhibe edilmesi, B hücresi
25 aracılı hastalık proseslerinin bloke edilmesinde faydalı bir terapötik yaklaşım olabilir. Ayrıca BTK'nin, apoptozda da bir rol oynadığı bildirilmiştir (Islam ve Smith Immunol. Rev. 2000 178:49) ve bu yüzden BTK inhibitörleri, belirli B-hücresi lenfomalarının ve

lösemilerinin tedavisinde faydalıdır (Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201:1837).

BTK, tirozin kinazların Tec familyasının bir üyesidir ve erken B
5 hücreleri gelişiminin ve olgun B hücreleri aktivasyonunun ve hayatta kalmasının kritik bir regülatörü olduğu gösterilmiştir (Khan ve arkadaşları, Immunity 1995 3:283; Ellmeier ve arkadaşları J. Exp. Med. 2000 192:1611). İnsanlarda BTK mutasyonu, X bağlı agammaglobulinemiye (XLA) yol açar (Rosen ve arkadaşları New
10 Eng. J. Med. 1995 333:431 ve Lindvall ve arkadaşları Immunol. Rev. 2005 203:200'de ele alınmıştır). Bu hastaların bağışıklıkları bozulmuştur ve bunlar, B hücrelerinin olgunlaşmasında bozulma, immünoglobulin ve periferal B hücreleri düzeylerinde azalma, T hücrelerinden bağımsız immün tepkilerinde azalma ve ayrıca BCR ile
15 uyarılma sonrasında yatışan kalsiyum mobilizasyonunu gösterir.

BTK'nin otoimmün ve enflamatuar hastalıklardaki rolüne yönelik kanıt, BTK kusurlu fare modelleri ile de sağlanmıştır. Sistemik lupus eritematozun (SLE) klinik öncesi murin modellerinde BTK kusurlu
20 fareler, hastalık ilerlemesinde çarpıcı bir iyileşme gösterir. Ek olarak BTK kusurlu fareler, kolajen ile indüklenen artrite karşı dirençlidir (Jansson ve Holmdahl Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459). Seçici bir BTK inhibitörü, bir fare artritis modelinde doza bağımlı etkinlik göstermiştir (Z. Pan ve arkadaşları, Chem. Med Chem. 2007 2:58-61).

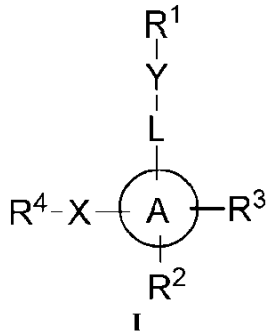
25

BTK ayrıca hastalık proseslerde yer alabilecek, B hücreleri dışındaki hücreler tarafından eksprese edilir. BTK, miyeloid hücrelerde Fc-gamma sinyalleşmesinin çok önemli bir bileşenidir. örneğin BTK, mast

hücreleri tarafından eksprese edilir ve BTK kusurlu kemik iliğinden türetilmiş mast hücreleri, bozulmuş antijen ile sağlanan degranülasyon gösterir (Iwaki ve arkadaşları J. Biol. Chem. 2005 280:40261). Bu, BTK'nin alerji ve astım gibi patolojik mast hücreleri tepkilerini tedavi etmede faydalı olabileceğini gösterir. Ayrıca BTK aktivitesinin bulunmadığı XLA hastalarından alınan monositler, uyarılma sonrasında azalan TNF alfa üretimini sergiler (Horwood ve arkadaşları J Exp Med 197:1603, 2003). Bu nedenle TNF alfa aracılı enflamasyon, küçük moleküler BTK inhibitörleri tarafından modüle edilebilir.

BULUŞUN ÖZETİ

Şimdi istem 1'e göre bu buluşa ait tekli bileşiklerin ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlarının, BTK inhibitörleri olarak etkili olduğu keşfedilmiştir. Genel formül I'in kapsamına giren bu tür bileşikler:



veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, buradaki R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y ve L'nin her biri, buradaki düzeneklerde tanımlandığı ve tarif edildiği gibidir.

Mevcut buluşa uygun bileşikler ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonları, BTK ile bağlantımı çeşitli hastalıkların, bozuklukların veya durumların tedavisinde faydalıdır. Bu hastalıklar, bozukluklar veya durumlar arasında burada tarif edilenler bulunur.

5

BAZI DÜZENEKLERİN DETAYLI TARİFİ

1. Buluşa Ait Bileşiklerin Genel Tarifi

- 10 Belirli yönlerde mevcut buluş, BTK inhibitörlerini açıklar. Bazı düzeneklerde bu bileşikler, burada tarif edilen formüle ait olanları veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içerir, buradaki her değişken, burada tanımlandığı ve tarif edildiği gibidir.
- 15 Hali hazırda koruma talep edilen ana konu, istemlerin tanımı ile ilgilidir; istemlerin kapsamının ötesine geçen tüm açıklama sadece bilgi amaçlıdır.

2. Bileşikler ve Tanımlar

20

- Bu açıklamaya ait bileşikler, genel olarak yukarıda tarif edilenleri kapsar ve ayrıca burada açıklanan sınıflar, alt sınıflar ve türlerle de açıklanır. Burada kullanıldığı gibi aksi belirtilmedikçe aşağıdaki tanımlar geçerli olacaktır. Bu buluşun amaçları çerçevesinde kimyasal elementler, Periyodik Element Tablosu, CAS versiyonu, Handbook of
25 Chemistry and Physics, 75inci Baskı'ya'ya göre tanımlanır. Ek olarak organik kimyanın genel prensipleri, "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 ve "March's

Advanced Organic Chemistry", 5inci Baskı, Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001'de de açıklanır. Burada kullanıldığı gibi "alifatik" veya "alifatik grubu" terimi, tamamen doymuş olan veya bir veya daha fazla doymamışlık ünitesi

5 ihtiva eden düz zincirli (yani, dalsız) veya dallı, ikame edilmemiş bir hidrokarbon zinciri veya tamamen doymuş olan veya bir veya daha fazla doymamışlık ünitesi ihtiva eden, ancak aromatik olmayan (burada ayrıca "karbosikle" "sikloalifatik" veya "sikloalkil" olarak da adlandırılır) ve molekülün geri kalanına tek bir eklenme noktasına

10 sahip olan bir monosiklik hidrokarbon veya bisiklik hidrokarbon anlamına gelir. Aksi belirtilmedikçe alifatik gruplar, 1-6 alifatik karbon atomu ihtiva eder. Bazı düzeneklerde alifatik gruplar, 1-5 alifatik karbon atomu ihtiva eder. Diğer düzeneklerde alifatik gruplar, 1-4 alifatik karbon atomu ihtiva eder. Yine diğer düzeneklerde alifatik

15 gruplar, 1-3 alifatik karbon atomu ihtiva eder ve yine diğer düzeneklerde alifatik gruplar, 1-2 alifatik karbon atomu ihtiva eder. Bazı düzeneklerde "sikloalifatik" (veya "karbosikle" veya "sikloalkil"), tamamen doymuş olan veya bir veya daha fazla doymamışlık ünitesi ihtiva eden, ancak aromatik olmayan ve

20 molekülün geri kalanına tek bir eklenme noktasına sahip olan bir monosiklik C₃-C₆ hidrokarbona karşılık gelir. Örnek alifatik gruplar, lineer veya dallı, ikame edilmemiş C₁-C₈ alkil, C₂-C₈ alkenil, C₂-C₈ alkinil grupları ve bunların hibridleri örneğin (sikloalkil)alkil, (sikloalkenil)alkil veya (sikloalkil)alkenildir.

25

"Alt alkil" terimi, bir C₁₋₄ düz veya dallı alkil grubuna karşılık gelir. Örnek alt alkil grupları, metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil ve tert-butildir.

"Alt haloalkil" terimi, bir veya daha fazla halojen atomu ile ikame edilmiş bir C₁₋₄ düz veya dallı alkil grubuna karşılık gelir.

"Heteroatom" terimi, oksijen, sülfür, nitrojen veya fosfordan biri veya daha fazlası anlamına gelir (nitrojen, sülfür veya fosforun oksidize edilmiş bir formu; bazik bir nitrojenin katernize edilmiş bir formu veya bir heterosiklik halkanın ikame edilebilir bir nitrojeni, örneğin N (3,4-dihidro-2*H*-pirolildeki gibi), NH (pirolidinildeki gibi) veya NR⁺ (N-ikame edilmiş pirolidinildeki gibi) dahildir).

10

Burada kullanıldığı gibi "doymamış" terimi, bir yarımın bir veya daha fazla doymamışlık ünitesine sahip olması anlamına gelir.

Burada kullanıldığı gibi "bivalent C₁₋₈ (veya C₁₋₆) doymuş veya doymamış, düz veya dallı, hidrokarbon zinciri" terimi, burada tanımlandığı gibi düz veya dallı olan bivalent alkilen, alkenilen ve alkinilen zincirlerine karşılık gelir.

"Alkilen" terimi, bir bivalent alkil grubuna karşılık gelir. Bir "alkilen zinciri", bir polimetilen grubu, yani -(CH₂)_n-'dir, buradaki n, bir pozitif tamsayı, tercihen 1 ila 6, 1 ila 4, 1 ila 3, 1 ila 2 veya 2 ila 3'tür. İkame edilmiş bir alkilen zinciri, bir veya daha fazla metilen hidrojen atomunun bir ikame edici ile değiştirildiği bir polimetilen grubudur. Uygun ikame ediciler arasında aşağıda ikame edilmiş bir alifatik grup için tarif edilenler bulunur.

25

"Alkenilen" terimi bir bivalent alkenil grubuna karşılık gelir. İkame edilmiş bir alkenilen zinciri, bir veya daha fazla hidrojen atomunun bir

ikame edici ile değiştirildiği, en az bir ikili bağ ihtiva eden bir polimetilen grubudur. Uygun ikame ediciler arasında aşağıda ikame edilmiş bir alifatik grup için tarif edilenler bulunur.

5 "Halojen" terimi, F, Cl, Br veya I anlamına gelir.

Tek başına veya "aralkil", "aralkoksi" veya "ariloksialkilde" olduğu gibi daha büyük bir yarımın parçası olarak kullanılan "aril" terimi, toplam beş ila on dört halka elemanına sahip, monosiklik ve bisiklik
 10 halka sistemlerine karşılık gelir, burada sistem içindeki en az bir halka, aromatiktir ve burada sistem içindeki her halka, üç ila yedi halka elemanı ihtiva eder. "Aril" terimi, "aril halkası" terimi ile birbirlerinin yerine kullanılır. Mevcut buluşun bazı düzeneklerinde "aril", bir aromatik halka sistemine karşılık gelir. Örnek aril grupları,
 15 fenil, bifenil, naftil, antrasil ve benzeri olup isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla ikame edici içerir. Ayrıca burada kullanılan "aril" teriminin kapsamına, bir aromatik halkanın bir veya daha fazla aromatik olmayan halkaya füzyonla birleştirildiği, örneğin indanil, ftalimidil, naftimidil, fenantridinil veya tetrahidronaftil ve benzeri gibi
 20 bir grup dahildir.

Tek başına veya daha büyük bir yarımın parçası olarak kullanılan "heteroaril" ve "heteroar-" terimleri, örn. "heteroaralkil" veya "heteroaralkoksi", 5 ila 10 halka atomuna, tercihen 5, 6 veya 9 halka
 25 atomuna sahip; bir siklik dizide paylaşılan 6, 10 veya 14 π elektrona sahip ve karbon atomlarına ek olarak bir ila beş heteroatoma sahip gruplara karşılık gelir. "Heteroatom" terimi, nitrojen, oksijen veya sülfüre karşılık gelir ve nitrojen veya sülfürün oksidize edilmiş bir

formunu ve bazik bir nitrojenin katernize edilmiş bir formunu içerir. Heteroaril grupları arasında sınırlama olmadan, tiyenil, furanil, pirolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil, tiyazolil, izotiyazolil, tiyadiazolil, piridil, piridazinil, 5 pirimidinil, pirazinil, indolizinil, purinil, naftiridinil ve pteridinil bulunur. Burada kullanıldığı gibi "heteroaril" ve "heteroar-" terimleri ayrıca bir heteroaromatik halkanın bir veya daha fazla aril, sikloalifatik veya heterosiklil halkaya füzyonla birleştirildiği grupları içerir, buradaki radikal veya eklenme noktası, heteroaromatik halka 10 üzerindedir. Sınırlayıcı olmayan örnekler arasında indolil, izoindolil, benzotiyenil, benzofuranil, dibenzofuranil, indazolil, benzimidazolil, benztiyazolil, kinolil, izokinolil, sinnolinil, ftalazinil, kinazolinil, kinoksalinil, 4H-kinolizinil, karbazolil, akridinil, fenazinil, fenotiyazinil, fenoksazinil, tetrahidrokinolinil, tetrahidroizokinolinil 15 ve pirido[2,3-b]-1,4-oksazin-3(4H)-on bulunur. Bir heteroaril grubu isteğe bağlı olarak mono- veya bisiklidir. "Heteroaril" terimi, "heteroaril halka", "heteroaril grubu" veya "heteroaromatik" terimleri ile birbirlerinin yerine kullanılır ve bu terimler, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş halkalar içerir. "Heteroaralkil" terimi, bir heteroaril ile 20 ikame edilmiş bir alkil grubuna karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi "heterosikle", "heterosiklil", "heterosiklik radikal" ve "heterosiklik halka" terimleri, birbirlerinin yerine kullanılır ve ya doymuş ya da kısmen doymamış olan ve karbon atomlarına ek 25 olarak bir veya daha fazla, tercihen bir ila dört, yukarıda tanımlandığı gibi heteroatoma sahip olan, stabil, 5 ila 7 elemanlı monosiklik veya 7-10 elemanlı bisiklik bir heterosiklik yarıma karşılık gelir. Bir heterosiklenin bir halka atomuna istinaden kullanıldığında "nitrojen"

terimi, ikame edilmiş bir nitrojeni içerir. Örnek olarak oksijen, sülfür veya nitrojen arasından seçilen 0-3 heteroatoma sahip, doymuş veya kısmen doymamış bir halkada nitrojen, N (3,4-dihidro-2*H*-pirolildeki gibi), NH (pirolidinildeki gibi) veya ⁺NR'dir (*N*-ikame edilmiş pirolidinildeki gibi).

Bir heterosiklik halka, herhangi bir heteroatom veya karbon atomundan kendi asma grubuna eklenebilir, bu da stabil bir yapı ile sonuçlanır ve halka atomlarından herhangi biri isteğe bağlı olarak ikame edilebilir. Bu doymuş veya kısmen doymamış heterosiklik radikallerin örnekleri arasında sınırlama olmadan, tetrahidrofuranyl, tetrahidrotiyofenil pirolidinil, piperidinil, pirolinil, tetrahidrokinolinil, tetrahidroizokinolinil, dekahidrokinolinil, oksazolidinil, piperazinil, dioksanil, dioksolanil, diazepinil, oksazepinil, tiyazepinil, morfolinil ve kinüklidinil bulunur. "Heterosikle", "heterosiklik", "heterosiklik halkası", "heterosiklik grup", "heterosiklik yarım" ve "heterosiklik radikal" terimleri burada birbirlerinin yerine kullanılır ve ayrıca bir heterosiklik halkasının bir veya daha fazla aril, heteroaril veya sikloalifatik halkaya füzyonla birleştirildiği, indolinil, 3*H*-indolil, kromanil, fenantridinil veya tetrahidrokinolinil gibi grupları içerir, buradaki radikal veya eklenme noktası, heterosiklik halka üzerindedir. Bir heterosiklik grubu isteğe bağlı olarak mono- veya bisiklidir. "Heterosiklikalkil" terimi, bir heterosiklik ile ikame edilmiş bir alkil grubuna karşılık gelir, buradaki alkil ve heterosiklik kısımları birbirlerinden bağımsız olarak isteğe bağlı şekilde ikame edilmiştir.

Burada kullanıldığı gibi "kısmen doymamış" terimi, en az bir ikili veya üçlü bağ içeren bir halka yarımına karşılık gelir. "Kısmen

doymamış" terimi, birçok doymamışlık sahasına sahip halkaları kapsama amaçlıdır, ancak burada tanımlandığı gibi aril veya heteroaril yarımlarını içermesi amaçlanmaz.

- 5 Burada kullanıldığı gibi "farmasötik açıdan kabul edilebilir tuz" terimi, sağlam tıbbi yargı kapsamında olup, gereksiz toksisite, tahriş, alerjik tepki ve benzeri olmadan insanların ve alt hayvanların dokuları ile temas halinde kullanılmaya uygun ve makul bir fayda/risk oranına sahip tuzlara karşılık gelir. Farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlar,
- 10 bu konuda iyi bilinir. Örneğin S. M. Berge ve arkadaşları, buraya referans olarak dahil edilmiş J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19'da farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları detaylı olarak tarif eder. Bu buluşa uygun bileşiklerin farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları arasında uygun inorganik ve organik asitlerden ve bazlardan
- 15 türetilenler bulunur. Farmasötik açıdan kabul edilebilir, toksik olmayan asit ilaveli tuzların örnekleri, bir amino grubunun, inorganik asitler, örneğin hidroklorik asit, hidrobromik asit, fosforik asit, sülfürik asit ve perklorik asit ile veya organik asitler örneğin asetik asit, oksalik asit, maleik asit, tartarik asit, sitrik asit, süksinik asit veya
- 20 malonik asit ile veya iyon değiştirme gibi teknikte kullanılan başka yöntemler kullanılarak oluşturulan tuzlarıdır. Farmasötik açıdan kabul edilebilir diğer tuzlar arasında adipat, alginat, askorbat, aspartat, benzensülfonat, benzoat, bisülfat, borat, butirat, kamforat, kamforsülfonat, sitrat, siklopentanpropiyonat, diglukonat,
- 25 dodesilsülfat, etansülfonat, format, fumarat, glukohptonat, gliserofosfat, glukonat, hemisülfat, heptanoat, heksanoat, hidroiyodid, 2-hidroksi-etansülfonat, laktobiyonat, laktat, laurat, lauril sülfat, malat, maleat, malonat, metansülfonat, 2-naftalensülfonat, nikotinat,

nitrat, oleat, oksalat, palmitat, pamoat, pektinat, persülfat, 3-fenilpropiyonat, fosfat, pivalat, propiyonat, stearat, süksinat, sülfat, tartrat, tiyosiyanat, p-tolüensülfonat, undekanoat, valerat tuzları ve benzerleri bulunur.

5

Uygun bazlardan türetilen tuzlar arasında alkali metal, toprak alkali metal, amonyum ve $N^+(C_{1-4}alkil)_4$ tuzları bulunur. Temsilci alkali veya toprak alkali metal tuzları arasında sodyum, lityum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve benzerleri bulunur. Farmasötik açıdan kabul edilebilir diğer tuzlar arasında, uygun durumlarda, toksik olmayan amonyum, katernar amonyum ve karşı iyonlar, örneğin halid, hidroksid, karboksilat, sülfat, fosfat, nitrat, düşük alkil sülfonat ve aril sülfonat kullanılarak oluşturulan amin katyonları bulunur.

15 Aksi belirtilmedikçe burada gösterilen yapılar ayrıca yapının tüm izomerik (örn., enantiyomerik, diastereomerik ve geometrik (veya konformasyonel)) formlarını; örneğin her asimetric merkeze ait R ve S konfigürasyonlarını, Z ve E ikili bağ izomerlerini ve Z ve E konformasyonel izomerleri içermeye amaçlıdır. Bu nedenle tekli stereokimyasal izomerlerin yanı sıra mevcut bileşiklerin enantiyomerik, diastereomerik ve geometrik (veya konformasyonel) karışımları, buluşun kapsamı dahilindedir. Aksi belirtilmedikçe buluşa uygun bileşiklerin tüm tautomerik formları buluşun kapsamı dahilindedir.

25

Ek olarak aksi belirtilmediği sürece burada işaret edilen yapıların ayrıca sadece bir veya daha fazla izotopik açıdan zenginleştirilmiş atom varlığı bakımından farklılık gösteren bileşikleri kapsamı da

amaçlanır. Örneğin hidrojenin döteryum veya trityum ile değiştirilmesi veya bir karbonun, ^{13}C veya ^{14}C bakımından zenginleştirilmiş bir karbon ile değiştirilmesi dahil olmak üzere mevcut yapılara sahip bileşikler, bu buluşun kapsamında bulunur.

5 Bazı düzeneklerde grup, bir veya daha fazla döteryum atomu içerir.

Ayrıca istem 1'e göre formül I'e ait bir bileşiğin, bunun izotop etiketli formlarını da kapsamaması amaçlanır. İstem 1'e göre formül I'e ait bir bileşiğin izotop etiketli bir formu, bileşiğin bir veya daha fazla atomunun, genellikle doğal olarak meydana gelen atomun atomik kütlesinden veya kütle numarasından farklı bir atomik kütle veya kütle numarasına sahip bir atom veya atomlarla değiştirilmiş olması dışında bu bileşiğe özdeştir. Ticari olarak kolayca temin edilebilen ve iyi bilinen yöntemlerle istem 1'e göre formül I'e ait bir bileşik içine dahil edilebilen izotopların örnekleri arasında hidrojen, karbon, nitrojen, oksijen, fosfor, florin ve klorin izotopları, örneğin sırasıyla ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F ve ^{36}Cl bulunur. Yukarıda bahsedilen bir veya daha fazla izotop ve/veya başka atomların başka izotoplarını ihtiva eden istem 1'e göre formül I'e ait bir bileşiğin veya bunların herhangi birinin farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun da mevcut buluşun bir parçası olması amaçlanır. İstem 1'e göre formül I'e ait izotop etiketli bir bileşik, birçok faydalı şekilde kullanılabilir. Örneğin bir radyoizotopun örneğin ^3H veya ^{14}C 'nin içine dahil edilmiş olduğu, örneğin istem 1'e göre formül I'e ait izotop etiketli bir bileşik ilaç verme ve/veya substrat doku dağılımı deneyleri için uygundur. Bu radyo-izotoplar, yani trityum (^3H) ve karbon-14 (^{14}C), hazırlanma kolaylığına ve mükemmel saptanabilirliğe bağlı olarak özellikle tercih edilir. Daha ağır

izotopların, örneğin döteryum (^2H)'nin istem 1'e göre formül I'e ait bir bileşik içine dahil edilmesi, bu izotop etiketli bileşiğin daha yüksek metabolik stabilitesine bağlı olarak terapötik avantajlara sahiptir. Daha yüksek metabolik stabilite direkt olarak in vivo yarı ömrünün artması veya dozajların azalması anlamına gelir ve bu da çoğu durumda mevcut buluşun tercih edilen bir düzeneğini temsil edecektir. İstem 1'e göre formül I'e ait izotop etiketli bir bileşik genellikle sentez şemalarında ve ilgili tarifnamede, örnek bölümünde ve bu metnin preparasyon bölümünde açıklanan prosedürlerin gerçekleştirilmesi, izotop etiketli olmayan bir reaktanın kolayca temin edilebilen izotop etiketli bir reaktif madde ile değiştirilmesi suretiyle hazırlanabilir.

Döteryum (^2H) de istem 1'e göre formül I'e ait bir bileşik içine, birincil kinetik izotop etkisi yoluyla bileşiğin oksidatif metabolizmasını manipüle etmek amacıyla dahil edilebilir. Birincil kinetik izotop etkisi, izotopik çekirdeğin değiştirilmesinden kaynaklanan bir kimyasal reaksiyona ait hız değişimi olup, buna da bu izotopik değişim sonrasında kovalent bağ oluşumu için gerekli zemin durumu enerjilerindeki değişim neden olur. Daha ağır bir izotopun değiştirilmesi genellikle kimyasal bir bağ için zemin durumu enerjisinin düşürülmesi ile sonuçlanır ve böylelikle hızı sınırlamalı bağ kırılmasında hızda bir azalmaya neden olur. Çok ürünlü bir reaksiyonun koordinatı boyunca bir sele noktası bölgesinde veya civarında bir bağ kırılması meydana gelirse ürün dağılım oranları önemli ölçüde değişebilir. Döteryum, bir karbon atomuna, değiştirilemeyen bir pozisyondan bağlanırsa $k_M/k_D = 2-7$ 'lik oran farklılıkları tipiktir. Bu oran farkı, oksidasyona yatkın istem 1'e göre formül I'e ait bir bileşiğe başarıyla uygulanırsa bu bileşiğin in vivo

profili çarpıcı şekilde modifiye edilebilir ve gelişmiş farmakokinetik özellikler ile sonuçlanabilir.

5 Terapötik ajanlar keşfederken ve geliştirirken bu konuda uzman bir kişi, arzu edilen in vitro özellikleri muhafaza ederken farmakokinetik parametreleri optimize edebilir. Zayıf farmakokinetik profillere sahip birçok bileşiğin oksidatif metabolizmaya açık olduğunu varsaymak makuldür. Günümüzde mevcut in vitro karaciğer mikrozomal deneyle, bu türden oksidatif metabolizmanın seyri ile ilgili değerli 10 bilgiler verir, bu da istem 1'e göre formül I'e ait döttere edilmiş bileşiklerin, bu oksidatif metabolizmaya direnç yoluyla gelişmiş stabilite ile rasyonel şekilde tasarlanmasına izin verir. İstem 1'e göre formül I'e ait bileşiklerin farmakokinetik profillerinde anlamlı gelişmeler bu şekilde sağlanır ve in vivo yarı ömürde ($t/2$), maksimum 15 terapötik etkide konsantrasyon (C_{maks}), doz tepki eğrisi altındaki alan (AUC) ve F'de artışlar bağlamında ve temizlenme hızı, doz ve materyal maliyetlerinde azalma bağlamlarında niceliksel olarak ifade edilebilir.

20 Aşağıda, yukarıda anlatılan örneklendirilmeye çalışılmaktadır: oksidatif metabolizmanın saldırabileceği birden çok olası saldırı yerinin, örneğin bir nitrojen atomuna bağlı hidrojen atomları ile benzilik hidrojen atomlarının bulunduğu bir istem 1'e göre formül I bileşiği, hidrojen atomlarının çeşitli kombinasyonlarının döteryum 25 atomları ile değiştirilmiş olduğu, yani hidrojen atomlarından bazılarının, çoğunluğunun veya hepsinin döteryum atomları ile değiştirilmiş olduğu bir analog serisi olarak hazırlanır. Yarı ömür belirlemeleri, oksidatif metabolizmaya dirençte gelişmenin ne kadar

geliştirilebileceğini uygun ve doğru bir biçimde belirlemeyi sağlar. Bu şekilde ana bileşiğin yarı ömrünün, bu türden döteryum-hidrojen değişikliğinin sonucunda %100'e kadar genişletilebileceği belirlenir.

- 5 İstem 1'e göre formül I'e ait bir bileşikte döteryum-hidrojen alışverişi ayrıca arzu edilmeyen toksik metabolitleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için başlangıç bileşiğinin metabolit spektrumunun uygun bir modifikasyonunun sağlanmasında kullanılabilir. Örneğin bir toksik metabolit, oksidatif karbon-hidrojen (C-H) bağı klivajından
- 10 kaynaklanıyorsa ilgili oksidasyon hızı belirleyen bir adım olmasa bile dötere edilmiş analogun istenmeyen metabolit üretimini büyük ölçüde azaltacağı veya ortadan kaldıracağı makul şekilde kabul edilebilir. Teknolojinin şu anki durumunda döteryum-hidrojen alışverişi ile ilgili diğer bilgiler, örneğin Hanzlik ve arkadaşları, J. Org. Chem. 55,
- 15 3992-3997, 1990, Reider ve arkadaşları, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette ve arkadaşları, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994 ve Jarman ve arkadaşları Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993'te bulunabilir.
- 20 Burada kullanıldığı gibi "modülatör" terimi, hedefe ölçülebilir afinite ile bağlanan ve/veya bunu inhibe eden bir bileşik olarak tanımlanır. Bazı düzeneklerde bir modülatörün IC₅₀'si ve/veya bağlanma sabiti yaklaşık 50 µM'nin altında, yaklaşık 1 µM'nin altında, yaklaşık 500 nM'nin altında, yaklaşık 100 nM'nin altında veya yaklaşık 10 nM'nin
- 25 altındadır.

Burada kullanıldığı gibi "ölçülebilir afinite" ve "ölçülebilir şekilde inhibe etme" terimleri, mevcut buluşa uygun bir bileşiği veya bunun

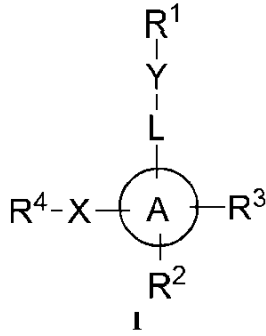
kompozisyonunu ve BTK içeren bir örnek ile adı geçen bileşik veya bunun kompozisyonu olmadan BTK içeren denk bir örnek arasında BTK aktivitesinde ölçülebilir bir değişiklik anlamına gelir.

- 5 Bu buluşun öngördüğü ikame edicilerin ve değişkenlerin kombinasyonları, sadece stabil bileşiklerin oluşması ile sonuçlananlardır. Burada kullanıldığı gibi “stabil” terimi, bileşiğin üretilmesine izin vermek için yeterli proses stabilitesine sahip ve burada detaylı olarak açıklanan amaçlar (örn., bir süjeye terapötik veya profilaktik uygulama) doğrultusunda faydalı olmak için yeterli bir süre boyunca bileşiğin bütünlüğünü muhafaza eden bileşiklere karşılık gelir.

- 15 Buradaki bir değişkenin tanımında bir kimyasal grup listesinden bahis, bu değişkenin tek bir grup veya listelenen grupların bir kombinasyonu halinde tanımlarını da kapsar. Burada bir değişkene yönelik bir düzenekten bahis, tek bir düzenek halinde veya başka düzenekler veya bunların kısımları ile kombinasyon halinde bu düzeneği kapsar.

20 **3. Örnek Bileşiklerin Tarifi**

Bir yöne göre mevcut buluş, formula I'in kapsamına giren istem 1'e göre tekli bileşikleri,



veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu açıklar, burada:

A Halkası, 1 veya 2 nitrojene sahip, piridin, pirazin, piridazin ve
5 pirimidin arasından seçilen 6 üyeli bir heteroaril halkasıdır;

R^2 , -R, halojen, -haloalkil, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R veya -N(R)₂ arasından seçilir;

R^3 , -R, halojen, -haloalkil, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -
10 C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R veya -N(R)₂ arasından seçilir;

burada R^2 veya R^3 'ten en az biri, -C(O)N(R)₂ veya CN'dir;

her R birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, C₁₋₆ alifatik, C₃₋₁₀ aril,
3-8 elemanlı doymuş veya kısmen doymamış bir karbosiklik halka,
15 birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, 3-7 elemanlı bir heterosilik halka veya birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, 5-6 elemanlı monosiklik bir heteroaril halka olup, bunların her biri isteğe bağlı olarak ikame edilmiştir; veya
20 aynı atom üzerindeki iki R grubu, eklendikleri atom ile birlikte alınarak bir C₃₋₁₀ aril, 3-8 elemanlı doymuş veya kısmen doymamış bir karbosiklik halka, birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, 3-7 elemanlı bir

heterosilik halka veya birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, 5-6 elemanlı monosiklik bir heteroaril halka oluşturur; bunların her biri isteğe bağlı olarak ikame edilmiştir;

- 5 L, C₁₋₆ alifatik, C₃₋₁₀ aril, 3-8 elemanlı doymuş veya kısmen doymamış bir karbosiklik halka, birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, 3-7 elemanlı bir heterosilik halka ve birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, 5-6 elemanlı bir
- 10 monosiklik heteroaril halkası arasından seçilen bir divalent grup olup, bunların her biri isteğe bağlı olarak ikame edilmiştir; veya L, C₁₋₆ alifatik-C₃₋₁₀ aril, C₁₋₆ alifatik-3-8 elemanlı doymuş veya kısmen doymamış karbosiklik halka, birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, C₁₋₆
- 15 alifatik-3-7 elemanlı heterosilik halka ve birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, C₁₋₆ alifatik-5-6 elemanlı bir monosiklik heteroaril halkası arasından seçilen bir divalent grup olup, bunların her biri isteğe bağlı olarak ikame edilmiştir;
- 20 Y; O, S, SO₂, SO, C(O), CO₂, C(O)N(R), -NRC(O), -NRC(O)N(R), -NRSO₂ veya N(R)'dir; veya Y yoktur;
- R¹, C₁₋₆ alifatik, C₃₋₁₀ aril, 3-8 elemanlı doymuş veya kısmen doymamış bir karbosiklik halka, birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip,
- 25 3-7 elemanlı bir heterosilik halka veya birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, 5-6 elemanlı monosiklik bir heteroaril halkası olup, bunların her biri isteğe bağlı olarak ikame edilmiştir;

X; O, S, SO₂, SO, C(O), CO₂, C(O)N(R), -NRC(O), -NRC(O)N(R), -NRSO₂ veya N(R)'dir; veya X yoktur; ve

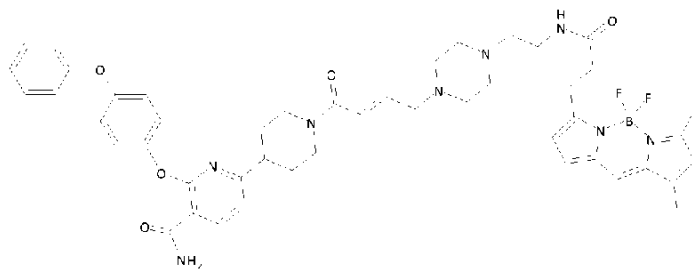
R⁴, hidrojen, C₁₋₆ alifatik, C₃₋₁₀ aril, 3-8 elemanlı doymuş veya kısmen doymamış bir karbosiklik halka, birbirlerinden bağımsız olarak
5 nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, 3-7 elemanlı bir heterosilik halka veya birbirlerinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen veya sülfür arasından seçilen 1-4 heteroatoma sahip, 5-6 elemanlı monosiklik bir heteroaril halkası olup, bunların her biri isteğe bağlı olarak ikame edilmiştir; veya
10 X-R⁴ yoktur.

Buluş, Tablo 1'den seçilen tekli bileşikler sağlar:

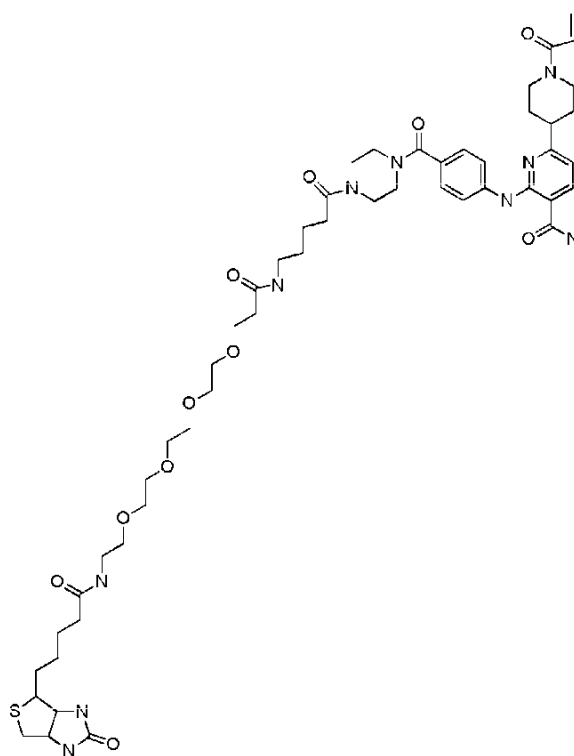
15

20

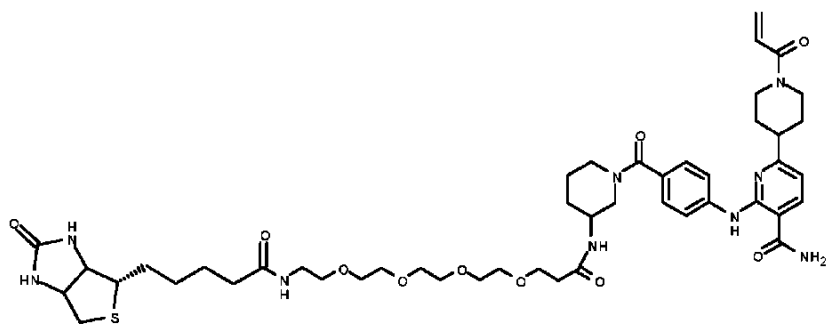
25



102



177

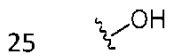


191

Genel olarak yukarıda tanımlandığı gibi "L-Y-R¹" grubu, bir savaş başlığı grubudur. Belirli bir teori ile bağlı olmak istenmeden bu savaş başlığı gruplarının, bazı protein kinazlarının bağlanma alanında önemli bir sistein tortusuna kovalent şekilde bağlanma için özellikle uygun olduğuna inanılır. Bağlanma alanında bir sistein tortusuna sahip protein kinazları, bu konuda sıradan bilgiye sahip kişilerce bilinir ve bunlar arasında BTK veya bunun bir mutanıtı bulunur. Böylelikle bazı düzeneklerde L-R¹, L-R¹ yarımının bir sistein tortusuna kovalent şekilde bağlanabilmesi, böylelikle enzimi geri döndürülemez şekilde inhibe etmesi ile karakterize edilir. Bazı düzeneklerde kinaz alanındaki sistein tortusu ATP bağlanma sahasındadır. Bazı düzeneklerde sistein tortusu, Sistein-481'dir.

Bazı düzeneklerde mevcut buluş, yukarıda gösterilenler arasından seçilen bir bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu sunar.

Çeşitli yapısal gösterimler, eklenmiş bir grup, radikal veya karşı iyon olmadan bir heteroatom gösterebilir. Bu konuda sıradan bilgiye sahip kişiler, bu gösterimlerin, heteroatomun hidrojene eklendiğini gösterme amaçlı olduğunu bilmektedirler (örn,



olacak şekilde anlaşılır).

Belirli düzeneklerde buluşa ait bileşikler, aşağıdaki Örneklerde sunulan şemalara göre sentezlendi.

4. Kullanımlar. Formülasyon ve Uygulama

5

Farmasötik Açıdan Kabul Edilebilir Kompozisyonlar

Başka bir düzeneğe göre buluş, bu buluşa uygun bir bileşiği veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir türevini ve farmasötik açıdan kabul edilebilir bir taşıyıcı, adjuvan veya araç içeren bir kompozisyon sunar. Bu buluşa uygun kompozisyonlar içindeki bileşik miktarı, BTK'yi veya bunun bir mutantını, bir biyolojik örnek içinde veya bir hastada ölçülebilir şekilde inhibe etmek için etkili bir miktardır. Bazı düzeneklerde bu buluşa uygun kompozisyonlar içindeki bileşik miktarı, BTK'yi veya bunun bir mutantını, bir biyolojik örnek içinde veya bir hastada ölçülebilir şekilde inhibe etmek için etkili bir miktardır. Bazı düzeneklerde bu buluşa uygun bir kompozisyon, bu kompozisyona ihtiyaç duyan bir hastaya uygulanmak üzere formüle edilir.

20

Burada kullanıldığı gibi "hasta" veya "süje" terimi, bir hayvan, tercihen bir memeli ve en fazla tercihen bir insan anlamına gelir.

"Farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı, adjuvan veya araç" terimi, birlikte formüle edildiği bileşiğin farmakolojik aktivitesini yok etmeyen, toksik olmayan bir taşıyıcı, adjuvan veya araç anlamına gelir. Bu buluşa uygun kompozisyonlarda kullanılan, farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcılar, adjuvanlar veya araçlar arasında,

bunlarla sınırlı olmamakla birlikte iyon değiştiriciler, alümina, alüminyum stearat, lesitin, serum proteinleri, örneğin insan serum albümini, tampon maddeleri, örneğin fosfatlar, glisin, sorbik asit, potasyum sorbat, doymuş bitkisel yağ asitlerinin kısmi gliserit 5 karışımları, su, tuzlar veya elektrolitler, örneğin protamin sülfat, disodyum hidrojen fosfat, potasyum hidrojen fosfat, sodyum klorid, çinko tuzları, koloidal silika, magnezyum trisilikat, polivinil pirolidon, selüloz bazlı maddeler, polietilen glikol, sodyum karboksimetilselüloz, poliakrilatlar, vakslar, polietilen- 10 polioksipropilen-blok polimerleri, polietilen glikol ve yün yağı bulunur.

"Farmasötik açıdan kabul edilebilir bir türev", bu buluşa uygun bir bileşiğin, bir alıcıya uygulanma üzerine direkt olarak veya dolaylı 15 yoldan bu buluşa uygun bir bileşiği veya bunun inhibitör olarak aktif bir metabolitini veya tortusunu sağlayabilen, toksik olmayan bir tuzu, esterini, bir esterinin tuzu veya başka bir türevi anlamına gelir.

Mevcut buluşa uygun kompozisyonlar, oral, parenteral yoldan, 20 inhalasyon spreyi ile, topik, rektal, nazal, bukal, vajinal yoldan veya implante edilmiş bir rezervuar aracılığıyla uygulanır. Burada kullanıldığı gibi "parenteral" terimi, subkütan, intravenöz, intramüsküler, intra-artiküler, intra-sinoviyal, intrasternal, intratekal, intrahepatik, intralezyonal ve intrakranial enjeksiyon veya infüzyon 25 tekniklerini içerir. Tercihen kompozisyonlar, oral, intraperitoneal veya intravenöz yoldan uygulanır. Bu buluşa uygun kompozisyonların steril enjektelerde edilebilir formları, sulu veya yağlı süspansiyon içerir. Bu süspansiyonlar, uygun disperse edici veya ıslatıcı ajanlar ve süspansiyon

- edici ajanlar kullanılarak bu konuda bilinen tekniklere göre formüle edilir. Steril enjekte edilebilir preparasyon aynı zamanda örneğin 1,3-butandiol içinde bir çözelti şeklinde, toksik olmayan parenteral olarak kabul edilebilir bir seyreltici veya solvent içinde steril, enjekte edilebilir bir çözelti veya süspansiyon olabilir. Kullanılan kabul edilebilir araçlar ve solventler arasında su, Ringer çözeltisi ve izotonik sodyum klorid çözeltisi bulunur. Ek olarak bir solvent veya süspansiyon edici ortam olarak steril, sabit yağlar da geleneksel olarak kullanılır.
- 10 Bu amaçla sentetik kullanılan herhangi bir yumuşak sabit yağ, sentetik mono- veya digliseritler içerir. Oleik asit ve bunun gliserit türevleri gibi yağ asitleri, özellikle polioksietile edilmiş versiyonlarında zeytin yağı veya hintyağı gibi doğal farmasötik açıdan kabul edilebilir yağlar gibi enjeksiyonlukların hazırlanmasında faydalıdır. Bu yağ çözeltileri veya süspansiyonları ayrıca uzun zincirli alkol seyreltici veya dispersan, örneğin karboksimetil selüloz veya emülsiyonlar ve süspansiyonlar dahil, farmasötik açıdan kabul edilebilir dozaj formlarının formülasyonunda yaygın şekilde kullanılan benzeri disperse edici ajanlar ihtiva eder. Tweens, Spans ve diğer emülsifedici ajanlar gibi yaygın şekilde kullanılan diğer surfektanlar veya farmasötik açıdan kabul edilebilir katı, sıvı veya diğer dozaj formlarının üretilmesinde yaygın şekilde kullanılan biyo-yararlanım güçlendiriciler de formülasyon amaçlı olarak kullanılır.
- 25 Bu buluşa uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlar, oral olarak kabul edilebilir bir dozaj formunda oral yoldan uygulanır. Örnek oral dozaj formları, kapsüller, tabletler, sulu süspansiyonlar veya çözeltilerdir. Oral kullanıma yönelik tabletler söz konusu

- olduğunda yaygın şekilde kullanılan taşıyıcılar arasında laktoz ve mısır nişastası bulunur. Magnezyum stearat gibi yağlayıcı ajanlar da tipik olarak eklenir. Bir kapsül formunda oral uygulama için faydalı seyrelticiler arasında laktoz ve kurutulmuş mısır nişastası bulunur.
- 5 Oral kullanım için sulu süspansiyonlar gerektiğinde aktif muhteviyat, emülsife ve süspanse edici ajanlar ile birleştirilir. Arzu edilirse bazı tatlandırıcı, aroma verici veya renklendirici ajanlar da isteğe bağlı olarak ilave edilir.
- 10 Alternatif olarak bu buluşa uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlar, rektal uygulama için fitil formunda uygulanır. Bunlar, ajanın, oda sıcaklığında katı, ancak rektal sıcaklıkta sıvı olan ve böylece rektumda eriyerek ilacı salan, tahriş edici olmayan uygun bir ekspiyan ile karıştırılması suretiyle hazırlanabilir. Bu materyaller
- 15 arasında kakao yağı, bal mumu ve polietilen glikoller bulunur.

Bu buluşa uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlar ayrıca özellikle tedavi hedefi, göz, deri veya alt bağırsak sisteminin hastalıkları dahil, topik uygulama ile kolayca erişilebilen alanları veya

20 organları içerdiğinde topik yoldan uygulanır. Uygun topik formülasyonlar, bu alanların veya organların her biri için kolayca hazırlanır.

Alt bağırsak sistemi için topik uygulama, rektal fitil formülasyonunda

25 (yukarı bakınız) veya uygun bir lavman formülasyonunda gerçekleştirilebilir. Topik-transdermal yamalar da kullanılır.

- Topik uygulamalar için sunulan farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlar, bir veya daha fazla taşıyıcı içinde süspanse edilmiş veya çözülmüş olarak aktif bileşeni ihtiva eden uygun bir merhem halinde formüle edilir. Bunun bileşiklerinin topik yoldan uygulanması için örnek taşıyıcılar, mineral yağ, sıvı vazelin, beyaz vazelin, propilen glikol, polioksietilen, polioksipropilen bileşiği, emülsife edici vaks ve sudur. Alternatif olarak sunulan farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlar, bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı içinde süspanse edilmiş veya çözülmüş olarak aktif bileşenleri ihtiva eden uygun bir losyon veya krem halinde formüle edilebilir. Uygun taşıyıcılar arasında bunlarla sınırlı olmamakla birlikte mineral yağ, sorbitan monostearat, polisorbat 60, setil esterler vaksı, setearil alkol, 2-oktildodekanol, benzil alkol ve su bulunur.
- 15 Bu buluşa ait farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlar isteğe bağlı olarak nazal aerosol veya inhalasyon yoluyla uygulanır. Bu kompozisyonlar, farmasötik formülasyon alanında iyi bilinen tekniklere göre hazırlanır ve tuz içinde çözeltiler halinde, benzil alkol veya diğer uygun prezervatifler, biyo-yararlanımı güçlendirmek için absorpsiyon güçlendiriciler, florokarbonlar ve/veya diğer geleneksel çözümlerleştirici veya disperse edici ajanlar kullanılarak hazırlanır.

En fazla tercihen bu buluşa ait farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlar, oral yoldan uygulanmak üzere formüle edilir. Bu formülasyonlar, gıda ile veya olmadan uygulanabilir. Bazı düzeneklerde bu buluşa uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlar, gıda olmadan uygulanır. Diğer düzeneklerde bu

buluša uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlar, gıda ile uygulanır.

5 Tek bir dozaj formu halinde bir kompozisyon üretmek için isteğe bağı olarak taşıyıcı materyaller ile birleştirilen mevcut buluša uygun bileşiklerin miktarı, tedavi edilen konakçıya, ilgili uygulama moduna göre değışecektir. Tercihen sağlanan kompozisyonlar, bu kompozisyonlara alan bir hastaya 0.01 - 100 mg/kg vücut ağırlığı/gün arasında bir bileşik dozajı uygulanabilecek şekilde formüle
10 edilmelidir.

Ayrıca belirli bir hasta için spesifik bir dozajın ve tedavi rejiminin, kullanılan spesifik bileşiğin aktivitesi, yaş, vücut ağırlığı, genel sağlık, cinsiyet, diyet, uygulama zamanı, atılma hızı, ilaç kombinasyonu ve
15 tedai eden doktorun yargısı ve tedavi edilmekte olan özel hastalığın şiddeti dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağı olacağı anlaşılmalıdır. Mevcut buluša uygun bir bileşiğin kompozisyon içindeki miktarı ayrıca kompozisyon içinde ilgili bileşiğe bağı olacaktır.

20 **Bileşiklerin ve Farmasötik Açıdan Kabul Edilebilir Kompozisyonların Kullanımları**

Belirli düzeneklerde buluş, bir BTK enziminin modüle edilmesine veya inhibe edilmesine yönelik olup, sonraki paragraflarda açıklanan
25 birkaç hastalığın tedavisinde kullanılma amaçlı bileşiklerle sonuçlanan bir yöntemde kullanılma amaçlı istem 1'e göre bileşiklere ve/veya bunların fizyolojik açıdan kabul edilebilir tuzlarına yöneliktir. "Modülasyon" terimi, BTK aracılı sinyal transdüksiyonunda bir

değişikliğe işaret eder ve bu da tanımayı, bağlanmayı ve aktifleştirmeyi mümkün kılacak bir tarzda BTK hedefi ile etkileşime girebilen, buluşa uygun spesifik bileşiklerin etkisine dayanır. Bileşikler, BTK'ye böyle yüksek bir afinite ile karakterize edilir, bu ise BTK'nin güvenilir şekilde bağlanmasını sağlar. Bazı düzeneklerde maddeler, tek bir BTK hedefi ile münhasır ve yönelimli bir tanımayı garanti etmek amacıyla diğer kinazların çoğuna göre BTK için yüksek oranda seçicidir. Mevcut buluş bağlamında "tanıma" terimi – bununla sınırlı olunmadan - spesifik bileşikler ile hedef arasında herhangi bir etkileşim tipi, özellikle kovalent veya kovalent olmayan bağlanma veya birleşme, örneğin bir kovalent bağ, hidrofobik/ hidrofilik etkileşimler, van der Waals kuvvetleri, iyon çiftleri, hidrojen bağları, ligand-reseptör (enzim-inhibitör) etkileşimleri ve benzeri ile ilişkilidir. Bu birleşme ayrıca peptitler, proteinler veya nükleotit sekansları gibi diğer moleküllerin varlığını da içerebilir. Mevcut protein/ligand(enzim-inhibitör) etkileşimi, yüksek afinite, yüksek seçicilik ve tedavi edilen süje için sağlıksız ve zararlı etkileri devre dışı bırakmak amacıyla diğer hedef moleküller ile minimum çapraz reaktivite veya hatta hiç çapraz reaktivite olmaması ile karakterize edilir.

Sunulan bileşikler, BTK inhibitörleridir ve bu nedenle BTK aktivitesi ile bağlantılı bir veya daha fazla bozukluğun tedavisi için faydalıdır. Burada kullanıldığı gibi "BTK aracılı" bozukluklar veya durumlar, BTK'nin veya bunun bir mutantının rol oynadığı bilinen bir hastalık veya başka bir zararlı durum anlamına gelir.

Bazı düzeneklerde mevcut buluş, BTK ile ilişkili bir veya daha fazla hastalığın ve durumun tedavi edilmesine veya şidetinin azaltılmasına yönelik bir yöntemde kullanılma amaçlı istem 1'e ait bileşikler sağlar; burada hastalık veya durum, bir otoimmün hastalık, örn. enflamatuvar

5 bağırsak hastalığı, artrit, sistemik lupus eritematoz (SLE veya lupus), lupus nefrit, vaskülit, idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), romatoid artrit, psöryatik artrit, osteoartrit, Still hastalığı, juvenil artrit, diyabet, myasthenia gravis, Hashimoto tiroidit, Ord tiroidit, Graves hastalığı, otoimmün tiroidit, Sjogren sendromu, multipl skleroz,

10 sistemik skleroz, Lyme nöroboreliozis, Guillain-Barre sendromu, akut disemine ensefalomyelit, Addison hastalığı, opsoklonus-miyoklonus sendromu, ankilozan spondilozis, antifosfolipit antikor sendromu, aplastik anemi, otoimmün hepatit, otoimmün gastrit, pernisyöz anemi, çölyak hastalığı, Goodpasture sendromu, idiyopatik trombositopenik

15 purpura, optik nörit, skleroderma, primer biliyer siroz, Reiter sendromu, Takayasu arteritis, temporal arterit, ılık otoimmün hemolitik anemi, Wegener granülomatoz, psöryazi, alopesi universalis, Behçet hastalığı, kronik yorgunluk, disotonomi, membranöz glomerülonefropati, endometriyozis, interstisyel sistit,

20 pemfigus vulgaris, bullöz pemfigoid, nöromiyotonia, skleroderma veya vulvodinidir. Bazı düzeneklerde hastalık veya durum, sistemik lupus eritematoz (SLE veya lupus) veya lupus nefrittir.

Bazı düzeneklerde hastalık veya durum, bir hiperproliferatif hastalık

25 veya immünolojik aracılı hastalıklar, örneğin transplante edilen organ veya dokuların reddi ve Edinilmiş İmmüno-eksiklik Sendromudur (AIDS, ayrıca HIV olarak bilinir).

Bazı düzeneklerde mevcut buluş, BTK ile ilişkili bir veya daha fazla hastalığın ve durumun tedavisine veya şiddetinin azaltılmasına yönelik bir yöntemde kullanılma amaçlı istem 1'e göre bileşikler sağlar; buradaki hastalık veya durum, bir enflamatuar hastalık, örn.

5 astım, apandisit, atopik dermatit, astım, alerji, blefarit, bronşiyolit, bronşit, bursit, servisit, kolanjit, kolesistit, kronik graft reddi, kolit, konjunktivit, Crohn hastalığı, sistit, dakryoadenit, dermatit, dermatomiyosit, ensefalit, endokardit, endometrit, enterit, enterokolit, epikondilit, epididimit, fasciit, fibrosit, gastrit, gastroenterit, Henoch-

10 Schonlein purpura, hepatit, hidradenitis suppurativa, immünoglobulin A nefropati, interstitiyal akciğer hastalığı, larinjit, mastit, menenjit, miyelit miyokardit, miyosit, nefrit, ooforit, orşit, osteit, otit, pankreatit, parotit, perikardit, peritonit, farenjit, plevrit, flebit, pnömonit, pnömoni, polimiyosit, proktit, prostatit, piyelonefrit, rinit,

15 salpingit, sinüzit, stomatit, sinovit, tendonit, tonsilit, ülseratif kolit, üveyit, vajinit, vaskülit veya vulvit arasından seçilir.

Bazı düzeneklerde mevcut buluş, BTK ile ilişkili bir veya daha fazla hastalığın ve durumun tedavi edilmesi veya şiddetinin azaltılmasında

20 istem 1'e göre kullanım için bileşikler sağlar; buradaki hastalık veya durum, bir kanser arasından seçilir. Bir düzenekte kanser, bir B hücreli proliferatif bozukluk, örn. difüze büyük B hücreli lenfoma, foliküler lenfoma, kronik lenfositik lenfoma, kronik lenfositik lösemi, akut lenfositik lösemi, B hücreli prolenfositik lösemi, lenfoplazmasitik

25 lenfoma/Waldenstrom makroglobulinemi, splenik marjinal zon lenfoma, multipl miyeloma (ayrıca plazma hücreli miyeloma olarak bilinir), non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma, plazmasitoma, ektranodal marjinal zon B hücreli lenfoma, nodal marjinal zon B

hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma, intravasküler büyük B hücreli lenfoma, primer efüzyon lenfoma, Burkitt lenfoma/lösemi veya lenfomatoid granülomatozdur. Bazı düzeneklerde kanser, göğüs kanseri, prostat kanseri veya mast hücreleri kanseridir (örn., mastositoma, mast hücreli lösemi, mast hücreli sarkoma, sistemik mastositoz). Bir düzenekte kanser, kemik kanseridir. Bir başka düzenekte kanser, başka bir birincil kaynaklıdır ve kemiğe metastaz yapmıştır. Bazı düzeneklerde kanser, kolorektal kanser veya pankreatik kanserdir.

10

Bazı düzeneklerde mevcut buluş, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan enflamatuvar olaylar ve otoimmün ve diğer enflamatuvar hastalıklar dahil olmak üzere BTK ile ilişkili bir veya daha fazla hastalığın veya durumun tedavi edilmesine veya şiddetinin azaltılmasına yönelik bir yöntemde kullanılma amaçlı istem 1'e göre bileşikler sağlar. Bu otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar, bozukluklar ve sendromlar arasında enflamatuvar pelvik hastalık, üretrit, cilt güneş yanığı, sinüzit, pnömonit, ensefalit, menenjit, miyokardit, nefrit, osteomyelit, miyosit, hepatit, gastrit, enterit, dermatit, gingivitis, apandisit, pankreatit, kolosistit, agammaglobulinemi, psöryazi, alerji, Crohn hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, ülseratif kolit, Sjogren hastalığı, doku graft reddi, hiperakut transplante organ reddi, astım, alerjik rinit, kronik obstrüktif pulmoner hastalık (COPD), otoimmün poliglandular hastalık (ayrıca otoimmün poliglandular sendrom olarak bilinir), otoimmün alopesi, pernisiyöz anemi, glomerülonefrit, dermatomiyosit, multipl skleroz, skleroderma, vaskülit, otoimmün hemolitik ve trombositopenik durumlar, Goodpasture sendromu, ateroskleroz, Addison hastalığı, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, diyabet,

25

septik şok, sistemik lupus eritematoz (SLE), romatoid artrit, psöryatik artrit, juvenil artrit, osteoartrit, kronik idiyopatik trombositopenik purpura, Waldenstrom makroglobulinemi, myasthenia gravis, Hashimoto tiroidit, atopik dermatit, dejeneratif eklem hastalığı, vitiligo, otoimmün hipopituitarizm, Guillain-Barre sendromu, Behçet hastalığı, skleraderma, mikozis fungoides, akut enflamatuvar tepkiler (örneğin akut respiratuvar distres sendromu ve iskemi/reperfüzyon yaralanması) ve Graves hastalığı bulunur. Bazı düzeneklerde diyabet, tip I diyabettir.

10

Buluşa ait bileşikler, in vitro yada in vivo kullanılabilir. Belirli bir hücrenin, buluşa uygun bileşikler ile yapılan tedaviye yatkınlığı, araştırma sırasında veya klinik uygulamada in-vitro testler ile özel olarak belirlenebilir. Tipik olarak bir hücre kültürü, aktif ajanların BTK aktivitesini inhibe etmek için yeterli bir zaman periyodu boyunca, genellikle yaklaşık bir saat ile bir hafta arasında, çeşitli konsantrasyonlarda buluşa uygun bir bileşik ile birleştirilir. İn-vitro tedavi, bir biyopsi örneğinden veya hücre çizgisinden alınan yetiştirilmiş hücreler kullanılarak yapılabilir.

20

Konakçı veya hasta, herhangi bir memeli türüne, örneğin bir primat türüne, özellikle insanlara; fareler, sıçanlar ve hamsterler dahil olmak üzere kemirgenlere; tavşanlara; atlara, ineklere, köpeklere, kedilere, vb.'ne ait olabilir.

25

Bir sinyal transdüksiyon yolağının tanımlanması ve çeşitli sinyal transdüksiyon yolları arasındaki etkileşimlerin saptanması için bilim insanları, uygun modeller veya model sistemleri, örneğin hücre

kültürü modelleri ve transgenik hayvan modelleri geliştirdi. Sinyal transdüksiyon kaskadındaki bazı aşamaları belirlemek için sinyalin modüle edilmesinde etkileşime giren bileşikler kullanılabilir. Buluşa uygun bileşikler ayrıca BTK'ye bağımlı sinyal transdüksiyon 5 yolaklarının test edilmesine yönelik reaktif maddeler olarak hayvanlarda ve/veya hücre kültürü modellerinde veya bu başvuruda bahsedilen klinik hastalıklarda kullanılabilir.

Ek olarak mevcut spesifikasyonda istem 1'e göre bileşiklerin ve 10 bunların türevlerinin, profilaktik veya terapötik tedavi ve/veya izleme amaçlı bir ilacın üretilmesinde kullanılması ile ilgili takip eden öğreti, uygunsuz bileşiğin BTK aktivitesinin inhibisyonunda kullanılması için kısıtlama olmadan geçerli ve uygulanabilir kabul edilir.

15 İstem 1'e göre bileşikler ve/veya bunların fizyolojik açıdan kabul edilebilir bir tuzu ayrıca başka ilaç etken maddelerinin preparasyonunda ara madde olarak da kullanılabilir. İlaç tercihen kimyasal olmayan tarzda, örn. aktif muhteviyatın en az bir katı, akışkan ve/veya yarı akışkan taşıyıcı veya ekspanzyon ile ve isteğe bağlı 20 olarak tek veya birden fazla başka aktif madde ile birlikte uygun bir dozaj formunda birleştirilmesi suretiyle hazırlanır.

Mevcut buluşun bir başka amacı, BTK aktivitesinin neden olduğu, aracılık ettiği ve/veya çoğalttığı hastalıkların profilaktik veya terapötik 25 tedavisinde ve/veya izlenmesinde kullanılma amaçlı, istem 1'e göre bileşikler ve/veya bunların fizyolojik açıdan kabul edilebilir tuzlarıdır. Buluşun bir başka tercih edilen amacı, lupusun profilaktik veya terapötik tedavisinde ve/veya izlenmesinde kullanılma amaçlı, istem

1'e göre bileşikler ve/veya bunların fizyolojik açıdan kabul edilebilir tuzları ile ilgilidir.

5 Buluşa göre bileşikler, bir hastalığın başlangıcından önce veya sonra, terapi görevi görmek üzere bir kez veya birçok kez uygulanabilir. Yukarıda bahsedilen bileşikler ve buluşsal kullanıma yönelik tıbbi ürünler özellikle terapötik tedavi için kullanılır. Terapötik açıdan alakalı bir etki, bir bozukluğun bir veya daha fazla semptomunu bir dereceye kadar hafifletir veya bir hastalık veya patolojik durum ile 10 bağlantılı veya bunların neden olduğu bir veya daha fazla fizyolojik veya biyokimyasal parametreyi kısmen veya tamamen normale döndürür. Bileşiklerin örn., tepkiyi boost etmek ve patojenleri ve/veya hastalık semptomlarını tamamen yok etmek amacıyla ayrı aralıklarla uygulanması koşuluyla izleme, bir tür tedavi kabul edilir. Aynı bileşik 15 veya farklı bileşikler uygulanabilir. İstem 1'e göre kullanılma amaçlı bileşikler ayrıca bir bozukluğu geliştirme ihtimalini azaltmak veya hatta BTK aktivitesi ile bağlantılı bozuklukların başlamasını önceden önlemek veya ortaya çıkan veya devam eden semptomları tedavi etmek için de kullanılabilir.

20

Buluşun anlamında süje, yukarıda bahsedilen fizyolojik veya patolojik durumlar için ön koşullara örneğin ailevi yatkınlığa, genetik bir kusura veya daha önce maruz kalınmış bir hastalığa sahipse profilaktik tedavi tavsiye edilebilir.

25

Buluş ayrıca buluşa göre en az bir bileşik ve/veya bunun, tüm oranlardaki karışımları dahil olmak üzere farmasötik olarak kullanılabilen tuzlarını, solvatlarını ve stereoizomerlerini içeren bir

ilaçlar ile ilgilidir. Bazı düzeneklerde buluş, buluşa uygun en az bir bileşik ve/veya bunun fizyolojik açıdan kabul edilebilir tuzlarını içeren bir ilaç ile ilgilidir.

- 5 Buluş anlamında bir "ilaç", tıp alanında bir ajan olup formül (I)'e ait bir veya daha fazla bileşik veya bunun preparasyonlarını içerir (örn., farmasötik bir kompozisyon veya farmasötik formülasyon) ve BTK aktivitesi ile bağlantılı hastalıklardan muzdarip hastaların, bunların genel durumunun veya organizmanın belirli bölgelerinin durumunun
- 10 patojenik bir modifikasyonu en azından geçici olarak sağlanacak şekilde profilaksında, terapisinde, takibinde veya tamamlayıcı bakımında kullanılabilir.

- Çeşitli düzeneklerde aktif muhteviyat, tek başına veya diğer tedaviler
- 15 ile kombinasyon halinde uygulanabilir. Farmasötik kompozisyon içinde birden fazla bileşik kullanılarak sinerjistik bir etki sağlanabilir, yani istem 1'e göre bileşik, etken madde olarak en az bir başka ajan ile birleştirilebilir, bu ise ya istem 1'e göre başka bir bileşiktir ya da farklı bir yapı iskeletine sahip bir bileşiktir. Aktif muhteviyatlar aynı anda
- 20 veya sırayla uygulanabilir.

- Burada sunulan en az bir kimyasal öğenin bir anti-enflamatuar ajan ile kombinasyon halinde uygulandığı kullanım için bileşikler, buraya dahil edilir. Anti-enflamatuar ajanlar arasında bunlarla sınırlı
- 25 olmamakla birlikte NSAID'ler, spesifik olmayan ve COX-2'ye spesifik siklooksijenaz enzim inhibitörleri, altın bileşikleri, kortikosteroidler, metotreksat, tümör nekroz faktörü (TNF) antagonistleri, immüno-supresanlar ve metotreksat bulunur.

NSAID'lerin örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte ibuprofen, flurbiprofen, naproksen ve naproksen sodyum, diklofenak, diklofenak sodyum ile mizoprostol kombinasyonları, sulindak, oksaprozin, diflunisal, piroksikam, indometasin, etodolak, fenoprofen
 5 kalsiyum, ketoprofen, sodyum nabumeton, sülfasalazin, tolmetin sodyum ve hidroksiklorokin bulunur. NSAID'lerin örnekleri arasında ayrıca COX-2'ye spesifik inhibitörler örneğin selekoksib, valdekoksisib, lumirakoksib ve/veya etorikoksib bulunur.

10 Bazı düzeneklerde anti-enflamatuar ajan, bir salisilatdır. Salisilatlar arasında, sınırlı olmamakla birlikte asetilsalisilik asit veya aspirin, sodyum salisilat ve koline ve magnezyum salisilatlar bulunur.

Anti-enflamatuar ajan ayrıca bir kortikosteroid olabilir. Örneğin
 15 kortikosteroid, kortizon, deksametazon, metilprednizolon, prednizolon, prednizolon sodyum fosfat veya prednizon olabilir.

İlave düzeneklerde anti-enflamatuar ajan, bir altın bileşiği, örneğin altın sodyum tiyomalat veya auranofindir.

20

Buluş ayrıca anti-enflamatuar ajanın bir metabolik inhibitör, örneğin bir dihidrofolat redüktaz inhibitörü, örneğin metotreksat veya bir dihidroorotat dehidrojenaz inhibitörü, örneğin leflunomid olduğu düzenekler içerir.

25

Buluşun diğer düzenekleri, en az bir anti-enflamatuar bileşiğin bir anti-monoklonal antikor (örneğin ekulizumab veya pekselizumab), bir TNF antagonisti, örneğin entanersept veya bir anti-TNF alfa

monoklonal antikor olan infliksimab olduğu kombinasyonlara yöneliktir.

5 Buluşun yine başka düzenekleri, en az bir aktif ajanın bir immüno-supresan bileşik, örneğin metotreksat, leflunomid, siklosporin, takrolimus, azatiyoprin ve mikofenolat mofetil arasından seçilen bir immüno-supresan bileşik olduğu kombinasyonlara yöneliktir.

10 BTK'yi eksprese eden B hücreleri ve B hücresi öncüleri, B hücreli malignanlıkların, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte örneğin B hücreli lenfoma, lenfoma (Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma dahil), saç hücreli lenfoma, multipl miyeloma, kronik ve akut miyelojen lösemi ve kronik ve akut lenfositik lösemnin patolojisinde implikedir.

15 BTK'nin B-lineaj lenfoid hücrelerinde Fas/APO-1 (CD-95) ölümünü indükleyen sinyalleme kompleksinin (DISC) bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Lösemi/lenfoma hücrelerinin kaderi, DISC'nin aktifleştirdiği kaspazların zıt proapoptotik etkileri ile BTK'yi ve/veya bunun substratlarını içeren bir yukarı akış anti-apoptotik regülatör mekanizma arasındaki dengede yatabilir (Vassilev ve arkadaşları, J. Biol. Chem. 1998, 274, 1646-1656).

25 Ayrıca BTK inhibitörlerinin kemo-duyarlılaştırıcı ajanlar olarak faydalı olduğu ve bu nedenle diğer kemoterapötik ilaçlar, özellikle apoptoza neden olan ilaçlar ile kombinasyon halinde faydalı olduğu keşfedilmiştir. Kemo-duyarlılaştırıcı BTK inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılacak diğer kemo-terapötik ilaçların örnekleri arasında topoizomeraz I inhibitörleri (kamptotesin veya

topotekan), topoizomeraz II inhibitörleri (örn., daunomisin ve etoposid), alkile edici ajanlar (örn., siklofosfamid, melfalan ve BCNU), tubuline yönelik ajanlar (örn., taksol ve vinblastin) ve biyolojik ajanlar (örn., antikorlar, örneğin anti CD20 antikoru, IDEC 8, immünotoksinler ve sitokinler) bulunur.

İstem 1'e göre açıklanan bileşikler, antikanser ajanları dahil olmak üzere bilinen başka terapötik ajanlar ile kombinasyon halinde uygulanabilir. Burada kullanıldığı gibi "antikanser ajanı" terimi, kanseri tedavi etme amaçlı olarak bir hastaya uygulanan bir ajan ile ilgilidir.

Yukarıda tanımlanan anti-kanser tedavisi, bir monoterapi halinde uygulanabilir veya burada açıklanan formül I'e ait bileşiklere ek olarak, geleneksel cerrahi veya radyoterapi veya ilaç terapisini de kapsayabilir. Bu ilaç terapisi, örn. bir kemoterapi veya hedefli bir terapi, aşağıdaki anti-tümör ajanlarından birini veya daha fazlasını, ancak tercihen birini içerebilir:

Alkile edici ajanlar: örneğin altretamin, bendamustin, busülfan, karmustin, klorambusil, klormetin, siklofosfamid, dakarbazin, ifosfamid, improsülfan, tosilat, lomustin, melfalan, mitobronitol, mitolaktol, nimustin, ranimustin, temozolomid, tiyotepa, treosülfan, mekloretamin, karbokuon; apazikuon, fotemustin, glufosfamid, palifosfamid, pipobroman, trofosfamid, uramustin, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Platinyum Bileşikleri: örneğin karboplatin, cisplatin, eptaplatin, miriplatin hidrat, oksaliplatin, lobaplatin, nedaplatin, pikoplatin, satraplatin; lobaplatin, nedaplatin, pikoplatin, satraplatin;

DNA değiştirme ajanları: örneğin amrubisin, bisantren, desitabin, mitoksantron, prokarbazin, trabektedin, klofarabin; amsakrin, brostallisin, piksantron, laromustin^{1,3};

5 Topoizomeraz İnhibitörleri: örneğin etoposid, irinotekan, razoksan, sobuzoksan, teniposid, topotekan; amonafid, belotekan, elliptinyum asetat, voreloksin;

Mikrotübül modifiye edicileri: örneğin kabazitaksel, dosetaksel, eribulin, iksabepilon, paklitaksel, vinblastin, vinkristin, vinorelbin, vindesin, vinflunin; fosbretabulin, tesetaksel;

10 Antimetabolitler: örneğin asparaginaz3, azasitidin, kalsiyum levofolinat, kapesitabin, kladribin, sitarabin, enositabin, floksuridin, fludarabin, floroürasil, gemitabin, merkaptopurin, metotreksat, nelarabin, pemetreksed, pralatreksat, azatiyoprin, tiyoguanin, karmofur; doksifluridin, elasitarabin, raltitreksed, sapisitabin, 15 tegafur^{2,3}, trimetreksat;

Antikanser antibiyotikleri: örneğin bleomisin, daktinomisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin, levamizol, miltefosin, mitomisin C, romidepsin, streptozosin, valrubisin, zinostatin, zorubisin, daunurobisin, plikamisin; aklarubisin, peplomisin, pirarubisin;

20 Hormonlar/Antagonistler: örneğin abareliks, abirateron, bikalutamid, buserelin, kalusteron, klorotrianisen, degareliks, deksametazon, estradiol, fluokortolon fluoksimesteron, flutamid, fulvestrant, goserelin, histrelin, leuprorelin, megestrol, mitotan, nafarelin, nandrolon, nilutamid, oktreetid, prednisolon, raloksifen, tamoksifen, 25 tirotropin alfa, toremifen, trilostan, triptorelin, dietilstilbestrol; akolbifen, danazol, deslorelin, epitiostanol, orteronel, enzalutamid^{1,3};

Aromataz inhibitörleri: örneğin aminoglutetimid, anastrozol, eksemestan, fadrozol, letrozol, testolakton; formestan;

Küçük moleküllü kinaz inhibitörleri: örneğin krizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruksolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib vemurafenib, bosutinib, gefitinib, aksitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dakomitinib, 5 dinasiklib, dovitinib, enzastaurin, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurin, motesanib, neratinib, orantinib, perifosin, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, brivanib alaninat, sediranib, apatinib⁴, kabozantinib S-malat^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, ikotinib⁴, buparlisib², 10 sipatinib⁴, kobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Foto-duyarlılaştırıcılar: örneğin metokksalen³; porfimer sodyum, talaporfin, temoporfin;

Antikorlar: örneğin alemtuzumab, besilesomab, brentuksimab vedotin, setuksimab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, 15 rituksimab, tositumomab, trastuzumab, bevasizumab, pertuzumab^{2,3}; katumaksomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, nesitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, okaratuzumab, oregovomab, ramusirumab, rilotumumab, siltuksimab, tosilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, 20 dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, rakotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

Sitokinler: örneğin aldeslökin, interferon alfa², interferon alfa2a³, interferon alfa2b^{2,3}; selmolökin, tasonermin, teselökin, oprelvekin^{1,3}, rekombinant interferon beta-1a⁴;

İlaç Konjugatları: örneğin denilökin diftitoks, ibritumomab tiuksetan, 25 iobenguan I123, prednimustin, trastuzumab emtansin, estramustin, gemtuzumab, ozogamisin, aflibersept; sintredekin besudotoks, edotreotid, inotuzumab ozogamisin, naptumomab estafenatoks,

oportuzumab monatoks, teknyum (99mTc) arsitumomab^{1,3}, vintafolid^{1,3};

Aşılar: örneğin sipuleucel³; vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴; ve

5 Çeşitli: alitretinoin, beksaroten, bortezomib, everolimus, ibandronik asit, imikimod, lenalidomid, lentinan, metirosin, mifamurtid, pamidronik asit, pegaspargaz, pentostatin, sipuleucel³, sizofiran, tamibaroten, temsirolimus, talidomid, tretinoin, vismodegib, zoledronik asit, vorinostat; selekoksib, silengitid, entinostat,
10 etanidazol, ganetespib, idronoksil, iniparib, iksazomib, lonidamin, nimorazol, panobinostat, peretinoin, plitidepsin, pomalidomid, prokodazol, ridaforolimus, taskinimod, telotristat, timalfasin, tirapazamin, tosedostat, trabedersen, ubenimeks, valsopodar, gendisin⁴, pisibanil⁴, reolizin⁴, retaspimisin hidroklorid^{1,3}, trebananib^{2,3},
15 virulizin⁴, karfilzomib^{1,3}, endostatin⁴, immukotel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴;

(¹Prop. INN (Teklif edilen Uluslararası Müsacel olmayan İsim);

²Rec. INN (Tavsiye edilen Uluslararası Müsacel olmayan İsimler);

³USAN (Birleşik Devletlerde Benimsenen İsim); ⁴INN yok).

20

Bir başka yönde buluş, buluşa göre bir bileşik ve/veya bunun, tüm oranlardaki karışımları dahil olmak üzere, farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, solvatları ve stereoizomerlerinden etkili bir miktar ve isteğe bağlı olarak başka bir etken maddeden etkili bir miktarı içeren
25 ayrı paketlerden oluşan bir kit sunar. Kit, kutular, tek tek şişeler, poşetler veya ampuller gibi uygun kaplar içerir. Kit örneğin her biri, bunların tüm oranlardaki karışımları dahil olmak üzere buluşa uygun etkili miktarda bir bileşik ve/veya bunun farmasötik açıdan kabul

edilebilir tuzları, solvatları ve stereoizomerleri ve çözülmüş veya liyofilize formda, etkili miktarda başka bir etken maddeyi ihtiva eden ayrı ayrı ampuller içerebilir.

- 5 Burada kullanıldığı gibi "tedavi", "tedavi etme" ve "tedavi edici" terimleri, burada tarif edilen bir hastalığın veya bozukluğun veya bunun bir veya daha fazla semptomunun geriye çevrilmesi, hafifletilmesi, başlangıcının geciktirilmesi veya ilerlemesinin inhibe edilmesi anlamına gelir. Bazı düzeneklerde tedavi, bir veya daha fazla
- 10 semptom geliştikten sonra uygulanır. Bazı düzeneklerde tedavi, semptomlar yokken uygulanır. Örneğin tedavi, semptomlar başlamadan önce (örn., semptomların geçmişi ışığında ve/veya in genetik veya başka yatkınlık faktörleri ışığında) yatkın kişiye uygulanır. Ayrıca örneğin bunların yeniden meydana gelmesini
- 15 önlemek veya geciktirmek amacıyla semptomlar çözümlendikten sonra tedaviye devam edilir.

Mevcut buluşun yöntemine uygun bileşikler ve kompozisyonlar, yukarıda sunulan bir bozukluğun tedavi edilmesi veya şiddetinin

20 azaltılması için etkili bir miktar ve uygulama yolu kullanılarak uygulanır. Gerekli tam miktar, süjenin türüne, yaşına ve genel durumuna, enfeksiyonun şiddetine, ilgili ajana, bunun uygulama moduna ve benzerine bağlı olarak süjeden süjeye değişkenlik gösterecektir. Buluşa ait bileşikler tercihen uygulama kolaylığı ve

25 dozaj tektipliliği açısından dozaj ünite formunda formüle edilir. Burada kullanıldığı gibi "dozaj ünite formu" ifadesi, ajanın, tedavi edilecek hasta için uygun, fiziksel olarak ayrılmış bir birimine karşılık gelir. Bununla birlikte mevcut buluşa uygun bileşiklerin ve

kompozisyonların toplam günlük kullanımının, sağlam tıbbi yargılar kapsamında ilgili doktor tarafından kararlaştırılacağı anlaşılacaktır. Belirli bir hastaya veya organizmaya özel terapötik açıdan etkili doz düzeyi, tedavi edilmekte olan bozukluk ve bozukluğun şiddeti; 5 kullanılan spesifik bileşiğin aktivitesi; kullanılan spesifik kompozisyon; hastanın yaşı, kilosu, genel sağlığı, cinsiyeti ve beslenmesi; uygulama zamanı, uygulama yolu ve kullanılan spesifik bileşiğin atılma hızı; tedavi süresi; kullanılan spesifik bileşik ile kombinasyon halinde veya birlikte kullanılan ilaçlar ve tıp alanında iyi 10 bilinen benzer faktörler dahil çeşitli faktörlere bağlı olacaktır.

Bu buluşa uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir kompozisyonlar, tedavi edilmekte olan enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak oral, rektal, parenteral, intrasisternal, intravajinal, intraperitoneal, topik yoldan 15 (tozlar, merhemler veya damlalar yoluyla), bukal yolla, bir oral veya nazal sprey veya benzeri ile insanlara ve diğer hayvanlara uygulanabilir. Bazı düzeneklerde buluşa uygun bileşikler, oral veya parenteral yoldan, arzu edilen terapötik etkiyi sağlamak için günde bir veya daha fazla kez, günde yaklaşık 0.01 mg/kg ila yaklaşık 100 20 mg/kg ve tercihen yaklaşık 1 mg/kg ila yaklaşık 50 mg/kg süje vücut ağırlığı kadar olan dozaj düzeylerinde uygulanır.

Oral yoldan uygulama amaçlı sıvı dozaj formları arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte farmasötik açıdan kabul edilebilir 25 emülsiyonlar, mikro-emülsiyonlar, çözeltiler, süspansiyonlar, şuruplar ve iksirler bulunur. Aktif bileşiklere ek olarak sıvı dozaj formları isteğe bağlı olarak bu konuda yaygın şekilde kullanılan eylemsiz seyrelticiler, örneğin su veya başka solventler, özünürleştirici ajanlar

ve emülsiferler, örneğin etil alkol, izopropil alkol, etil karbonat, etil asetat, benzil alkol, benzil benzoat, propilen glikol, 1,3-butilen glikol, dimetilformamid, yağlar (özellikle pamuk tohumu, yer fıstığı, mısır, germ, zeytin, hintyağı ve susam yağları), gliserol, tetrahidrofurfuril alkol, polietilen glikoller ve sorbitanın yağ asidi esterleri ve bunların 5 karışımlarını ihtiva eder. Eylemsiz seyrelticilerin yanı sıra oral kompozisyonlar ayrıca adjuvanlar, örneğin ıslatma ajanları, emülsife ve süspanse edici ajanlar, tatlandırıcı, aroma verici ve parfüm veren ajanlar içerebilir.

10

Enjekte edilebilir preparasyonlar, örneğin steril enjekte edilebilir sulu veya yağlı süspanسیونlar, uygun disperse edici veya ıslatıcı ajanlar ve süspanse edici ajanlar kullanılarak bilinen teknolojiye göre formüle edilebilir. Steril enjekte edilebilir preparasyon aynı zamanda örneğin 15 1,3-butandiol içinde bir çözelti şeklinde, toksik olmayan parenteral olarak kabul edilebilir bir seyreltici veya solvent içinde steril, enjekte edilebilir bir çözelti veya süspanسیون olabilir. Kullanılabilecek kabul edilebilir araçlar ve solventler arasında su, Ringer çözeltisi, U.S.P. ve izotonik sodyum klorid çözeltisi bulunur. Ek olarak bir solvent veya 20 süspanse edici ortam olarak steril, sabit yağlar da geleneksel olarak kullanılır. Bu amaçla sentetik mono- veya digliseritler dahil olmak üzere her tür yumuşak sabit yağ kullanılabilir. Ek olarak oleik asit gibi yağ asitleri de enjeksiyonluk preparasyonunda kullanılır.

25 Enjeksiyonluk formülasyonlar örneğin bir bakteriyel tutma filtresinden filtreleme yoluyla veya sterilize edici ajanların steril su veya başka steril enjeksiyonluk ortam içinde kullanımdan hemen önce

çözülebilir veya disperse edilebilir steril katı kompozisyonlar formunda dahil edilmesi suretiyle sterilize edilebilir.

Mevcut buluşa uygun bir bileşiğin etkisini uzatmak için sıklıkla
5 bileşiğin subkütan veya intramüsküler enjeksiyondan absorpsiyonunu yavaşlatmak arzu edilebilir. Bu, su çözünürlüğü zayıf, kristalli veya amorf bir materyalin sıvı bir süspansiyonu kullanılarak gerçekleştirilir. Bileşiğin absorpsiyon hızı ise bunun çözülme hızına bağlıdır, bu da kristal ebadına ve kristalli forma bağlı olabilir. Alternatif olarak
10 parenteral yoldan uygulanan bir bileşik formunun gecikmeli absorpsiyonu, bileşiğin bir yağ aracı içinde çözülmesi veya süspansiyon edilmesi suretiyle gerçekleştirilir. Enjekte edilebilir depo formları, bileşiğin mikrokapsül matrislerinin biyo-degrade olabilen polimerler, örneğin polilaktid-poliglükolid içinde oluşturulması suretiyle yapılır.
15 Bileşiğin polimere oranına ve kullanılan belirli polimerin doğasına bağlı olarak bileşik salımı hızı kontrol edilebilir. Diğer biyo-degrade olabilen polimerlerin örnekleri arasında poli(ortoesterler) ve poli(anhidridler) bulunur. Enjeksiyonluk depo formülasyonları ayrıca bileşiğin, vücut dokuları ile uyumlu lipozomlar veya mikro-
20 emülsiyonlar içine alınması suretiyle hazırlanır.

Rektal veya vajinal uygulama amaçlı kompozisyonlar tercihen fitiller olup, bu buluşa uygun bileşiklerin, ortam sıcaklığında katı, ancak vücut sıcaklığında sıvı olan ve bu nedenle rektumda veya vajinal
25 kavitede eriyen ve aktif bileşiği salan, uygun, tahriş edici olmayan eksipiyenler veya taşıyıcılar, örneğin kakao yağı, polietilen glikol veya bir fitil vaksı ile karıştırılması suretiyle hazırlanabilir.

Oral yoldan uygulama amaçlı katı dozaj formları arasında kapsüller, tabletler, haplar, tozlar ve granüller bulunur. Bu gibi katı dozaj formlarında aktif bileşik, en az bir eylemsiz, farmasötik açıdan kabul edilebilir ekspiyan veya taşıyıcı, örneğin sodyum sitrat veya dikalsiyum fosfat ve/veya a) dolgu maddeleri veya uzatıcılar, örneğin nişastalar, laktoz, sukroz, glukoz, mannitol ve silisik asit, b) bağlayıcılar, örneğin karboksimetilselüloz, alginatlar, jelatin, polivinilpirolidon, sukroz ve akasya, c) humektanlar, örneğin gliserol, d) ayrıştırıcı ajanlar, örneğin agar-agar, kalsiyum karbonat, patates veya tapyoka nişastası, alginik asit, bazı silikatlar ve sodyum karbonat, e) çözülme geciktirici ajanlar, örneğin parafin, f) absorpsiyon hızlandırıcılar, örneğin katernar amonyum bileşikleri, g) ıslatıcı ajanlar, örneğin setil alkol ve gliserol monostearat, h) absorbentler, örneğin kaolin ve bentonit kil, ve i) yağlayıcılar, örneğin talk, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, katı polietilen glikoller, sodyum lauril sülfat ve bunların karışımları ile karıştırılır. Kapsüller, tabletler ve haplar söz konusu olduğunda dozaj formu isteğe bağlı olarak tamponlama ajanları da içerir.

Benzer bir tipte katı kompozisyonlar, laktoz veya süt şekeri ve ayrıca yüksek moleküler ağırlıklı polietilen glikoller ve benzeri gibi ekspiyanlar kullanılarak yumuşak ve sert dolgulu jelatin kapsüller içinde dolgu maddeleri olarak da kullanılır. Tabletler, drajeler, kapsüller, haplar ve granüller gibi katı dozaj formları, enterik kaplamalar ve farmasötik formülasyon alanında iyi bilinen diğer kaplamalar gibi kaplamalar ve kabuklarla hazırlanabilir. Bunlar isteğe bağlı olarak opaklaştırıcı ajanlar ihtiva eder ve aktif muhteviyat(lar)ı sadece veya tercihi şekilde bağırsak sisteminin belirli bir kısmında,

isteğe bağılı olarak gecikmeli tarzda salan bir kompozisyona sahip olabilir. Kullanılabilen gömme kompozisyonlarının örnekleri arasında polimerik maddeler ve vakslar bulunur. Benzer bir tipte katı kompozisyonlar, laktoz veya süt şekeri ve ayrıca yüksek moleküler ağırlıklı polietilen glikoller ve benzeri gibi ekspiyanlar kullanılarak yumuşak ve sert dolgulu jelatin kapsüller içinde dolgu maddeleri olarak da kullanılır.

Aktif bileşikler, yukarıda belirtilen bir veya daha fazla ekspiyan ile mikro-kapsül haline getirilmiş formda da olabilir. Tabletler, drajeler, kapsüller, haplar ve granüller gibi katı dozaj formları, enterik kaplamalar, salım kontrol kaplamaları ve farmasötik formülasyon alanında iyi bilinen diğer kaplamalar gibi kaplamalar ve kabuklarla hazırlanabilir. Bu tür katı dozaj formlarında aktif bileşik, en az bir eylemsiz seyreltici, örneğin sukroz, laktoz veya nişasta ile karıştırılabilir. Bu tür dozaj formları ayrıca normal uygulamada olduğu gibi eylemsiz seyrelticiler dışında ilave maddeler, örn. tabletleme amaçlı yağlayıcılar ve diğer tabletleme yardımcıları, örneğin bir magnezyum stearat ve mikrokristalli selüloz içerir.

Kapsüller, tabletler ve haplar söz konusu olduğunda dozaj formu isteğe bağılı olarak tamponlama ajanları da içerir. Bunlar isteğe bağılı olarak opaklaştırıcı ajanlar ihtiva eder ve aktif muhteviyat(lar)ı sadece veya tercihli şekilde bağırsak sisteminin belirli bir kısmında, isteğe bağılı olarak gecikmeli tarzda salan bir kompozisyona sahip olabilir.

Kullanılabilen gömme kompozisyonlarının örnekleri arasında polimerik maddeler ve vakslar bulunur.

Bu buluşa ait bir bileşiğin topik veya transdermal yoldan uygulanması amaçlı dozaj formları arasında merhemler, macunlar, kremler, losyonlar, jeller, tozlar, çözeltiler, spreyler, inhalanlar veya yamalar bulunur. Aktif bileşen, farmasötik açıdan kabul edilebilir bir taşıyıcı ile ve gerekli olabilecek prezervatifler veya tamponlar ile steril koşullar altında karıştırılır. Oftalmik formülasyon, kulak damlaları ve göz damlaları da bu buluşun kapsamı dahilinde öngörülür. Ek olarak mevcut buluş, bir bileşiğin vücuda kontrollü verilmesini sağlama gibi ek bir avantaja sahip olan transdermal yamaların kullanılmasını öngörür. Bu dozaj formları, bileşiğin uygun ortam içinde çözülmesi veya dispense edilmesi suretiyle yapılabilir. Absorpsiyon güçlendiriciler de bileşiğin deri üzerinden akışını arttırmak için kullanılabilir. Hız, ya hızı kontrol eden bir membran sağlanarak ya da bileşik, bir polimer matris veya jel içinde disperse edilerek kontrol edilebilir.

Buluşa uygun bileşikler, BTK üretimini ve BTK etkileşimini etkilediği veya bundan etkilendiği düşünülen birçok faktörün değerlendirilmesi dahil, BTK'nin biyolojik rolünü anlamaya yönelik benzersiz araçlar olarak in-vitro faydalıdır. Mevcut bileşikler ayrıca BTK ile etkileşime giren diğer bileşiklerin geliştirilmesinde faydalıdır, çünkü mevcut bileşikler, bunların geliştirilmesini kolaylaştıran önemli yapı-aktivite ilişkisi (SAR) bilgileri sağlar. BTK'ye bağlanan mevcut buluşa uygun bileşikler, BTK'nin canlı hücrelerde, sabit hücrelerde, biyolojik sıvılarda, doku homojenatlarında, saflaştırılmış, doğal biyolojik materyallerde, vb. saptanması amaçlı reaktif maddeler olarak kullanılabilir. Örneğin bu bileşikler etiketlenerek BTK'yi eksprese eden hücreler tanımlanabilir. Ek olarak bunların BTK'yi bağlama

yeterliliğine dayalı olarak mevcut buluşa uygun bileşikler, in-situ boyama, FACS (flüoresanla aktifleştirilen hücre sınıflandırması), sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE), ELISA (enzim bağlı immüno-adsorptif deney), vb., enzim saflaştırmasında veya geçirgenleştirilmiş hücreler içinde BTK'yi eksprese eden hücrelerin saflaştırılmasında kullanılabilir. Buluşa ait bileşikler ayrıca çeşitli tıbbi araştırma ve tanı kullanımlarında reaktif maddeler olarak kullanılabilir. Bu kullanımlar arasında sınırlı olmamakla birlikte şunlar bulunabilir: aday BTK inhibitörlerinin aktivitelerinin çeşitli fonksiyonel deneylerde nicelendirilmesi için bir kalibrasyon standardı olarak kullanım; rastgele bileşik taramasında, yani BTK ligandlarının yeni familyalarının aranmasında bloke edici reaktif maddeler olarak kullanım; bileşikler, şu anda istemde bulunulan BTK bileşiklerinin geri kazanımını bloke etmek için kullanılabilir; BTK enzimi ile ortak kristalleştirmede kullanım, yani mevcut buluşa uygun bileşikler, BTK'ye bağlanmış bileşiğin kristallerinin oluşturulmasını sağlayacaktır, bu şekilde enzim/bileşik yapısı x ışını kristalografisi ile belirlenebilir; diğer araştırma ve tanı uygulamaları, burada BTK tercihen aktifleştirilir veya bu aktivasyon elverişli olarak bilinen miktarda bir BTK inhibitörüne karşı kalibre edilir, vb.; deneylerde BTK'nin hücreler içindeki ekspresyonunu belirlemeye yönelik sondalar olarak kullanım ve BTK bağlanma ligandları ile aynı sahaya bağlanan bileşiklerin saptanmasına yönelik geliştirme deneyleri.

25

Buluşa uygun bileşikler, kendi başlarına ve/veya fiziksel ölçümlerle birlikte tedavi etkinliğine tanı konulması amacıyla uygulanabilir. Adı geçen bileşikleri ihtiva eden farmasötik kompozisyonlar ve adı geçen

bileşiklerin BTK aracılı durumların tedavisinde kullanımı, insan veya hayvan olsun, sağlık durumunda direkt ve anında bir gelişmeye neden olan geniş spektrumlu terapiler için umut veren yeni bir yaklaşımdır. Buluşa uygun, oral yoldan biyo-yararlanımlı ve aktif yeni kimyasal öğeler, hastalar için elverişliliği ve doktorlar için uyumu geliştirir.

İstem 1'e göre bileşikler, bunların tuzları, tautomerleri, enantiyomerik formları, diastereomerleri, rasematları ve/veya metabolitleri, yüksek bir spesifiklik ve stabilite, düşük üretim maliyetleri ve elverişli kullanım ile karakterize edilir. Bu özellikler, çapraz reaktivitenin olmamasının da dahil olduğu tekrar edilebilir bir tesirin ve hedef yapı ile güvenilir ve güvenli bir etkileşimin temelini oluşturur.

Burada kullanıldığı gibi "biyolojik örnek" terimi, hücre kültürleri veya bunların özütlerini; bir memeliden elde edilmiş biyopsi materyalini veya bunların özütlerini; ve kan, tükürük, idrar, dışkı, semen, gözyaşı veya diğer vücut sıvılarını veya bunların özütlerini içerir.

BTK'nin veya bunun bir mutantının bir biyolojik örnek içindeki aktivitesinin modülasyonu, bu konuda bilgiyi kişilerce bilinen çeşitli amaçlar için faydalıdır. Bu amaçların örnekleri arasında kan transfüzyonu, organ transplantasyonu, biyolojik örnek saklama ve biyolojik deneyler bulunur.

25 **5. Sonda Bileşikleri**

Bazı yönlerde mevcut buluşa uygun bir bileşik, saptanabilen bir yarıma bağlanarak bir sonda bileşiği oluşturulur. Bir yönde bir sonda

nicelendirilmesine yönelik yöntemler kullanılarak ölçülebilir. Bazı düzeneklerde bu yöntemler, bu konuda sıradan bilgiye sahip kişilerce iyi bilinir ve bunlar arasında bir raportör yarımı (örn., bir etiket, bir boya, bir foto-çapraz bağlayıcı, bir sitotoksik bileşik, bir ilaç, bir afinite etiketi, bir foto-afinite etiketi, bir reaktif bileşik, bir antikor veya antikor fragmanı, bir biyo-materyal, bir nanopartikül, bir spin etiketi, bir florofor, metal ihtiva eden bir yarım, bir radyoaktif yarım, kuantum noktası(ları), yeni bir fonksiyonel grup, diğer moleküllerle kovalent veya kovalent olmayan şekilde etkileşime giren bir grup, bir foto-kafesli yarım, bir aktinik radyasyon ile uyarılabilen yarım, bir ligand, bir foto-izomerize edilebilir yarım, biyotin, bir biyotin analogu (örn., biyotin sülfoksid), bir ağır atom barındıran yarım, kimyasal olarak klivaj edilebilen bir grup, foto-klivaj edilebilen bir grup, bir redoks-aktif ajan, izotopik etiketli bir yarım, bir biyo-fiziksel sonda, bir fosforesan grup, bir kem-ilüminesan grup, bir elektron yoğun grup, bir manyetik grup, bir interkalasyon grubu, bir kromofor, bir enerji transfer ajanı, biyolojik açıdan aktif bir ajan, saptanabilir bir etiket ve yukarıdakilerin herhangi bir kombinasyonu) nicelendiren yöntemler bulunur.

20

Birincil etiketler örneğin radyo-izotoplar (örn., trityum, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{14}C , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I veya ^{131}I), kütle takıları, stabil izotoplar (örn., ^{13}C , ^2H , ^{17}O , ^{18}O , ^{15}N , ^{19}F ve ^{127}I), pozitron yayan izotoplar (örn., ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{124}I ve ^{15}O) ve flüoresan etiketler olup bunlar, başka modifikasyonlara gerek kalmadan saptanabilen, sinyal üreten raportör gruplardır. Saptanabilir yarımalar, yöntemlerle analiz edilir. Örnek yöntemler, flüoresan, pozitron yayma tomografisi, SPECT medikal görüntüleme, kemilüminesan, elektron-spin rezonansı,

25

ultraviyole/gözle görülebilir absorbans spektroskopisi, kütle spektrometresi, nükleer manyetik rezonans, akış sitometresi, otoradyografi, sintilasyon sayımı, fosfo-görüntüleme ve elektrokimyasal yöntemlerdir.

5

Burada kullanıldığı gibi “ikincil etiket” terimi, biyotin ve saptanabilir bir sinyalin üretilmesi için bir ikinci ara madde varlığı gerektiren çeşitli protein antijenleri gibi yarımlara karşılık gelir. Biyotin için ikincil ara madde, streptavidin-enzim veya streptavidin-antikor konjüгатları içerir. Antijen etiketleri için ikincil ara maddeler, antikor-enzim konjüгатları içerir. Bazı flüoresan grupları, ikincil etiket görevi görür, çünkü bunlar radyatif olmayan flüoresan rezonans enerji transferi (FRET) prosesinde enerjiyi başka bir gruba transfer eder ve ikinci grup, saptanan sinyali üretir.

15

Burada kullanıldığı gibi “flüoresan etiket”, “flüoresan boya” ve “florofor” terimleri, tanımlı bir uyarma dalga boyunda ışık enerjisi absorbe eden ve farklı bir dalga boyunda ışık enerjisi yayan yarımlara karşılık gelir. Flüoresan etiketlerin örnekleri arasında, sınırlı olmamakla birlikte şunlar bulunur: Alexa Fluor boyalar (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 ve Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, BODIPY boyalar (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Karboksirodamın 6G, karboksi-X-rodamin (ROX), Cascade Mavi, Cascade Sarı, Kumarin 343, Siyanin boyaları (Cy3, Cy5, Cy3.5,

25

Cy5.5), Dansil, Dapoksil, Dialkilaminokumarin, 4',5'-Dikloro-2',7'-dimetoksi-floresin, DM-NERF, Eosin, Eritrosin, Floresin, FAM, Hidroksikumarin, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamin rodamin B, Marina Mavi, Metoksikumarin, Naftofloresin, Oregon Yeşil 488, Oregon Yeşil 500, Oregon Yeşil 514, Pasifik Mavi, PyMPO, Piren, Rodamin B, Rodamin 6G, Rodamin Yeşil, Rodamin Kırmızı, Rodol Yeşil, 2',4',5',7'-Tetra-bromosülfon-floresin, Tetrametil-rodamin (TMR), Karboksitetrametilrodamin (TAMRA), Texas Kırmızı, Texas Kırmızı-X, 5(6)-Karboksifloresin, 2,7-Diklorofloresin, N,N-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-3,4:9,10-perilenbis(dikarboksimid), HPTS, Etil Eosin, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Yeşil 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diklorofloresin, rodamin 110, rodamin 123, YO-PRO-1, SYTOX Yeşil, Sodyum Yeşil, SYBR Yeşil I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, floro-emerald, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Yeşil-FP, Dragon Yeşil, EvaGreen, Surf Yeşil EX, Spectrum Yeşil, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Yeşil FM, LysoTracker Yeşil DND-26, CBQCA, PA-GFP (aktivasyon sonrası), WEGFP (aktivasyon sonrası), FLASH-CCXXCC, Azami Yeşil monomerik, Azami Yeşil, yeşil flüoresan proteini (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Kaede Yeşil, 7-Benzilamino-4-Nitrobenz-2-Oksa-1,3-Diazol, Bex1, Doksorubisin, Lumio Yeşil ve SuperGlo GFP.

25

Burada kullanıldığı gibi “kütle takısı” terimi, kütle spektrometre (MS) saptama teknikleri kullanılarak kütlesi sayesinde benzersiz şekilde saptanabilen bir yarıma karşılık gelir. Kütle takısı örnekleri arasında

elektrofor salım takıları örneğin N-[3-[4'-[(p-
 metoksitetraflorobenzil)oksi]fenil]-3-metilgliseronil]izonipekotik asit,
 4'-[2,3,5,6-tetrafloro-4-(pentaflorofenoksil)]metil asetofenon ve
 bunların türevleri bulunur. Bu kütle takılarının sentezi ve kullanımı,
 5 Birleşik Devletler Patentleri 4,650,750, 4,709,016, 5,360,8191,
 5,516,931, 5,602,273, 5,604,104, 5,610,020 ve 5,650,270'te tarif
 edilir. Kütle takılarının diğer örnekleri arasında, bunlarla sınırlı
 olmamakla birlikte nükleotitler, dideoksinükleotitler, çeşitli uzunlukta
 ve baz kompozisyonunda oligonükleotitler, oligopeptitler,
 10 oligosakaritler ve çeşitli uzunlukta ve monomer kompozisyonunda
 diğer sentetik polimerler bulunur. Nötr ve yüklü (biyo-moleküller
 veya sentetik bileşikler) olmak üzere, uygun bir kütle aralığında (100-
 2000 Dalton) çok çeşitli organik moleküller de kütle takıları olarak
 kullanılır. Stabil izotoplar (örn., ¹³C, ²H, ¹⁷O, ¹⁸O ve ¹⁵N) da kütle
 15 takıları olarak kullanılır.

Burada kullanıldığı gibi “kemilüminesan grubu”, ısı ilavesi olmadan
 bir kimyasal reaksiyon sonucunda ışık yayan bir gruba karşılık gelir.
 Örnek olarak luminol (5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazinedion),
 20 hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi oksidanlar ile bir baz ve bir metal
 katalizör varlığında reaksiyona girerek uyarılmış halde bir ürün (3-
 aminoftalat, 3-APA) üretir.

Burada kullanıldığı gibi “kromofor” terimi, görünür dalga boylarında,
 25 UV dalga boylarında veya IR dalga boylarında ışığı absorbe eden bir
 moleküle karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi “boya” terimi, bir kromofor ihtiva eden, çözülebilir bir renklendirme maddesine karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi "elektron yoğun grup" terimi, bir elektron ışını ile ışınım tabii tutulduğunda elektron yayan bir gruba karşılık gelir. Bu gruplar arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, amonyum molibdat, bizmut subnitrat, kadmiyum iyodür, karbohidrazid, ferrik klorür heksahidrat, heksametilen tetramin, indiyum triklorür susuz, lantanum nitrat, kurşun asetat trihidrat, kurşun sitrat trihidrat, kurşun nitrat, periyodik asit, fosfomolibdik asit, fosfotungstik asit, potasyum ferrisiyanür, potasyum ferrosiyanür, rutenyum kırmızısı, gümüş nitrat, gümüş proteinat (Ag Ayarı: %8.0-8.5) "Güçlü", gümüş tetrafenilporfin (S-TPPS), sodyum kloroaurat, sodyum tungstat, talyum nitrat, tiyosemikarbazid (TSC), uranil asetat, uranil nitrat ve vanadil sülfat bulunur.

Burada kullanıldığı gibi "enerji transfer ajanı" terimi, başka bir moleküle enerji bağışlayan veya bundan enerji kabul eden bir moleküle karşılık gelir. Sadece örnek olarak flüoresan rezonans enerji transferi (FRET), bir flüoresan donör molekülün uyarılmış hal enerjisinin, uyarılmamış bir akseptör moleküle radyatif olmayan şekilde transfer edildiği, bunun da bağışlanan enerjiyi daha uzun bir dalga boyunca yaydığı bir dipol-dipol birleştirme prosesidir.

Burada kullanıldığı gibi “bir ağır atom barındıran yarı” terimi, genellikle karbondan daha ağır bir iyon veya atom barındıran bir gruba karşılık gelir. Bazı düzeneklerde bu iyonlar veya atomlar

arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte silikon, tungsten, altın, kurşun ve uranyum bulunur.

Burada kullanıldığı gibi “foto-afinite etiketi” terimi, ışığa maruz
5 kaldığında etiketin afiniteye sahip olduğu bir molekül ile kovalent bir bağ oluşturan bir gruba sahip bir etikete karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi “foto-kafesli yarım” terimi, belirli dalga boylarında aydınlatma üzerine diğer iyonlar veya moleküller ile
10 kovalent veya kovalent olmayan şekilde bağlanan bir gruba karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi “foto-izomerize olabilen yarım” terimi, ışık ile aydınlatma üzerine bir izomerik formdan diğerine geçen bir gruba
15 karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi “radyoaktif yarım” terimi, çekirdekleri nükleer radyasyon, örneğin alfa, beta veya gamma partikülleri veren bir gruba karşılık gelir; buradaki alfa partikülleri, helyum çekirdekleridir; beta partikülleri elektronlardır ve gamma partikülleri yüksek enerjili fotonlardır.
20

Burada kullanıldığı gibi “spin etiket” terimi, bazı düzeneklerde elektron spin rezonans spektroskopisi ile saptanan ve diğer
25 düzeneklerde başka bir moleküle eklenen, çiftlenmemiş bir elektron spini (yani stabil bir paramanyetik grup) sergileyen bir atom veya atom grubu ihtiva eden moleküllere karşılık gelir. Bu spin-etiket molekülleri arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte nitril

radikalleri ve nitroksidler bulunur ve bazı düzeneklerde tekli spin-etiketler veya ikili spin-etiketlerdir.

Burada kullanıldığı gibi “kuantum noktaları” terimi, bazı
5 düzeneklerde yakın kızıl ötesinde saptanan ve son derece yüksek
kuantum verimlerine (yani orta dereceli aydınlatma sonrasında çok
parlak) sahip olan kolodyal yarı iletken nanokristallere karşılık gelir.

Bu konuda sırada bilgiye sahip kişiler, saptanabilir bir yarımın
10 sunulan bileşiğe uygun bir ikame edici aracılığıyla eklendiğini
anlayacaktır. Burada kullanıldığı gibi "uygun ikame edici" terimi,
saptanabilir bir yardıma kovalent eklenme yapabilen bir yarıma
karşılık gelir. Bu yarımalar, bu konuda sıradan bilgiye sahip kişilerce
iyi bilinir ve bunlar arasında, birkaçından bahsetmek gerekirse örn. bir
15 karboksilat yarımı, bir amino yarımı, bir tiyol yarımı veya bir
hidroksil yarımı ihtiva eden gruplar bulunur. Bu yarımaların sunulan
bileşiğe direkt olarak veya bir bağlama yarımı, örneğin bir bivalent
doymuş veya doymamış hidrokarbon zinciri aracılığıyla eklendiği
takdir edilecektir.

20

Bazı düzeneklerde saptanabilir yarımalar, sunulan bir bileşiğe klik
kimyası yoluyla eklenir. Bazı düzeneklerde bu yarımalar, bir azidin bir
alkin ile, isteğe bağlı olarak bir bakır katalizörü varlığında 1,3-siklo
ilavesi yoluyla eklenir. Klik kimyası kullanma yöntemleri, bu konuda
25 bilinir ve bunlar arasında Rostovtsev ve arkadaşları, *Angew. Chem.*
Int. Ed. 2002, 41, 2596-99 ve Sun ve arkadaşları, *Bioconjugate*
Chem., 2006, 17, 52-57’de tarif edilenler yer alır. Bazı düzeneklerde
bir klik hazır inhibitör yarımı sunulur ve bir klik hazır -T-R^t yarımı ile

reaksiyona sokulur. Burada kullanıldığı gibi "klik hazır", bir klik kimya reaksiyonunda kullanılmaya yönelik, bir azid veya alkin ihtiva eden bir yarıma karşılık gelir. Bazı düzeneklerde klik hazır inhibitör yarımı, bir azid içerir. Bazı düzeneklerde klik hazır $-T-R^t$ yarımı, bakırsız bir klik kimya reaksiyonunda kullanılmak üzere gerilmiş bir siklooktin içerir (örneğin Baskin ve arkadaşları, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007, 104, 16793-16797'de tarif edilen yöntemler kullanılarak).

Bazı düzeneklerde saptanabilir yarım, R^t , bir etiket, bir boya, bir foto-çapraz bağlayıcı, bir sitotoksik bileşik, bir ilaç, bir afinite etiketi, bir foto-afinite etiketi, bir reaktif bileşik, bir antikor veya antikor fragmanı, bir biyo-materyal, bir nanopartikül, bir spin etiketi, bir florofor, metal ihtiva eden bir yarım, bir radyoaktif yarım, kuantum noktası(ları), yeni bir fonksiyonel grup, diğer moleküllerle kovalent veya kovalent olmayan şekilde etkileşime giren bir grup, bir foto-kafesli yarım, bir aktinik radyasyon ile uyarılabilen yarım, bir ligand, bir foto-izomerize edilebilir yarım, biyotin, bir biyotin analogu (örn., biyotin sülfoksid), bir ağır atom barındıran yarım, kimyasal olarak klivaj edilebilen bir grup, foto-klivaj edilebilen bir grup, bir redoks-aktif ajan, izotopik etiketli bir yarım, bir biyo-fiziksel sonda, bir fosforesan grup, bir kem-ilüminesan grup, bir elektron yoğun grup, bir manyetik grup, bir interkalasyon grubu, bir kromofor, bir enerji transfer ajanı, biyolojik açıdan aktif bir ajan, saptanabilir bir etiket veya bunların bir kombinasyonu arasından seçilir.

25

Bazı düzeneklerde R^t , biyotin veya bunun bir analogudur. Bazı düzeneklerde R^t , biyotindir. Bazı başka düzeneklerde R^t , biyotin sülfoksiddir.

Başka bir düzenekte R^t, bir florofordur. Bir diğer düzenekte folorofor, Alexa Fluor boyalar (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 ve Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, 5 BODIPY boyalar (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Karboksirodamin 6G, karboksi-X-rodamin (ROX), Cascade Mavi, Cascade Sarı, Kumarin 10 343, Siyanin boyaları (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), Dansil, Dapoksil, Dialkilaminokumarin, 4',5'-Dikloro-2',7'-dimetoksi-floresin, DM-NERF, Eosin, Eritrosin, Floresin, FAM, Hidroksikumarin, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamin rodamin B, Marina Mavi, Metoksikumarin, Naftofloresin, Oregon Yeşil 488, Oregon Yeşil 500, 15 Oregon Yeşil 514, Pasifik Mavi, PyMPO, Piren, Rodamin B, Rodamin 6G, Rodamin Yeşil, Rodamin Kırmızı, Rodol Yeşil, 2',4',5',7'-Tetra-bromosülfon-floresin, Tetrametil-rodamin (TMR), Karboksitetrametilrodamin (TAMRA), Texas Kırmızı, Texas Kırmızı-X, 5(6)-Karboksifloresin, 2,7-Diklorofloresin, N,N-Bis(2,4,6- 20 trimetilfenil)-3,4:9,10-perilenbis(dikarboksimid), HPTS, Etil Eosin, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Yeşil 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diklorofloresin, rodamin 110, rodamin 123, YO-PRO-1, SYTOX Yeşil, Sodyum Yeşil, SYBR Yeşil I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, 25 Fluo-4, floro-emerald, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Yeşil-FP, Dragon Yeşil, EvaGreen, Surf Yeşil EX, Spectrum Yeşil, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Yeşil FM, LysoTracker Yeşil DND-26, CBQCA, PA-GFP (aktivasyon

sonrası), WEGFP (aktivasyon sonrası), FLASH-CCXXCC, Azami Yeşil monomerik, Azami Yeşil, yeşil flüoresan proteini (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Kaede Yeşil, 7-Benzilamino-4-Nitrobenz-2-Oksa-1,3-Diazol, Bex1, Doksorubisin, Lumio Yeşil veya SuperGlo GFP arasından seçilir.

Yukarıda genel olarak tarif edildiği gibi sunulan bir sonda bileşiği, geri çevrilemeyen inhibitörü saptanabilir yarıma ekleyen bir bağama yarımı, -T¹- içerir. Burada kullanıldığı gibi "bağlama" veya "bağlama yarımı" terimi, bir bivalent kimyasal aralayıcıya karşılık gelir. Örnek bağlayıcılar, bir kovalent bağ, bir polimer, suda çözülebilen bir polimer, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş alkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heteroalkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heterosikloalkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş sikloalkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heterosiklil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heterosikloalkilalkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heterosikloalkilalkenil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş aril, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heteroaril, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heterosikloalkilalkenilalkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir amid yarımı, bir eter yarımı, bir keton yarımı, bir ester yarımı, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir karbamat yarımı, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir hidrazon yarımı, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir hidrazin yarımı, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir oksim yarımı, bir disülfid yarımı, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir imin yarımı, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir sülfonamid yarımı, bir sülfon yarımı, bir sülfoksid yarımı, bir tiyoeter yarımı veya bunların herhangi bir kombinasyonudur.

Bazı düzeneklerde bağlama yarımı, - T¹-, bir kovalent bağ, bir polimer, suda çözülebilen bir polimer, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş alkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heteroalkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heterosikloalkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş sikloalkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heterosikloalkilalkil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heterosikloalkilalkenil, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş aril, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heteroaril ve isteğe bağlı olarak ikame edilmiş heterosikloalkilalkenilalkil arasından seçilir. Bazı düzeneklerde bağlama yarımı, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir heterosikledir. Diğer düzeneklerde heterosikle, aziridin, oksiran, episülfid, azetidin, oksetan, pirolin, tetrahidrofuran, tetrahidrotiyofen, pirolidin, pirazol, pirol, imidazol, triazol, tetrazol, oksazol, izoksazol, oksiren, tiyazol, izotiyazol, ditiyolan, furan, tiyofen, piperidin, tetrahidropiran, tiyan, piridin, piran, tiyapiran, piridazin, pirimidin, pirazin, piperazin, oksazin, tiyazin, ditiyan ve dioksan arasından seçilir. Bazı düzeneklerde heterosikle, piperazindir. Diğer düzeneklerde bağlama yarımı, halojen, -CN, -OH, -NO₂, alkil, S(O) ve S(O)₂ ile isteğe bağlı olarak ikame edilir. Diğer düzeneklerde suda çözülebilen polimer, bir PEG grubudur.

Diğer düzeneklerde bağlama yarımı, saptanabilir yarım ile protein kinaz inhibitörü yarımı arasında yeterli uzamsal ayrılmayı sağlar. Diğer düzeneklerde bağlama yarımı stabildir. Yine bir başka düzenekte bağlama yarımı, saptanabilir yarımın tepkisini önemli ölçüde etkilemez. Diğer düzeneklerde bağlama yarımı, sonda bileşiğine kimyasal stabilite verir. Diğer düzeneklerde bağlama yarımı, sonda bileşiğine yeterli çözünürlük verir.

Bazı düzeneklerde bir bağlama yarımı, - T¹-, örneğin suda çözülebilen bir polimer, bir ucundan sunulan geri çevrilemez inhibitöre ve diğer ucundan saptanabilir bir yarım olan R^t'ye birleştirilir. Diğer düzeneklerde suda çözülebilen bir polimer, sunulan geri çevrilemez inhibitörün fonksiyonel bir grubu veya ikame edicisi aracılığıyla birleştirilir. Diğer düzeneklerde suda çözülebilen bir polimer, raportör yarımın fonksiyonel bir grubu veya ikame edicisi aracılığıyla birleştirilir.

10 Bazı düzeneklerde bağlama yarımı, -T¹-de kullanılmaya yönelik hidrofilik polimerlerin örnekleri arasında, sınırlı olmamakla birlikte şunlar bulunur: polialkil eterler ve bunların alkoksi başlıklı analogları (örn., polioksietilen glikol, polioksietilen/propilen glikol ve metoksi veya bunların etoksi başlıklı analogları, polioksietilen glikol, bu ayrıca
15 polietilen glikol veya PEG olarak bilinir); polivinilpirolidonlar; polivinilalkil eterler; polioksazolinler, polialkil oksazolinler ve polihidroksialkil oksazolinler; poliakrilamidler, polialkil akrilamidler ve polihidroksialkil akrilamidler (örn., polihidroksipropilmetakrilamid ve bunların türevleri); polihidroksialkil akrilatlar; polisialik asitler ve
20 bunların analogları, hidrofilik peptit sekansları; polisakaritler ve bunların türevleri, örneğin dekstran ve dekstran türevleri, örn., karboksimetildekstran, dekstran sülfatlar, aminodekstran; selüloz ve bunun türevleri, örn., karboksimetil selüloz, hidroksialkil selülozlar; çitin ve bunun türevleri, örn., çitosan, sukunil çitosan,
25 karboksimetilçitin, karboksimetilçitosan; hiyaluronik asit ve bunun türevleri; nişastalar; alginatlar; kondroitin sülfat; albümin; pullulan ve karboksimetil pullulan; poliaminoasitler ve bunun türevleri, örn., poliglutamik asitler, polilizinler, poliaspartik asitler,

poliaspartamidler; maleik anhidrid kopolimerler örneğin: stiren maleik anhidrid kopolimer, diviniletil eter maleik anhidrid kopolimer; polivinil alkoller; bunların kopolimerleri, bunların terpolimerleri, bunların karışımları ve yukarıdakilerin türevleri. Diğer düzeneklerde suda çözülebilen bir polimer, herhangi bir yapısal formdur. Örnekler formalar, lineer, çatallı veya dallıdır. Diğer düzeneklerde çok fonksiyonlu polimer türevleri arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte iki terminale sahip lineer polimerler bulunur, terminallerin her biri aynı veya farklı olan fonksiyonel bir gruba bağlanır.

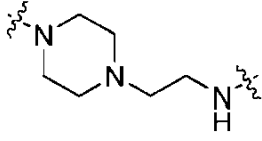
10

Bazı düzeneklerde bir su polimeri, bir poli(etilen glikol) yarımı içerir. Diğer düzeneklerde polimerin moleküler ağırlığı, geniş bir aralıktadır. Örnek aralıklar, yaklaşık 100 Da ile yaklaşık 100,000 Da veya daha fazlası arasındadır. Yine diğer düzeneklerde polimerin moleküler ağırlığı, yaklaşık 100 Da ile yaklaşık 100,000 Da arasında, yaklaşık 100,000 Da, yaklaşık 95,000 Da, yaklaşık 90,000 Da, yaklaşık 85,000 Da, yaklaşık 80,000 Da, yaklaşık 75,000 Da, yaklaşık 70,000 Da, yaklaşık 65,000 Da, yaklaşık 60,000 Da, yaklaşık 55,000 Da, yaklaşık 50,000 Da, yaklaşık 45,000 Da, yaklaşık 40,000 Da, yaklaşık 35,000 Da, 30,000 Da, yaklaşık 25,000 Da, yaklaşık 20,000 Da, yaklaşık 15,000 Da, yaklaşık 10,000 Da, yaklaşık 9,000 Da, yaklaşık 8,000 Da, yaklaşık 7,000 Da, yaklaşık 6,000 Da, yaklaşık 5,000 Da, yaklaşık 4,000 Da, yaklaşık 3,000 Da, yaklaşık 2,000 Da, yaklaşık 1,000 Da, yaklaşık 900 Da, yaklaşık 800 Da, yaklaşık 700 Da, yaklaşık 600 Da, yaklaşık 500 Da, yaklaşık 400 Da, yaklaşık 300 Da, yaklaşık 200 Da ve yaklaşık 100 Da'dır. Bazı düzeneklerde polimerin moleküler ağırlığı, yaklaşık 100 Da ile 50,000 Da arasındadır. Bazı düzeneklerde polimerin moleküler ağırlığı, yaklaşık 100 Da ile 40,000 Da

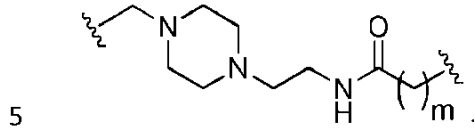
25

arasındadır. Bazı düzeneklerde polimerin moleküler ağırlığı, yaklaşık 1.000 Da ile 40,000 Da arasındadır. Bazı düzeneklerde polimerin moleküler ağırlığı, yaklaşık 5.000 Da ile 40,000 Da arasındadır. Bazı düzeneklerde polimerin moleküler ağırlığı, yaklaşık 10.000 Da ile 40,000 Da arasındadır. Bazı düzeneklerde poli(etilen glikol) molekülü, dallı bir polimerdir. Diğer düzeneklerde dallı zincirli PEG'nin moleküler ağırlığı, yaklaşık 1.000 Da ile yaklaşık 100,000 Da arasındadır. Örnek aralıklar, yaklaşık 100,000 Da, yaklaşık 95,000 Da, yaklaşık 90,000 Da, yaklaşık 85,000 Da, yaklaşık 80,000 Da, yaklaşık 75,000 Da, yaklaşık 70,000 Da, yaklaşık 65,000 Da, yaklaşık 60,000 Da, yaklaşık 55,000 Da, yaklaşık 50,000 Da, yaklaşık 45,000 Da, yaklaşık 40,000 Da, yaklaşık 35,000 Da, 30,000 Da, yaklaşık 25,000 Da, yaklaşık 20,000 Da, yaklaşık 15,000 Da, yaklaşık 10,000 Da, yaklaşık 9,000 Da, yaklaşık 8,000 Da, yaklaşık 7,000 Da, yaklaşık 6,000 Da, yaklaşık 5,000 Da, yaklaşık 4,000 Da, yaklaşık 3,000 Da, yaklaşık 2,000 Da ve yaklaşık 1,000 Da'dır. Bazı düzeneklerde dallı zincirli PEG'nin moleküler ağırlığı, yaklaşık 1.000 Da ile yaklaşık 50,000 Da arasındadır. Bazı düzeneklerde dallı zincirli PEG'nin moleküler ağırlığı, yaklaşık 1.000 Da ile yaklaşık 40,000 Da arasındadır. Bazı düzeneklerde dallı zincirli PEG'nin moleküler ağırlığı, yaklaşık 5,000 Da ile yaklaşık 40,000 Da arasındadır. Bazı düzeneklerde dallı zincirli PEG'nin moleküler ağırlığı, yaklaşık 5,000 Da ile yaklaşık 20,000 Da arasındadır. Önemli ölçüde suda çözülebilen omurgalara ait yukarıdaki liste hiçbir şekilde tam kapsamlı değildir ve sadece açıklayıcıdır ve bazı düzeneklerde yukarıda tarif edilen niteliklere sahip polimerik materyaller, burada tarif edilen yöntemlerde ve kompozisyonlarda kullanılabilir.

Belirli düzeneklerde bağlama yarımı, - T¹-, şu yapıya sahiptir:



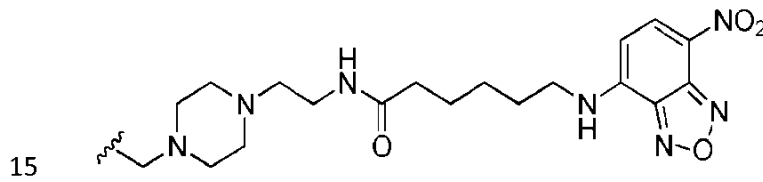
Belirli düzeneklerde bağlama yarımı, - T¹-, şu yapıya sahiptir:



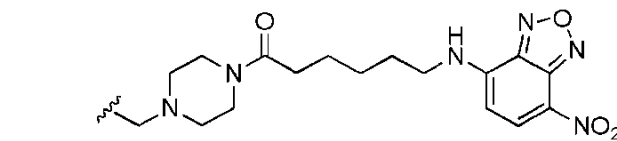
buradaki m, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 veya 7'dir.

Bazı düzeneklerde -R^t, kinin, fenilalanin, tirozin, triptofan, NADH, FMN, EDANS, Lucifer Barı, piren, 4-MU, AMC, DAPI,
10 Hoechst33342, NBD, biman, Cascade sarı, floresin, RH110, TMR, SRh101, naftofloresin, SNARF-1, propidyum, BODIPY-FL, BODIPY-TR, Cy3, Cy5, Cy7, IRDye 700DX veya resorufindir.

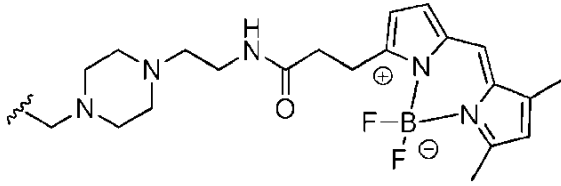
Bazı düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:



Bazı düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:

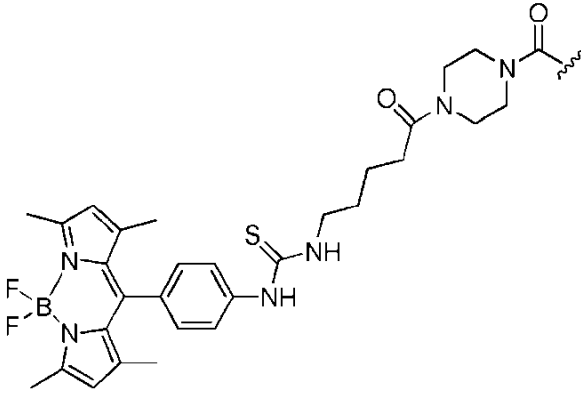


Belirli düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:



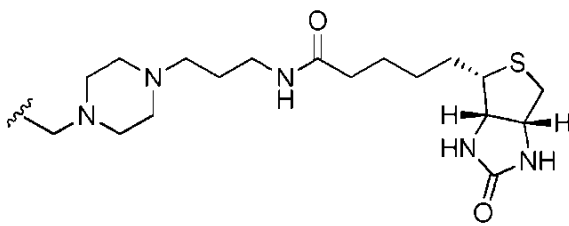
Belirli düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:

5

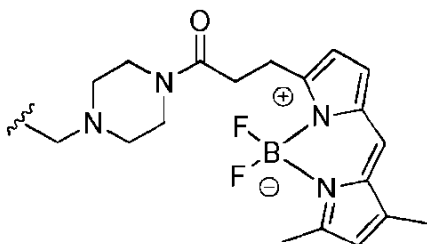


Belirli düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:

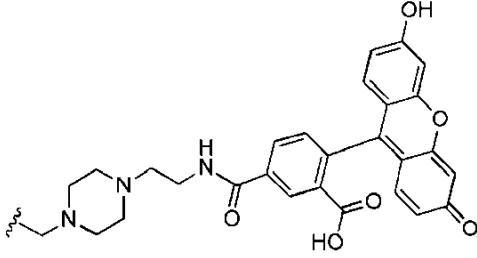
10



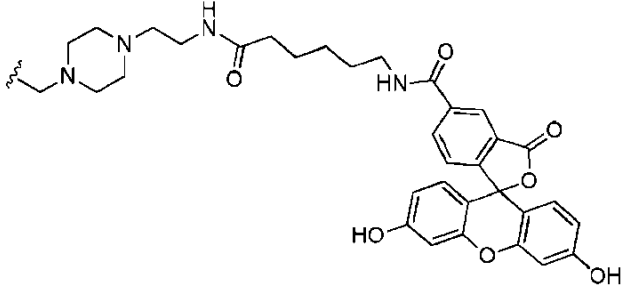
Bazı düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:



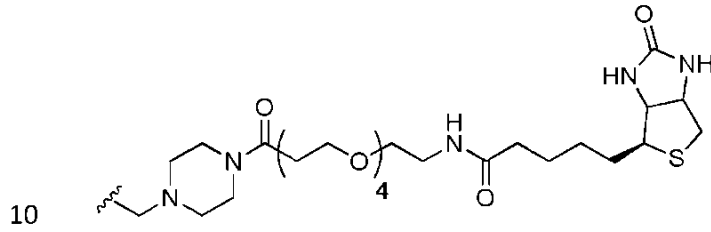
Belirli düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:



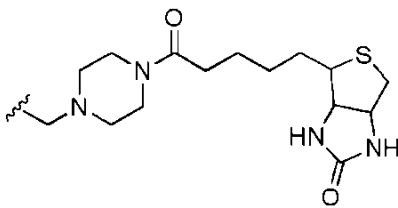
5 Belirli düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:



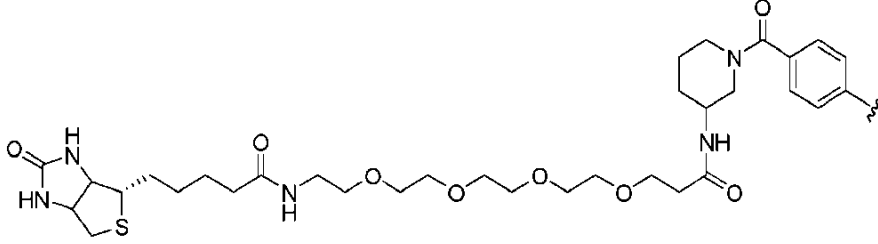
Belirli düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:



Belirli düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:



Belirli düzeneklerde - T¹-R^t, şu yapıya sahiptir:



Bazı düzeneklerde formül **I-t** veya formül **I-s'**ye ait bir sonda bileşiği,
5 burada tarif edilen herhangi bir bileşikten türetilir.

Belirli düzeneklerde sonda bileşiği, bileşik, **63**, **86**, **102**, **177** veya **191** arasından seçilir.

10 Birçok - T¹-R^t reaktif maddesinin ticari olarak temin edilebileceği takdir edilecektir.

Bazı düzeneklerde mevcut buluş, bir protein kinazının bir hastada sağlanan geri çevrilemeyen bir inhibitör (yani, burada sunulan
15 herhangi bir formüle ait bir bileşik) tarafından işgalinin belirlenmesine yönelik, adı geçen geri çevrilemeyen inhibitörün bir bileşiğinden en az bir doz uygulanmış bir hastadan elde edilen bir veya daha fazla dokunun, hücre tipinin veya bunların bir lizatının sağlanmasını, adı geçen dokunun, hücre tipinin veya bunların lizatının bir sonda bileşiği
20 (yani, formül **I-t** veya formül **I-s'**ye ait bir bileşik) ile temas ettirilerek adı geçen lizat içinde bulunan en az bir protein kinazının kovalent şekilde modifiye edilmesini ve adı geçen protein kinazının adı geçen sonda bileşiği tarafından işgal edilmesine kıyasla adı geçen protein kinazının adı geçen inhibitör tarafından işgalini belirlemek amacıyla,

sonda bileşiği tarafından kovalent şekilde modifiye edilmiş adı geçen protein kinazı miktarının ölçülmesini içeren kullanım için bileşikler sağlar.

- 5 Burada kullanıldığı gibi "işgal" veya "işgal etmek" terimleri, bir protein kinazının sağlanan kovalent inhibitör bileşik tarafından modifiye edilme derecesine karşılık gelir. Bu konuda sıradan bilgiye sahip kişiler, protein kinazının arzu edilen etkili işgaline ulaşmak için mümkün olan en düşük dozun uygulanmasının arzu edileceğini takdir
- 10 edecektir.

Bazı düzeneklerde modifiye edilecek protein kinazı, BTK'dir.

- Bazı düzeneklerde sonda bileşiği, bunun için işgalin belirlendiği geri
- 15 çevrilemeyen inhibitörü içerir.

- Bazı düzeneklerde mevcut buluş, bir memelide sunulan bir geri çevrilemez inhibitörün etkinliğini değerlendirmeye yönelik, memeliye sunulan geri çevrilemez bir inhibitörün uygulanmasını, sunulan sonda
- 20 bileşiğinin memeliden izole edilmiş dokulara veya hücrelere veya bunların bir lizatına uygulanmasını, sonda bileşiğin saptanabilir yarımının aktivitesinin ölçülmesini ve saptanabilir yarımın aktivitesinin bir standart ile karşılaştırılmasını kapsayan kullanım için bileşikler sağlar.

25

Diğer düzeneklerde mevcut buluş, bir memelide sunulan geri çevrilemez inhibitörün farmakodinamiklerini değerlendirmeye yönelik, memeliye sunulan geri çevrilemez bir inhibitörün

uygulanmasını, burada sunulan bir sonda bileşiğinin memeliden izole edilmiş bir veya daha fazla hücre tipine veya bunların bir lizatına uygulanmasını ve inhibitörün uygulanmasından sonra farklı zaman noktalarında sonda bileşiğinin saptanabilir yarımının aktivitesinin ölçülmesini kapsayan kullanım için bileşikler sağlar.

Yine başka düzeneklerle mevcut buluş, bir protein kinazının *in vitro* etiketlenmesine yönelik, adı geçen protein kinazının burada tarif edilen bir sonda bileşiği ile temas ettirilmesini kapsayan kullanım için bileşikler sağlar. Bir düzenekte temas ettirme adamı, protein kinazının burada sunulan bir sonda bileşiği ile inkübe edilmesini içerir.

Belirli düzeneklerde mevcut buluş, bir protein kinazının *in vitro* etiketlenmesine yönelik, protein kinazını eksprese eden bir veya daha fazla hücrenin veya dokunun veya bunların bir lizatının burada tarif edilen bir sonda bileşiği ile temas ettirilmesini kapsayan kullanım için bileşikler sağlar.

Belirli başka düzeneklerde mevcut buluş, etiketlenmiş bir protein kinazının saptanmasına yönelik, proteinlerin, burada tarif edilen sonda bileşiği ile etiketlenmiş bir protein kinazı içeren proteinlerin elektroforez yoluyla ayrılmasını ve flüoresan ile sonda bileşiğin saptanmasını kapsayan kullanım için bileşikler sağlar.

Bazı düzeneklerde mevcut buluş, sağlanan geri çevrilemez bir inhibitörün farmakodinamiklerinin *in vitro* değerlendirilmesine yönelik, sunulan geri çevrilemez inhibitörün hedef protein kinazı ile inkübe edilmesini, burada sunulan sonda bileşiğinin hedef protein

kinazına ilave edilmesini ve sonda bileşiği tarafından modifiye edilen hedef miktarının belirlenmesini kapsayan kullanım için bileşikler sağlar.

- 5 Bazı düzeneklerde sonra, sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) ile saptanır. Diğer düzeneklerde sonda, ELISA ile saptanır. Bazı düzeneklerde sonda, akış sitometresi ile saptanır.
- 10 Diğer düzeneklerde mevcut buluş, kinomun geri çevrilemez inhibitörler ile sondalanmasına yönelik, bir veya daha fazla hücre tipinin veya bunların bir lizatının, biyotinile edilmiş bir sonda bileşiği ile inkübe edilmesiyle bir biyotin yarımı ile modifiye edilmiş proteinlerin üretilmesini, proteinlerin sindirilmesini, avidin veya
15 bunun bir analogu ile yakalanmasını ve sonda bileşiği ile modifiye edilmiş protein kinazlarını ve adı geçen kinazların eklenti sahalarını tanımlamak için çok boyutlu LC-MS-MS yapılmasını kapsayan kullanım için bileşikler sağlar.
- 20 Belirli düzeneklerde mevcut buluş, hücrelerde protein sentezinin ölçülmesine yönelik, hücrelerin hedef proteinin geri çevrilemez bir inhibitörü ile inkübe edilmesini, spesifik zaman noktalarında hücrelerin lizatlarının oluşturulmasını ve adı geçen hücre lizatlarının buluşa ait bir sonda bileşiği ile inkübe edilerek uzatılmış bir süre
25 boyunca serbest protein görünümünün ölçülmesini kapsayan kullanım için bileşikler sağlar.

Diğer düzeneklerde mevcut buluş, bir hedef protein kinazının işgalinin maksimize edilmesi için bir memelide bir dozlama programının belirlenmesine yönelik, burada sunulan herhangi bir formüle ait, sunulan geri çevrilemez bir inhibitörün uygulandığı bir memeliden
 5 izole edilmiş bir veya daha fazla hücre tipinin veya bunların bir lizatının (örn., splenositlerden, periferel B hücrelerinden, tam kandan, lenf bezlerinden, bağırsak dokusundan veya diğer dokulardan türetilmiş) deneye tabi tutulmasını içeren kullanım için bileşikler sağlar; buradaki deneye tabi tutma adımı, adı geçen bir veya daha
 10 fazla dokunun, hücre tipinin veya bunların bir lizatının, sunulan bir sonda bileşiği ile temas ettirilmesini ve sonda bileşiği tarafından kovalent şekilde modifiye edilmiş protein kinazı miktarının ölçülmesini içerir.

15 **ÖRNEKLEMELER**

Aşağıdaki Örneklerde gösterildiği gibi bazı örnek düzeneklerde bileşikler, aşağıdaki genel prosedürlere göre hazırlanır. Genel yöntemler, mevcut buluşa uygun bazı bileşiklerin sentezini
 20 göstermekle birlikte aşağıdaki genel yöntemlerin ve bu konuda sıradan bilgiye sahip kişilerce bilinen diğer yöntemlerin, burada tarif edilen tüm bileşiklere ve bu bileşiklerin her birinin alt sınıflarına ve türlerine uygulanabileceği takdir edilecektir.

25 Proseslerin, şemaların ve örneklerin aşağıdaki açıklamalarında kullanılan semboller ve konvansiyonlar, çağdaş bilimsel literatürde örneğin Amerikan Kimya Derneği Jurnalinde veya Biyokimya Jurnalinde kullanılanlar ile tutarlıdır.

Aksi ifade edilmedikçe bütün sıcaklıklar, °C (derece Santigrat) cinsinden ifade edilir. Bütün reaksiyonlar, aksi kaydedilmedikçe oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Mevcut buluşa ait tüm bileşikler, mucitlerin geliştirdiği proseslerle sentezlendi.

5

Örneğin Şema 1 ila 17 kullanılarak ¹H-NMR spektrumları, bir Bruker Avance III 400 MHz'ye kaydedildi. Kimyasal kaymalar, milyon başına kısımlar (ppm, δ birimleri) olarak ifade edilir. Birleştirme sabitleri, Hertz (Hz) birimleri cinsindedir. Bölme şablonları, görünür çoklukları tarif eder ve s (tekli), d (ikili), t (üçlü), q (dörtlü), m (çoklu) veya br (geniş) olarak adlandırılır.

Kütle Spektrumları, Atmosferik Kimyasal İyonizasyon (APCI) ya da Elektropüskürtme İyonizasyonu (ESI) kullanılarak Agilent technologies'den Agilent 1200 Serisi kütle spektrometrelerinde elde edildi. Kolon: XBridge C8, 3.5 µm, 4.6 x 50 mm; Solvent A: su + %0.1 TFA; Solvent B: CAN; Akış: 2 ml/dak; Gradyan: 0 dak: %5 B, 8 dak: %100 B, 8.1 dak: %100 B, 8.5 dak: %5 B, 10 dak %5 B.

HPLC verileri, Agilent technologies'den XBridge kolonu (C8, 3.5 µm, 4.6 x 50 mm) kullanılan Agilent 1100 serisi HPLC kullanılarak elde edildi. Solvent A: su + %0.1 TFA; Solvent B: ACN; Akış: 2 ml/dak; Gradyan: 0 dak: %5 B, 8 dak: %100 B, 8.1 dak: %100 B, 8.5 dak: %5 B, 10 dak %5 B.

25

Mikrodalga reaksiyonları, bu konuda bilinen standart protokolleri kullanmak suretiyle Biotage Initiator Mikrodalga Sentezleyici kullanılarak gerçekleştirildi.

Bu başvuruda görülebilecek bazı kısaltmalar, şu şekildedir:

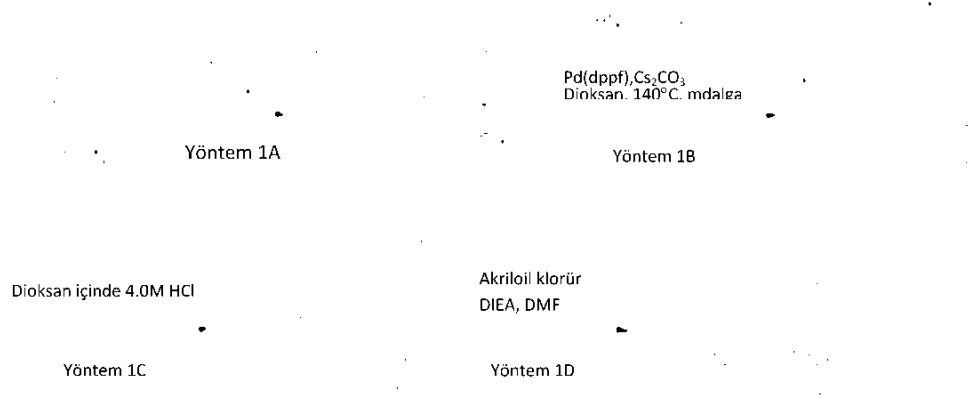
Aq.	Sulu
BBFO	Geniş bantlı florin gözlemi
BrettPhos	2-(Disikloheksilfosfino)3,6-dimetoksi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil
δ	kimyasal kayma
d	döteryum veya ikili
dd	iki ikili
DCM	diklorometan
DIPEA	diizopropiletilamin
DMF:	dimetilformamid
DMSO	dimetilsülfoksid
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen
eq.	denk
ES	elektropüskürtme
h	saat
^1H	proton
HPLC	yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IR	kızılötesi
J	birleştirme sabiti
K	kelvin
LC	sıvı kromatografisi
m	Çoklu veya meta
M	molekülercular iyon
Me	metil
MHz	Megahertz

min	dakika
mL	mililitre
MS	kütle spektrometrisi
m/z	kütle-yük oranı
Hayır	Normalite (litre başına denk)
NMR	nükleer manyetik rezonans
Pet	petrol
RBF	Yuvarlak Tabanlı Şişe
RT	oda sıcaklığı
RuPhos	2-Disikloheksilfosfino-2',6'-diizopropoksibifenil
s	tekli
TFA	Trifloroasetik asit
THF	tetrahidrofuran
TLC	ince katman kromatografisi
UFLC	Ultra hızlı sıvı kromatografisi
UV	ultraviyole
V	Hacim
VT	Değişken sıcaklık

Aşağıdaki Örneklerde kullanılan bileşik numaraları, *yukarıda* belirtilen bileşik numaralarına karşılık gelir. **Sadece bileşik 63, 86, 102, 177 ve 191, buluşun bir parçasını oluşturur. Diğer tüm bileşikler, ya referans örnekler yada ara maddelerdir.**

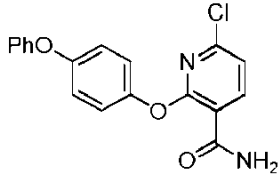
Örnek 1

Şema 1



5

Şema 1'deki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



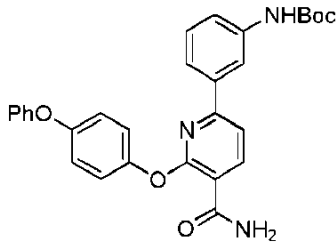
10

6-kloro-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (Yöntem 1A)

DMF (25.00 ml; 259.39 mmol; 52.71 denk) içinde 2,6-dikloro-
 nikotinamid (940.00 mg; 4.92 mmol; 1.00 denk) ve 4-fenoksifenol
 15 (962.16 mg; 5.17 mmol; 1.05 denk) ihtiva eden bir mikrodalga
 flakona, sezyum karbonat (3.53 g; 10.83 mmol; 2.20 denk) ilave
 edildi.

Oda sıcaklığında 3 saat süreyle karıştırıldıktan sonra reaksiyon,

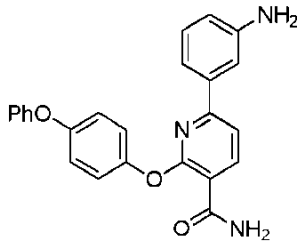
200mL suya ilave edildi ve bir katı çöktü. Katı, filtre edildi ve su ile durulandı. Beyaz katı, 50mL EA içinde çözündürüldü ve su (2x15mL), doymuş NaHCO₃ (1x15mL) ve brin (1x15mL) ile yıkandı; kurutuldu (Na₂SO₄); filtre edildi; ve konsantre edilerek 6-kloro-2-(4-
5 fenoksifenoksi)nikotinamid (1.60g, %83), tam beyaz olmayan bir katı halinde elde edildi. MS: $m/z = 341 [M+H]^+$.



10 **tert-butil (3-(5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-2-il)fenil)**
karbamat (Yöntem 1B)

Manyetik karıştırma çubuğu içeren bir reaksiyon flakonuna, 6-Kloro-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (175.00mg; 0.51 mmol; 1.00 denk),
15 3-Boc-aminofenilboronik asit (146.09 mg; 0.62 mmol; 1.20 denk) ve diklorometan ile kompleks (1:1) [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen]dikloropaladyum(ii) (41.94 mg; 0.05 mmol; 0.10 denk) ilave edildi. Kabın havası alındı ve tekrar nitrojen ile dolduruldu. [1,4]Dioksan (3.00 ml) ve sezyum karbonat (770.34 µl;
20 1.54 mmol; 3.00 denk) ilave edildi ve sonra havası alındı ve bir kez daha tekrar nitrojen ile dolduruldu. Bir mikrodalgada 150°C'de 10 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyon konsantre edildi, etil asetat (3mL) içinde yeniden çözündürüldü, silika jel üzerine yüklendi ve flaş kromatografisiyle saflaştırıldı (Biotage): 1 dakika süreyle izokratik
25 %25 etil asetat/heksanlar kullanılan, sonra 5 dakika zarfında %50 etil

asetat/heksanlara çıkarılan, dakikada 25mL'lik bir akış hızında 25g kolon. Ürün fraksiyonları birleştirildi ve konsantre edilerek tert-butil (3-(5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-2-il)fenil)karbamat (187mg, %73), bir beyaz katı halinde elde edildi. MS: $m/z = 498$ [M+H]⁺.

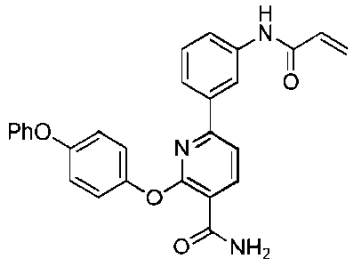


6-(3-aminofenil)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (Yöntem 1C)

10

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 100mL'lik tabanı yuvarlak bir şişede, {3-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-femoksi)-piridin-2-il]-fenil}-karbamik asit tert-butil ester (182.00 mg; 0.37 mmol; 1.00 denk), MeOH (10mL) içinde süspansiyon edildi ve 4.0M HCl/dioksan (10mL) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon, 5 dakika sonra homojenleşti. 16 saat sonra reaksiyon konsantre edildi, tolüen ile oyuldu ve 35°C'de 1 saat süreyle yüksek vakum altına konuldu. %100 6-(3-aminofenil)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (tam beyaz olmayan katı) verimi varsayıldı. MS: $m/z = 398$ [M+H]⁺.

20

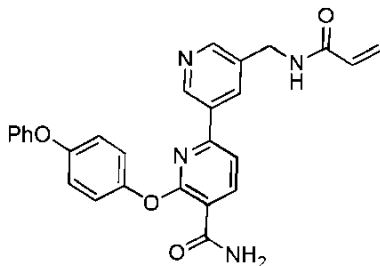


6-(3-akrilaminofenil)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid

(Yöntem 1D) (80) (referans örnek)

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 100mL'lik tabanı yuvarlak bir şişede 6-(3-Amino-fenil)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid dihidroklorür (174.03 mg; 0.37 mmol; 1.00 denk), DCE (10mL) içinde süspanse edildi. Karıştırılmakta olan süspanسیون daha sonra DIPEA (257.79 µl; 1.48 mmol; 4.00 denk) ile işleme tabi tutuldu ve reaksiyon homojenleşti. Karıştırılmakta olan çözeltiye daha sonra akriloil klorür (31.56 µl; 0.39 mmol; 1.05 denk) ilave edildi. 5 dakika sonra reaksiyon, bir katı haline gelene kadar konsantre edildi; bu, DMSO (2mL) içinde yeniden çözdürüldü ve prep HPLC yoluyla saflaştırıldı: C-18 (10µm), 30x150mm, %0.1HCO₂H ile modifiye edilmiş mobil fazlar (A = su, B = ACN), Yöntem 1 dakika süreyle izokratik %25 ACN daha sonra 15 dakika zarfında %75 ACN'ye çıkarılır, dakikada 60 mL. Ürün fraksiyonları birleştirildi ve liyofilize edilerek 6-(3-akrilaminofenil)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (35mg, %19), bir beyaz katı halinde elde edildi. HPLC: %100 saflık. MS *m/z* = 452 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.37 - 8.15 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H).

Örnek 2

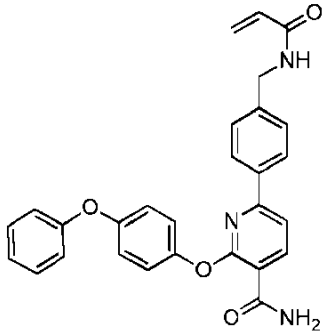


5'-(akrilaminometil)-6-(4-fenoksifenoksi)-[2,3'-bipiridin]-5-karboksamid (84) (referans örnek)

5'-(akrilamidometil)-6-(4-fenoksifenoksi)-[2,3'-bipiridin]-5-karboksamid 61mg (%39), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, [5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioksaborolan-2-il)-piridin-3-ilmetil]-karbamik asit tert-butil ester ve akrilol klorürden, yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. HPLC: %100 saflık. MS: $m/z = 467$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (dd, 3H), 7.42 (t, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, 2H), 6.26 (dd, 1H), 6.13 (dd, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, 2.2 Hz, 1H), 4.41 (d, 2H).

Örnek 3

15



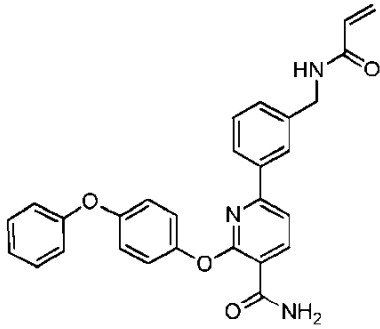
6-(4-(akrilamidometil)fenil)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (89) (referans örnek)

20

6-(4-(akrilaminometil)fenil)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid 96mg (%51), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, (4-(((tert-butoksikarbonil)amino)metil)-fenil)boronik asit ve akrilol klorürden,

yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. HPLC: %99.7 saflık. MS: $m/z = 466 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.81 (dd, 5H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.30 (dd, 1H), 6.15 (dd, 5
1H), 5.64 (dd, 1H), 4.39 (d, 2H).

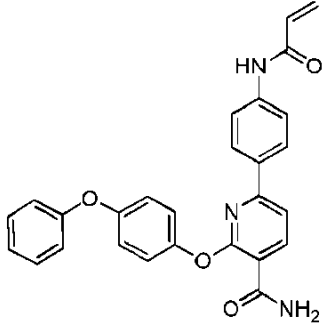
Örnek 4



10

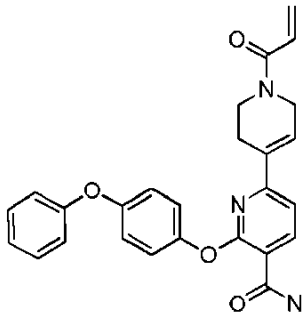
6-(3-(akrilamidometil)fenil)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (98) (referans örnek)

6-(4-(akrilaminometil)fenil)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid 80 mg
15 (%43), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, (3-(((tert-butoksikarbonil)amino)metil)-fenil)boronik asit ve akrilolil klorürden, yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. HPLC %100 saflık. MS: $m/z = 466 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.91 - 7.68 (m, 5H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.05 (dd, Hz, 2H), 6.28 (dd, 1H), 6.13
20 (dd, 1H), 5.62 (dd, 1H), 4.38 (d, 2H).

Örnek 5**6-(4-akrilamidofenil)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (159)****5 (referans örnek)**

6-(4-akrilaminofenil)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid 65mg (%54),
 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, (4-((tert-
 butoksikarbonil)fenil)boronik asit ve akriloyl klorürden, yöntem 1A,
 10 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. HPLC %100 saflık. MS: $m/z =$
 452 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.27 (d,
 1H), 7.85 (d, 2H), 7.75 (dd, 5H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m,
 2H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 7.05 (dd, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.29 (dd, 1H),
 5.79 (dd, 1H).

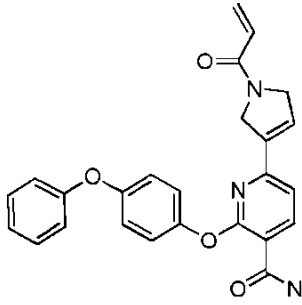
15

Örnek 6

1'-akriloil-6-(4-fenoksifenoksi)-1',2',3',6'-tetrahidro[2,4'-bipiridin]-5-karboksamid (69) (referans örnek)

1'-akriloil-6-(4-fenoksifenoksi)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-5-
 5 karboksamid 38mg (%36), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, (1-(tert-butoksikarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)boronik asit ve akriloil klorürden, yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. HPLC %100 saflık. MS: $m/z = 442 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.38 (dd, 3H), 7.27 (d, 2H),
 10 7.13 (dd, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.94 - 6.69 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.38 (d, 2H).

Örnek 7



15

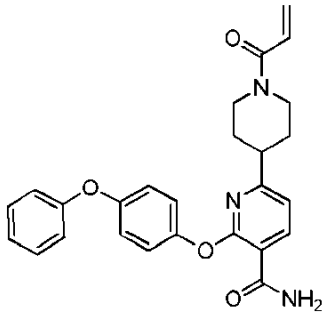
6-(1-akriloil-2,5-dihidro-1H-pirol-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (88) (referans örnek)

20 6-(1-akriloil-2,5-dihidro-1H-pirol-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid 52 mg (%62), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirol-1-karboksilat ve akriloil klorürden, yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. HPLC %100 saflık. MS: $m/z = 428$

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (dd, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 6.96 (m, 5H), 6.55 (ddd, 2H), 6.20 (dt, 1H), 5.70 (ddd, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (s, 2H).

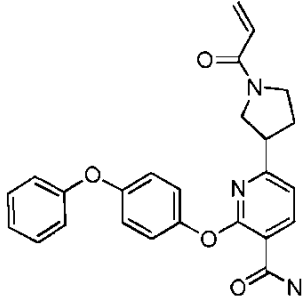
5

Örnek 8

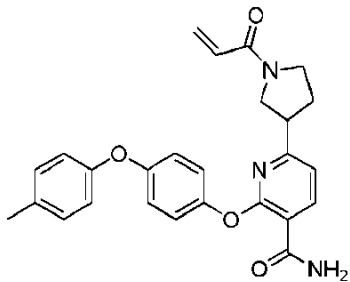


10 6-(1-(akriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (64) (referans örnek)

6-(1-akriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid 34 (%32),
2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, (1-(tert-butoksikarbonil)-
15 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)boronik asit ve akriloil klorürden,
yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. Boc korumalı
sondan bir önceki tetrahidropiridin ürünü, standart hidrojenoliz
(%10Pd-C, H₂ balonu) vasıtasıyla Boc korumalı piperidine indirgendi.
HPLC %100 saflık. MS: *m/z* = 444 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,
20 DMSO-d₆) δ 8.14 (d, 7.72 (s, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.14 (t,
2H), 7.06 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.64 (d,
1H), 4.36 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.76 (t, 1H),
1.78 (s, 2H), 1.49 - 1.29 (m, 2H).

Örnek 9**6-(1-(akriloilpirolidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (70)****5 (referans örnek)**

6-(1-akriloilpirolidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid 52mg (%61), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirol-1-
 10 karboksilat ve akriloil klorürden, yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. Boc korumalı sondan bir önceki tetrahidropiridin ürünü, standart hidrojenoliz (%10Pd-C, H₂ balonu) vasıtasıyla Boc korumalı piperidine indirgendi. HPLC %100 saflık.
 MS: $m/z = 430 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (dd, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.40 (dd, 2H), 7.27 - 7.09 (m, 4H), 7.04 (t, 4H),
 15 6.52 - 6.38 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.65 - 5.55 (m, 1H), 3.84 (t, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.16 (ddt, 1H), 2.02 - 1.75 (m, 1H).

Örnek 10

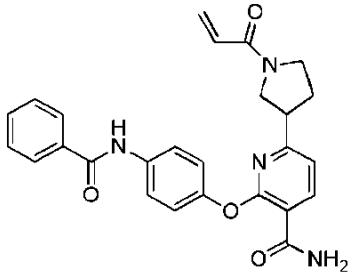
6-(1-(akriloilpirolidin-3-il)-2-(4-(p-toliloksi)fenoksi)nikotinamid (81) (referans örnek)

6-(1-Akriloil-pirolidin-3-il)-2-(4-p-toliloksi-fenoksi)nikotinamid (100.00 mg; %45.7), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-(p-toliloksi)fenol, tert-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirol-1-karboksilat ve akriloil klorürden, yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. Boc korumalı sondan bir önceki tetrahidropiridin ürünü, standart hidrojenoliz (%10Pd-C, H₂ balonu) vasıtasıyla Boc korumalı piperidine indirgendi. HPLC %98.9 saflık.

MS: $m/z = 444,2 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.12 (dd, J = 6.00, 7.62 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 5H), 7.00-6.99 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 6.48-6.40 (m, 1H), 6.11-6.06 (m, 1H), 5.62-5.57 (m, 1H), 3.82-3.63 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.27 (s, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H).

15

Örnek 11



6-(1-kriloilpirolidin-3-il)-2-(4-benzamidofenoksi)nikotinamid (99)

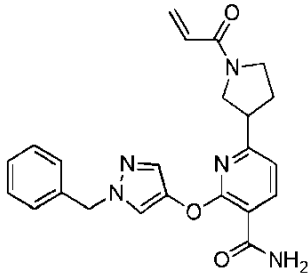
20 (referans örnek)

6-(1-Akriloil-pirolidin-3-il)-2-(4-benzoilamino-fenoksi)nikotinamid (45.00 mg; 0.10 mmol; %28.5), 2,6-Dikloro-nikotinamid, N-(4-hidroksifenil)benzamid, tert-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirol-1-karboksilat ve akriloil

5 klorürden, yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. Boc korumalı sondan bir önceki tetrahidropiridin ürünü, standart hidrojenoliz (%10Pd-C, H₂ balonu) vasıtasıyla Boc korumalı piperidine indirgendi. HPLC %99.3 saflık. MS: $m/z = 457,2 [M+H]^+$.
 400 MHz, DMSO-d₆: 10.29 (s, 1H), 8.13 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.36, 6.84 Hz, 2H), 7.81-7.74 (m, 4H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 3H), 6.47-6.39 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.43-3.28 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 1H).

10

Örnek 12



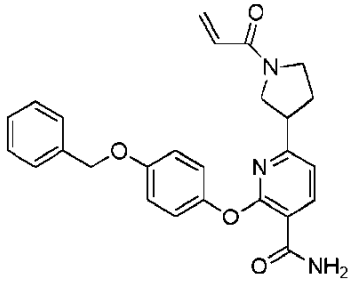
tert-butyl 3-(4-((1-benzil-1H-pirazol-4-il)oksi)-5-karbamoilpiridin-2-il)pirolidin-1-karboksilat (104) (referans örnek)

15

6-(1-Akrioloil-pirolidin-3-il)-2-(1-benzil-1H-pirazol-4-iloksi)-
 nikotinamid (85.00 m; %37.4), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 1-benzil-1H-
 pirazol-4-ol, tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-
 2,5-dihidro-1H-pirol-1-karboksilat ve akrioloil klorürden, yöntem 1A,
 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. Boc korumalı sondan bir önceki
 tetrahidropiridin ürünü, standart hidrojenoliz (%10Pd-C, H₂ balonu)
 vasıtasıyla Boc korumalı piperidine indirgendi. HPLC-UV: %98.5
 20 saflık. LC/MS $m/z = 418 [M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) :

8.64 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.54 (s, 1H),
 7.38-7.24 (m, 4H), 6.81 (d, J = 10.08 Hz, 1H), 6.61-6.52 (m, 1H),
 6.15-6.09 (m, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 5.67-5.61 (m, 1H), 5.35 (s, 2H),
 3.93-3.91 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.46-3.32
 5 (m, 1H), 2.22-1.90 (m, 2H).

Örnek 13



10

6-(1-akriloilpirolidin-3-il)-2-(4-(benziloksi)fenoksi)nikotinamid

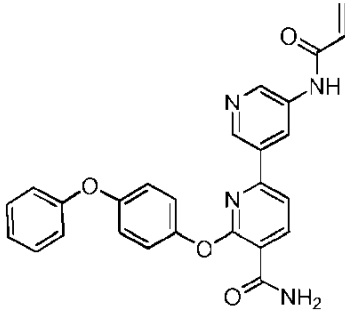
(105) (referans örnek)

6-(1-Akriloil-pirolidin-3-il)-2-(4-benziloksi)-nikotinamid (100.00 mg;
 %35.1), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 1-benzil-1H-pirazol-4-ol, tert-butil
 15 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirol-1-
 karboksilat ve akriloil klorürden, yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D
 kullanılarak hazırlandı. Boc korumalı sondan bir önceki
 tetrahidropiridin ürünü, standart hidrojenoliz (%10Pd-C, H₂ balonu)
 vasıtasıyla Boc korumalı piperidine indirgendi. HPLC-UV: %98.5
 20 saflık. LC/MS $m/z = 444.2 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
 : 8.12-8.10 (m, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.41-7.39 (m,
 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.46-
 6.37 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 5.63-5.59 (m, 1H), 5.10 (s, 2H),

4.10-3.63 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H).

Örnek 14

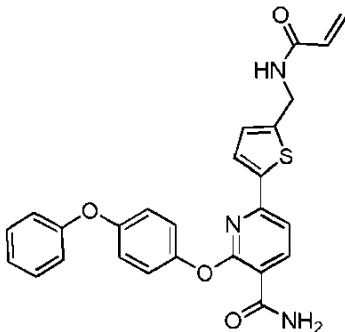
5



5'-akrilamido-6-(4-fenoksifenoksi)-[2,3'-bipiridin]-5-karboksamid (75) (referans örnek)

- 10 5'-akrilamido-6-(4-fenoksifenoksi)-[2,3'-bipiridin]-5-karboksamid
16mg (%9), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, (5-((tert-butoksikarbonil)amino)piridin-3-il)boronik asit ve akrilolil klorürden yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. HPLC %98 saflık. MS: $m/z = 453 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.83 (t, 3H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.19 - 7.01 (m, 5H), 6.45 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.82 (d, 1H).
- 15

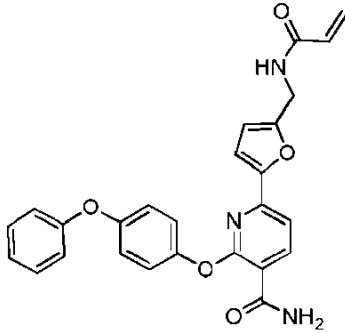
Örnek 15



6-(5-(akrilamidometil)tiyofen-2-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (160) (referans örnek)

6-(5-(akrilamidometil)tiyofen-2-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid
 5 102mg (%62), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, (5-(((tert-butoksikarbonil)amino)metil)tiyofen-2-il)boronik asit ve akriloil klorürden, yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. HPLC %99 saflık. MS: $m/z = 472 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.63 (dd, 2H), 7.43 (t, 2H),
 10 7.29 (d, 2H), 7.13 (dd, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.62 (d, 1H), 4.47 (d, 2H).

Örnek 16



15

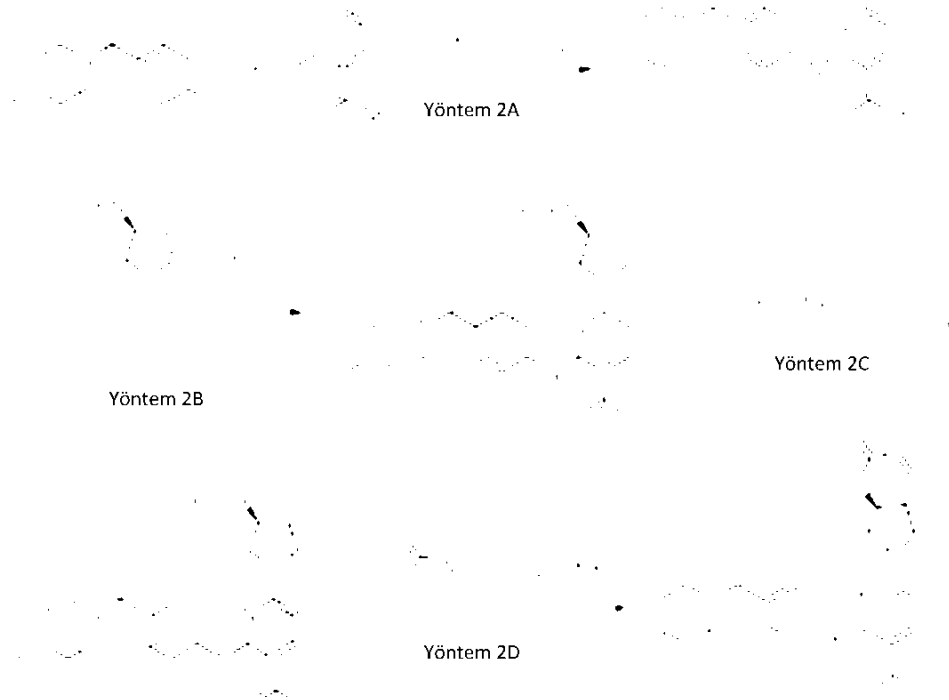
6-(5-(akrilamidometil)furan-2-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (161) (referans örnek)

6-(5-(akrilamidometil)furan-2-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid
 20 100mg (%69), 2,6-Dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, (5-(((tert-butoksikarbonil)amino)metil)furan-2-il)boronik asit ve akriloil klorürden, yöntem 1A, 1B, 1C ve 1D kullanılarak hazırlandı. HPLC %99 saflık. MS: $m/z = 456 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

8.64 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.29 (t, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H), 5.63 (dd, 1H), 4.42 (d, 2H).

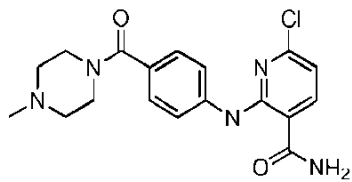
5 Örnek 17

Şema 2



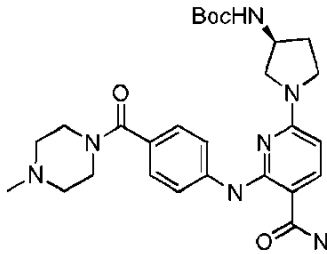
10

Şema 2'deki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



6-Kloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-karbonil)fenil)amino)nikotinamid (Yöntem 2A)

2,6-Dikloro-nikotinamid (150.00 mg; 0.79 mmol; 1.00 denk) ve (4-
 5 amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanon (206.64 mg; 0.94
 mmol; 1.20 denk) ihtiva eden bir mikrodalga flakona, THF (10.00 ml;
 123.43 mmol; 157.18 denk) ve sodyum bis(trimetilsilil)amid (2.30 ml;
 2.36 mmol; 3.00 denk), -78°C'de ilave edildi. Reaksiyon, oda
 sıcaklığında 1.5 saat süreyle karıştırıldıktan sonra 1mL doymuş NH₄Cl
 10 çözeltisi ile söndürüldü ve EtOAc (5mL X 3) ile özümlendi.
 Birleştirilen organik tabakalar birleştirildi, konsantre edildi ve bir
 sonraki adıma taşındı. MS: m/z = 374 [M+H]⁺



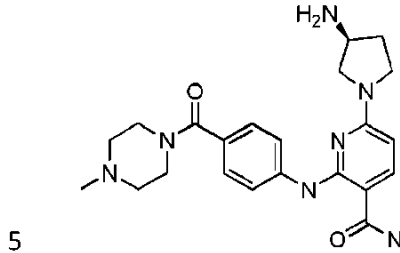
15

(S)-tert-butil (1-(5-karbamoil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-karbonil)fenil)amino)piridin-2-il)pirolidin-3-il)karbammat (Yöntem 2B)

DMA (3.00 ml; 38.91 mmol; 106.95 denk) içinde 6-Kloro-2-[4-(4-
 20 metil-piperazin-1-karbonil)-fenilamino]-nikotinamid (136.00 mg; 0.36
 mmol; 1.00 denk) ve (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester
 (74.53 mg; 0.40 mmol; 1.10 denk) ihtiva eden bir mikrodalga flakona,
 DIPEA (0.18 ml; 1.09 mmol; 3.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon,

100°C’de 24 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı.

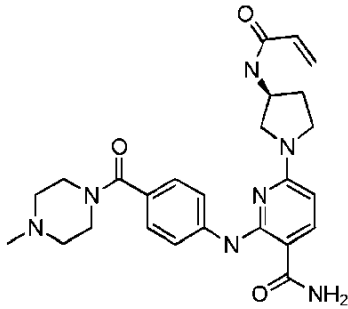
MS: m/z = 524 [M+H]⁺



(S)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-karbonil)fenil)amino)nikotinamid hidroklorür (Yöntem 2C)

Metanol (3.00 ml) içinde ((S)-1-{5-Karbamoil-6-[4-(4-metil-
10 piperazin-1-karbonil)-fenimino]-piridin-2-il}-piperidin-3-il)-karbamik asit *tert*-butil ester (190.49 mg; 0.36 mmol; 1.00 denk) ihtiva eden bir reaksiyon flakonuna, hidrojen klorür (1.00 ml; 3.64 mmol; 10.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı.

15 MS: m/z = 424 [M+H]⁺

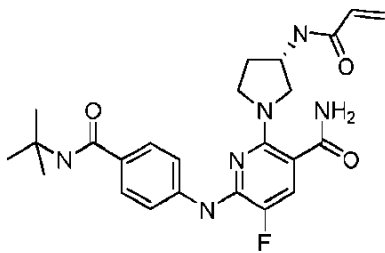


(S)-6-(3-akrilamidopiperidin-1-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-karbonil)fenil)amino)nikotinamid (Yöntem 2D) (11) (referans örnek)

20

1,2-Dikloroetan (4.00 ml; 50.53 mmol; 140.35 denk) içinde 6-((S)-3-amino-pirolidin-1-il)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenilamino]-nikotinamid hidroklorür (165.59 mg; 0.36 mmol; 1.00 denk) ihtiva eden 10 mL'lik bir reaksiyon flakonuna, akrilik asit (30.22 μ l; 0.43 mmol; 1.20 denk) ve etil-diizopropil-amin (0.30 ml; 1.80 mmol; 5.00 denk) ilave edildi. Karışım, 5 dakika süreyle karıştırıldıktan sonra 2,4,6-Tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioksatrifosfinan 2,4,6-trioksit (145.00 μ l; 0.36 mmol; 1.00 denk) yavaş yavaş ilave edildi. Elde edilen karışım, oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve asidik ön HPLC yoluyla saflaştırıldı. Arzu edilen ürünü ihtiva eden fraksiyonlar birleştirildi ve bir gece süreyle liyofilize edilerek başlıktaki ürün (TFA tuzu, 7.2 mg, %3.4 verim), bir beyaz katı halinde elde edildi. HPLC: %93, RT=2.18 dak. MS: m/z = 478 [M+H]⁺, RT=2.19 dak. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 12.0 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

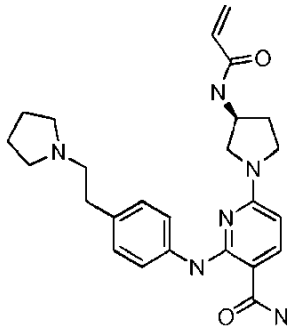
20 Örnek 18



(S)-2-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-6-((4-*tert*-butilkarbamoil)fenil)amino)-5-floronikotinamid (3) (referans örnek)

(S)-2-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-6-((4-*tert*-
 5 butikarbamoil)fenil)amino)-5-floronikotinamid 15.1 mg (%24), 2,6-
 dikloro-5-floronikotinamid, 4-amino-*N*-(*tert*-butil)benzamid, (S)-
 Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ve akrilik asitten, yöntem 2A,
 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %90.3, RT = 3.81 dak. MS: m/z =
 469 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.8 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.09
 10 (d, 1H), 7.78 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.15
 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (m,
 2H), 2.18 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.33 (s, 9H).

Örnek 19



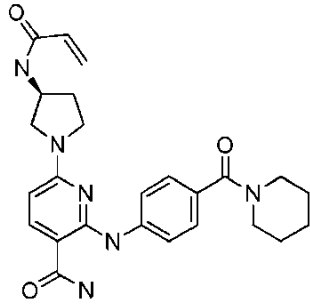
15

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid (16) (referans örnek)

20 6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-
 fenilamino]-nikotinamid 13.7 mg (%42), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-
 (2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil
 ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.

HPLC: %99.9, RT = 2.40 dak. MS: m/z = 449 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.8 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.47 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.25 (m, 1H),
5 1.93 (m, 1H), 1.61 (m, 4H).

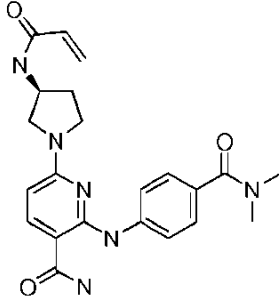
Örnek 20



10

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(piperidin-1-karbonil)-fenilamino]-nikotinamid (21) (referans örnek)

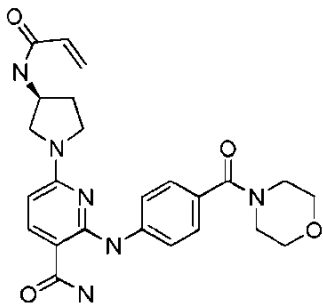
6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(piperidin-1-karbonil)-
15 fenilamino]-nikotinamid 23.2 mg (%43), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-(aminofenil)(piperidin-1-il)metanon, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit tert-butyl ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %98.6, RT = 3.81 dak. MS: m/z = 463 [M+H]⁺.
20 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 7.13 (m, 3H), 6.53 (d, 2H), 5.51 (d, 2H), 5.18 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.61-3.0 (m, 7H), 1.52 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.75 (m, 6H).

Örnek 21**6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(4-dimetilkarbamoyl-****fenilamino)-nikotinamid (26) (referans örnek)**

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(4-dimetilkarbamoyl-fenilamino)-nikotinamid 19.0 mg (%26), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-amino-*N,N*-dimetilbenzamid, (*S*)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.

10 HPLC: %95.1, RT = 3.21 dak. MS: $m/z = 423 [M+H]^+$. 1H -NMR (DMSO- D_6) δ 11.8 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

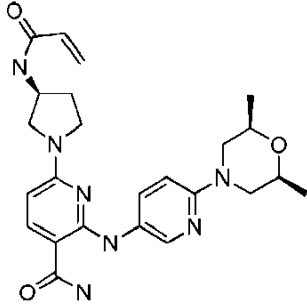
15

Örnek 22

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-nikotinamid (35) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(morfolin-4-karbonil)-
 5 fenilamino]-nikotinamid 25.4 mg (%32), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-(aminofenil)(morfolino)metanon, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.5, RT = 2.77 dak. MS: m/z = 465 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.9 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.77 (d, 2H),
 10 7.31 (d, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.50-3.75 (m, 11H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

Örnek 23



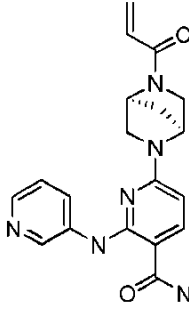
15

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-nikotinamid (37) (referans örnek)

20 6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-nikotinamid 35.1 mg (%29), 2,6-dikloro-nikotinamid, 6-(cis-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-amin, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C

ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.9, RT = 3.49 dak. MS: m/z = 466 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.56 - 8.21 (m, 2H), 8.05 - 7.70 (m, 2H), 6.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.39 - 6.02 (m, 2H), 5.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 4.46 (p, J = 5.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 12.7, 2.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.46 (m, 3H), 2.39 - 2.14 (m, 3H), 1.93 (dq, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

Örnek 24



10

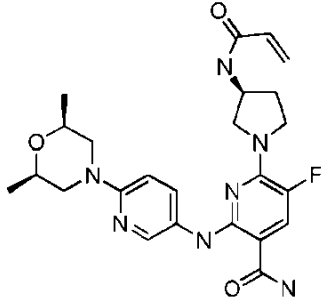
6-((1S,4S)-5-akriloik-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(piridin-3-ilamino)nikotinamid (15) (referans örnek)

15 6-((1S,4S)-5-akriloil-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(piridin-3-ilamino)nikotinamid 8.9 mg (%33), 2,6-dikloro nikotinamid, piridin-3-amin, (1S,4S)-*tert*-butil 2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT = 2.0 dak. MS: m/z = 365 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 8.27 - 8.11 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.43 - 6.93 (m, 2H), 6.80-6.43 (m, 1H), 6.14 (ddd, J = 16.7, 4.3, 2.4 Hz, 2H), 5.67 (ddd, J = 17.6, 10.2, 2.4 Hz, 2H), 4.98 - 4.53 (m, 2H), 3.84 - 3.43 (m,

20

3H), 2.01 (dq, $J = 29.2, 10.1$ Hz, 2H). Bazı pikler, H₂O piki ile üst üste biner.

Örnek 25



5

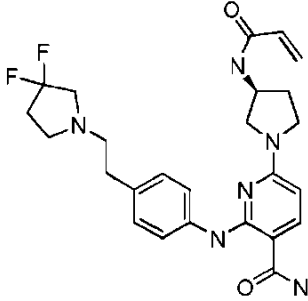
6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-5-floro-nikotinamid (6) (referans örnek)

10 6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-5-floro-nikotinamid 19.5 mg (%42), 2,6-dikloro-5-floronikotinamid, 6-(cis-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-amin, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit tert-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %95.8, RT = 2.39

15 dak. MS: $m/z = 484 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (dd, $J = 44.0, 2.3$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 17.1, 10.0$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H),

20 3.73 - 3.47 (m, 3H), 3.12 (dd, $J = 11.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 12.6, 10.5$ Hz, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

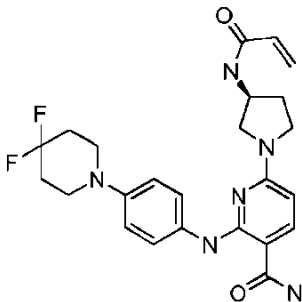
Örnek 26



5 **6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-{{4-[2-(3,3-difloro-pirolidin-1-il)-etil]-fenilamino}}-nikotinamid (24)** (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-{{4-[2-(3,3-difloro-pirolidin-1-il)-etil]-fenilamino}}-nikotinamid 18.1 mg (%26), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-(2-(3,3-difloropirolidin-1-il)etil)anilin, (S)-Pirolidin-3-
 10 il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %98.7, RT = 2.48 dak. MS: m/z = 485 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.35 - 6.04 (m, 2H), 5.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.61
 15 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 4.48 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.89 - 3.48 (m, 3H), 2.50-2.93 (m, 6H), 2.37-2.11 (m, 3H), 1.95 (dq, *J* = 12.4, 5.9 Hz, 1H), 1.27 (td, *J* = 7.3, 4.8 Hz, 2H).

Örnek 27

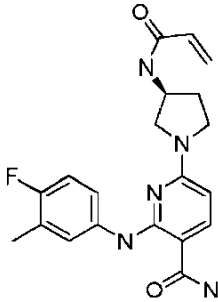


6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(4,4-difloro-piperidin-1-il)-fenilamino]-nikotinamid (25) (referans örnek)

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(4,4-difloro-piperidin-1-il)-
 5 fenilamino]-nikotinamid 15.7 mg (%16), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-(4,4-difloropiperidin-1-il)anilin, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %95.0, RT=2.86 dak. MS: m/z = 471 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 6.99 - 6.84 (m, 2H), 6.24 (dd, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.1, 2.5 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.36 (m, 1H), 3.81 - 3.47 (m, 3H), 3.24 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.22 (dq, *J* = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 2.06 (tt, *J* = 14.0, 5.7 Hz, 4H), 1.94 (dq, *J* = 12.2, 5.5 Hz, 1H).

15

Örnek 28



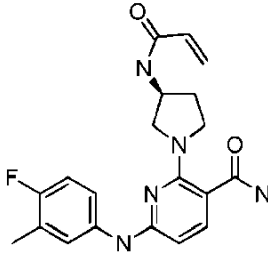
6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-floro-3-metil-fenilamino)-nikotinamid (60) (referans örnek)

20

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-floro-3-metil-fenilamino)-
 nikotinamid 5.9 mg (%8.5), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-floro-3-metilanilin, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik

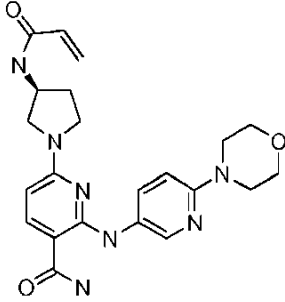
asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.6, RT = 2.90 dak. MS: $m/z = 384 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.56 - 7.35 (m, 3H), 7.06 - 6.87 (m, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.1, 10.0$ Hz, 1H), 6.18 - 5.98 (m, 2H), 5.59 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.33 (h, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.62 (dt, $J = 11.7, 6.2$ Hz, 2H), 3.51 (dt, $J = 10.9, 7.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 11.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.26 - 2.00 (m, 4H), 1.87 (dq, $J = 12.7, 6.7$ Hz, 1H).

10 Örnek 29



2-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-6-(4-floro-3-metil-fenilamino)-nikotinamid (157) (referans örnek)

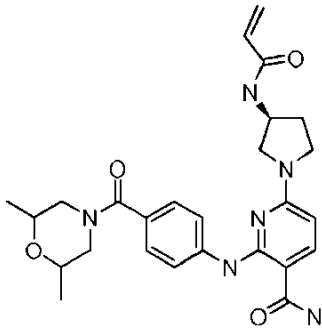
15 2-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-6-(4-floro-3-metil-fenilamino)-nikotinamid 5.7 mg (%6.9), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-floro-3-metilanilin, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.5, RT= 3.7 dak. MS: $m/z = 384 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84 - 7.61 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.02 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.1, 10.0$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 9.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.59 - 4.23 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 56.3$ Hz, 3H), 2.33 - 2.12 (m, 4H), 1.97 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H).

Örnek 30

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-nikotinamid (38) (referans örnek)

- 5 6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-nikotinamid 22.9 mg (%54), 2,6-dikloro-nikotinamid, 6-morfolinopiridin-3-amin, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.
- 10 HPLC: %99.9, RT = 2.89 dak. MS: m/z = 438 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.6 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.91 d, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.50-3.75 (m, 11H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

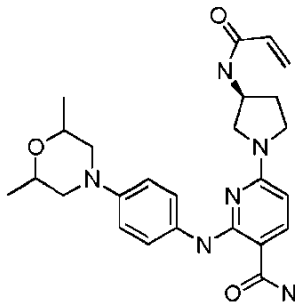
15

Örnek 31

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-nikotinamid (40) (referans örnek)

- 6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-
 5 karbonil)-fenilamino]-nikotinamid 24.1 mg (%48), 2,6-dikloro-
 nikotinamid, 4-(aminofenil)(2,6-dimetilmorfolino)metanon, (S)-
 pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem
 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %90.7 , RT= 3.79 dak.
 (minör izomer), 3.93 dak. (majör izomer). MS: m/z = 493 [M+H]⁺.
 10 Bu ürün, iki diyasteromer içeren bir karışımdır. majör izomer ¹H-
 NMR (DMSO-D₆) δ 11.9 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d,
 2H), 7.36 (d, 2H), 6.23 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 5.58 (d,
 1H), 4.50 (s, 1H), 3.50-3.75 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.99
 (m, 1H), 1.26 (d, 6H), 1.09 (s, 4H). Minör izomerin protonları, majör
 15 izomerinkilerle üst üste biner ki bunu yorumlamak zordur.

Örnek 32

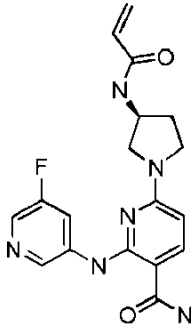


- 20 **6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-nikotinamid (33) (referans örnek)**

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-
 fenilamino]-nikotinamid 20.9 mg (%37), 2,6-dikloro-nikotinamid, (S)-

pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester, 4-(2,6-dimetilmorfolino)anilin ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %93.7, RT = 3.69 dak. MS: m/z = 465 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 6.96 - 6.77 (m, 2H), 6.34 - 5.94 (m, 2H), 5.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.48 (h, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.80 - 3.44 (m, 6H), 2.20 (dt, *J* = 11.8, 8.3 Hz, 3H), 2.04 - 1.81 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

10 Örnek 33



6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(5-floro-piridin-3-ilamino)-nikotinamid (51) (referans örnek)

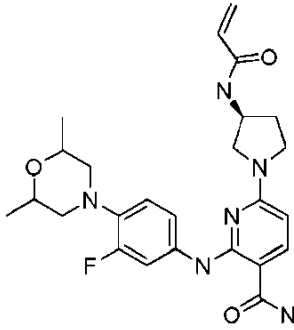
15

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(5-floro-piridin-3-ilamino)-nikotinamid 12.6 mg (%22), 2,6-dikloro-nikotinamid, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester, 5-floropiridin-3-amin ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %93.7, RT =
 20 3.69 dak. MS: m/z = 371 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.60- 8.37 (m, 3H), 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.24 (dd, *J* = 17.1, 9.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.2, 2.5 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 9.9, 2.4

Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.68 (m, 3H), 2.24 (dq, $J = 13.8$, 8.0, 7.5 Hz, 1H), 1.98 (dq, $J = 12.1$, 5.8 Hz, 1H).

Örnek 34

5

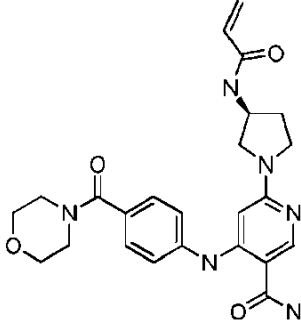


6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3-floro-fenilamino]-nikotinamid (27) (referans örnek)

10

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3-floro-fenilamino]-nikotinamid 19.4 mg (%32), 2,6-dikloro-nikotinamid, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester, 4-(2,6-dimetilmorfolino)-3-floroanilin ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C
 15 ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %94.8, RT = 3.39 dak. MS: $m/z = 483$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.02 - 7.86 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.8$, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.37 - 6.09 (m, 2H), 5.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 9.9$, 2.5 Hz, 1H), 4.50 (dt, $J = 9.7$, 4.9 Hz, 1H), 3.82 - 3.48 (m,
 20 5H), 3.16 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.40 - 2.12 (m, 3H), 1.96 (dq, $J = 12.0$, 5.7 Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

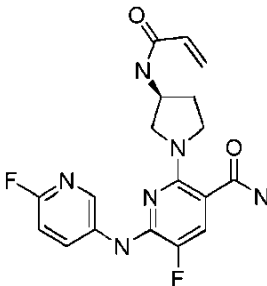
Örnek 35



5 **6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-nikotinamid (108) (referans örnek)**

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-[4-(morfolin-4-karbonil)-
fenilamino]-nikotinamid 18.3 mg (%24), 4,6-dikloronikotinamid, (4-
aminofenil)(morfolino)metanon, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-
10 butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.
HPLC: %98.7, RT = 2.43 dak. MS: m/z = 465 [M+H]⁺. ¹H-NMR
(DMSO-D₆) δ 7.54 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.19 (d, 2H), 5.44 (d, 1H),
5.29 (s, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.75 (s, 1H), 2.66-3.0 (m, 8H), 1.52 (m,
15 1H), 1.26 (m, 1H), 0.83 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 0.25 (m, 1H).

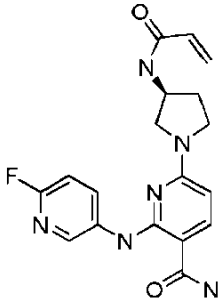
Örnek 36



2-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-5-floro-6-(6-floro-piridin-3-ilamino)-nikotinamid (1) (referans örnek)

2-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-5-floro-6-(6-floro-piridin-3-ilamino)-nikotinamid 11.4 mg (%17), 2,6-dikloro-5-floronikotinamid, 6-floropiridin-3-amin, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %96.5, RT = 3.27 dak. MS: m/z = 389 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.61(s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.00-7.43 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.96 (s, 1H).

15 **Örnek 37**

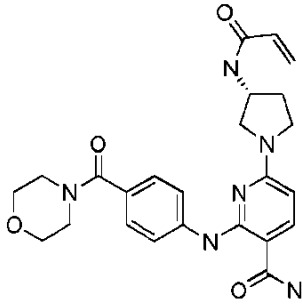


20 **6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(6-floro-piridin-3-ilamino)-nikotinamid (46) (referans örnek)**

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(6-floro-piridin-3-ilamino)-nikotinamid 12.8 mg (%41), 2,6-dikloro nikotinamid, 6-floropiridin-3-amin, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten,

yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %94.7, RT = 3.80 dak. MS: m/z = 371 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.50 (s, 1H),
5 2.25 (s, 1H), 1.96 (s, 1H). Bazı pikler, su piki altına gizlenmişti.

Örnek 38

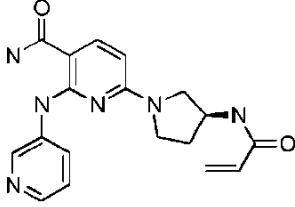


10

6-((R)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-nikotinamid (47) (referans örnek)

6-((R)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(morfolin-4-karbonil)-
15 fenilamino]-nikotinamid 33.5 mg (%49), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-(aminofenil)(morfolino)metanon, (R)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %96.8, RT = 2.77 dak. MS: m/z = 465 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.9 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.77 (d, 2H),
20 7.31 (d, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.50-3.75 (m, 11H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

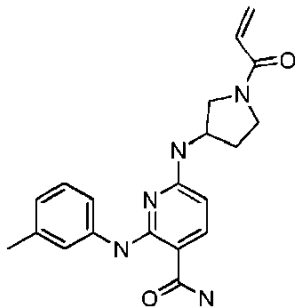
Örnek 39



5 **6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(piridin-3-ilamino)-nikotinamid (52)** (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(piridin-3-ilamino)-
 nikotinamid 19.6 mg (%17), 2,6-dikloro nikotinamid, piridin-3-amin,
 10 (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten,
 yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.5, RT = 2.13
 dak. MS: m/z = 353 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.81 (s, 1H),
 8.90 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.14 A(d, 1H), 7.98 (d, 1H),
 7.37 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.55 (d, 1H),
 15 4.50 (s, 1H), 3.75 (m 3H), 2.25 (s, 1H), 1.96 (s, 1H).

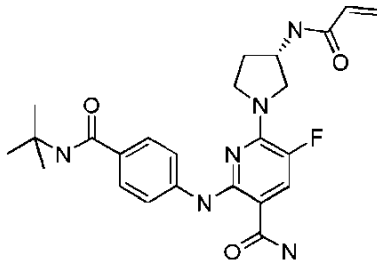
Örnek 40



6-(1-Akriloil-pirolidin-3-ilamino)-2-*m*-tolilamino-nikotinamid (50)
(referans örnek)

6-(1-Akriloil-pirolidin-3-ilamino)-2-*m*-tolilamino-nikotinamid 15.5
5 mg (%27), 2,6-dikloro nikotinamid, *m*-tolüidin, *tert*-butil 3-aminopirolidin-1-karboksilat ve akrilik asitten yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %90.0, RT = 3.53 dak. MS: $m/z = 364$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.09
10 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.57 (ddd, $J = 49.5, 16.8, 10.2$ Hz, 1H), 6.14 (ddd, $J = 16.8, 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.66 (ddd, $J = 20.7, 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.63-4.37 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 2.39-2.11 (m, 4H), 2.11 - 1.82 (m, 2H).

15 **Örnek 41**

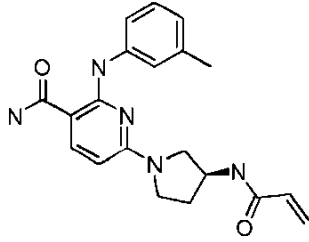


20 **6-((*S*)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-*tert*-butillkarbamoyl-fenilamino)-5-floro-nikotinamid (5)** (referans örnek)

6-((*S*)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-*tert*-butillkarbamoyl-fenilamino)-5-floro-nikotinamid 23.6 mg (%45), 2,6-dikloro-5-floronikotinamid, 4-amino-*N*-(*tert*-butil)benzamid, (*S*)-pirolidin-3-il-

karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %93.1, RT = 4.10 dak. MS: m/z = 469 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 9.01 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

Örnek 42

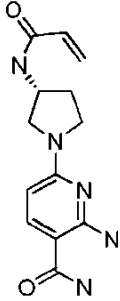


6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-m-tolilamino-nikotinamid (57) (referans örnek)

15

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-*m*-tolilamino-nikotinamid 17.7 mg (%42), 2,6-dikloro nikotinamid, *m*-tolüidin, (*S*)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %90.0, RT = 3.51 dak. MS: m/z = 366 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.75 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

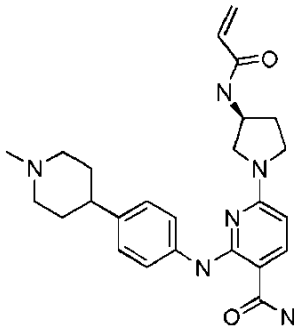
25

Örnek 43

5 **6-((*R*)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-amino-nikotinamid (61)**
(referans örnek)

6-((*R*)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-amino-nikotinamid 35.4 mg (%56), 2-amino-6-kloronikotinamid, (*R*)-pirolidin-3-il-karbamik asit
 10 *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %91.6, RT = 1.73 dak. MS: $m/z = 276 [M+H]^+$.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ 6.92 (d, 1H), 5.46 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.25 (m, 1H).

15

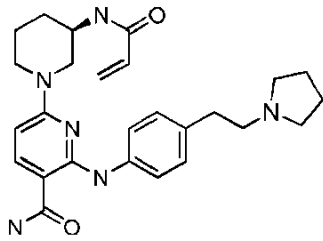
Örnek 44

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino]-nikotinamid (14) (referans örnek)

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-
 5 fenilamino]-nikotinamid 42.1 mg (%38), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-
 (1-metilpiperidin-4-il)anilin, (R)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil
 ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.
 HPLC: %90.7, RT = 2.32 dak. MS: m/z = 449 [M+H]⁺. ¹H NMR (400
 10 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J
 = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.30 -
 6.06 (m, 3H), 5.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H),
 4.47 (p, J = 6.6, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 51.8, 12.0 Hz, 4H), 2.89 (d,
 J = 9.6 Hz, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.23 (s, 4H), 1.99 (dt, J = 22.4,
 13.7 Hz, 3H), 1.67 (dtd, J = 37.1, 13.4, 12.7, 3.6 Hz, 5H).

15

Örnek 45

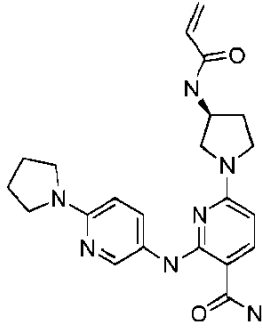


20 **(R)-3-Akrioloilamino-6'-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-
 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid
 (56) (referans örnek)**

(R)-3-Akrioloilamino-6'-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-3,4,5,6-
 25 tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid 27.3 mg (%44),

2,6-dikloro nikotinamid, 4-(2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, (*R*)-*tert*-butil piperidin-3-ilkarbamat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT = 2.63 dak. MS: m/z = 462 [M+H]⁺.
 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.88
 5 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.25 (m, 3H), 5.11 (d, 1H), 4.25
 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.67
 (s, 4H), 1.82 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 1.51 (m, 2H).

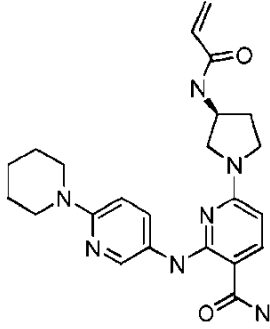
Örnek 46



10

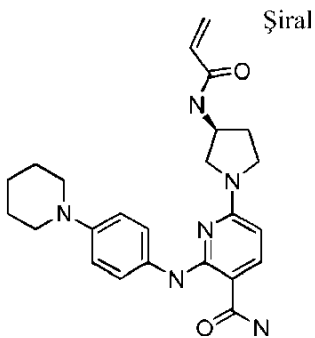
6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(6-pirolidin-1-il-piridin-3-ilamino)-nikotinamid (41) (referans örnek)

6-((*S*)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(6-pirolidin-1-il-piridin-3-
 15 ilamino)-nikotinamid 18.4 mg (%22), 2,6-dikloro nikotinamid, 6-
 (pirolidin-1-il)piridin-3-amin, (*R*)-pirolidin-3-il-karbamik asit tert-
 butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.
 HPLC: %99.9, RT = 2.62 dak. MS: m/z = 422 [M+H]⁺. 1H NMR
 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.50 - 8.26 (m, 2H), 7.87 (dd,
 20 J = 13.0, 8.8 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.3, 10.2
 Hz, 1H), 6.17 - 6.03 (m, 1H), 5.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.69 - 5.50 (m,
 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.21 (dt, J
 = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.83 (m, 5H).

Örnek 47

((S)-6-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)nikotinamid (39) (referans örnek)

(S)-6-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)nikotinamid 41.6 mg (%43), 2,6-dikloro nikotinamid, 6-(piperidin-1-il)piridin-3-amin, (R)-pirolidin-3-il-karbamik asit tert-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %98.2, RT = 2.86 dak. MS: m/z = 436 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 - 7.82 (m, 1H), 7.17 - 6.96 (m, 2H), 6.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.54 - 5.43 (m, 2H), 5.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 7.2, 4.9 Hz, 1H), 3.78 (p, J = 5.5 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.59 (m, 5H), 1.55 (dq, J = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 1.28 (dq, J = 12.4, 5.9 Hz, 1H), 0.91 (s, 6H).

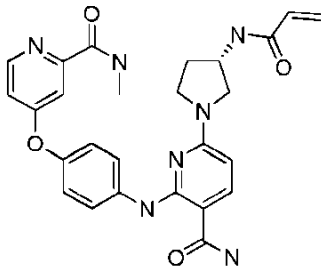
Örnek 48

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-piperidin-1-fenilamino)-nikotinamid (31) (referans örnek)

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-
 5 nikotinamid 27.4 mg (%46), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-(piperidin-1-il)
 il)anilin, (R)-pirolidin-3-il-karbamik asit tert-butil ester ve akrilik
 asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %93.4, RT =
 2.51 dak. MS: m/z = 435 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 11.47 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56
 10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.38 - 6.05 (m, 2H), 5.83
 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.61 (dt, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 4.46 (p, *J* = 5.7
 Hz, 1H), 3.80 - 3.46 (m, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.21 (dq, *J* =
 13.9, 7.4 Hz, 1H), 1.93 (dq, *J* = 11.7, 5.7, 5.2 Hz, 1H), 1.63 (p, *J* = 5.6
 Hz, 4H), 1.51 (p, *J* = 5.8 Hz, 2H).

15

Örnek 49



6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2-metilkarbamoil-piridin-4-iloksi)-fenilamino]-nikotinamid (36) (referans örnek)

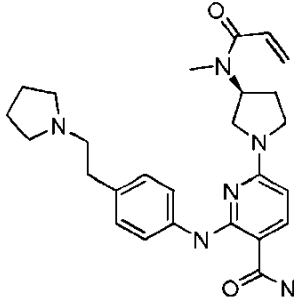
20

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2-metilkarbamoil-piridin-
 4-iloksi)-fenilamino]-nikotinamid 33.7 mg (%41), 2,6-dikloro
 nikotinamid, 4-(4-aminofenoksi)-N-metilpikolinamid, (R)-pirolidin-3-

il-karbamik asit tert-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.2, RT = 3.03 dak. MS: m/z = 502 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.75 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 6.23 (dd, *J* = 17.1, 9.9 Hz, 1H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 5.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.69 - 5.53 (m, 1H), 4.48 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.67 (m, 3H), 2.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (dq, *J* = 15.0, 8.1, 7.6 Hz, 1H), 1.94 (dq, *J* = 10.0, 4.7, 4.1 Hz, 1H).

10

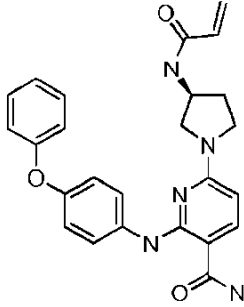
Örnek 50



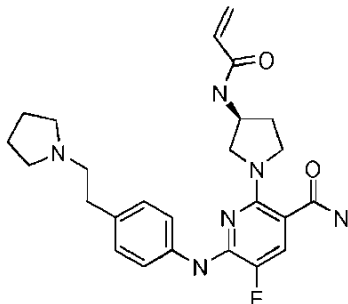
6-[(S)-3-(Akriloil-metil-amino)-pirolidin-1-il]-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid (30) (referans örnek)

6-[(S)-3-(Akriloil-metil-amino)-pirolidin-1-il]-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid 9.1 mg (%21), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-(4-aminofenoksi)-N-metilpikolinamid, (S)-tert-butil metil(pirolidin-3-il)karbamat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.6, RT = 2.60 dak. MS: m/z = 463 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.14 (dd, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.75 (m, 3H), 2.70-3.0 (m, 5H), 2.25 (m, 2H), 1.87 (m, 4H).

20

Örnek 51**6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenilamino)-****5 nikotinamid (54) (referans örnek)**

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenilamino)-
 nikotinamid 44.5 mg (%54), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksianilin,
 (R)-pirolidin-3-il-karbamik asit tert-butil ester ve akrilik asitten,
 yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT = 4.27
 10 dak. MS: m/z = 444 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 11.73 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75
 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H),
 6.98 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 4H), 6.23 (dd, J = 17.2, 9.8 Hz, 1H), 6.17 -
 6.05 (m, 1H), 5.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.68 - 5.53 (m, 1H), 4.55 - 4.39
 15 (m, 1H), 3.64 (d, J = 50.0 Hz, 3H), 3.38 (s, 1H), 2.21 (dq, J = 14.1, 7.4
 Hz, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 1H).

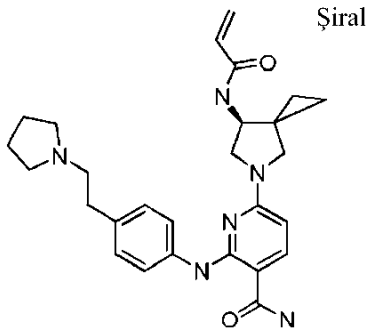
Örnek 52

**2-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-5-floro-6-[4-(2-pirolidin-1-il-
etil)-fenilamino]-nikotinamid (4) (referans örnek)**

2-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-5-floro-6-[4-(2-pirolidin-1-il-
5 etil)-fenilamino]-nikotinamid 14.4 mg (%39), 2,6-dikloro-5-
floronikotinamid, 4-(2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, (S)-Pirolidin-3-il-
karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve
2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 2.28 dak. MS: m/z = 467
[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.34 (d, J =
10 6.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 - 7.36 (m, 2H), 7.25 - 7.00
(m, 3H), 6.32 - 6.00 (m, 2H), 5.59 (dt, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 4.33 (h, J
= 6.1 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 14.1, 11.1, 6.8 Hz, 2H), 3.44 (dt, J =
11.7, 6.9 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 3.09 - 2.67 (m, 8H),
2.12 (dq, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 1.94 - 1.69 (m, 5H).

15

Örnek 53



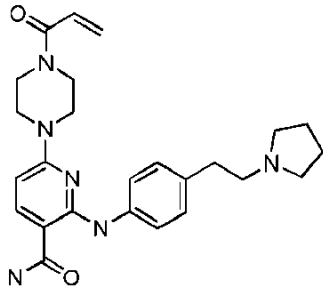
20

**6-((S)-7-Akrioloilamino-5-aza-spiro[2.4]hept-5-il)-2-[4-(2-pirolidin-
1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid (7) (referans örnek)**

6-((S)-7-Akrioloilamino-5-aza-spiro[2.4]hept-5-il)-2-[4-(2-pirolidin 1-
il-etil)-fenilamino]-nikotinamid 12.2 mg (%29), 2,6-dikloro-

nikotinamid, 4-(2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, (S)-tert-butil 5-azaspiro[2.4]heptan-7-ilkarbammat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT=2.89 dak. MS: m/z=475 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.28 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.11 (dt, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.60 (dt, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 42.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 4H), 1.68 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.87 - 0.55 (m, 4H).

Örnek 54



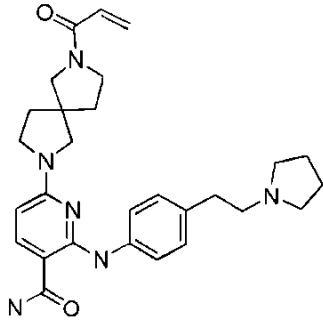
15

6-(4-Akriloyl-piperazin-1-il)-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid (12) (referans örnek)

6-(4-Akriloyl-piperazin-1-il)-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-
 20 nikotinamid 25.7 mg (%28), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-(2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, tert-butil piperazin-1-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 2.89 dak. MS: m/z = 475 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* =

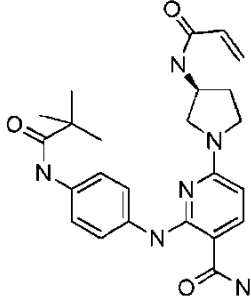
8.1 Hz, 2H), 6.96 - 6.75 (m, 1H), 6.32 - 6.02 (m, 2H), 5.82 - 5.52 (m, 1H), 3.68 (d, $J = 21.4$ Hz, 8H), 2.69 (q, $J = 18.0, 13.2$ Hz, 4H), 1.69 (d, $J = 5.3$ Hz, 4H). Dört proton, solvent pikleri ile üst üste biner.

5 Örnek 55



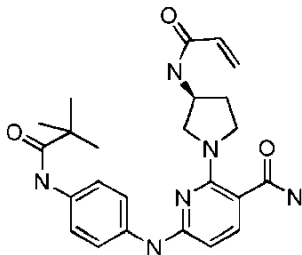
10 6-(7-Akriloyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid (20) (referans örnek)

-(7-Akriloyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(2-pirolidin 1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid 28.1 mg (%34), 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-
 15 (2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, tert-butil 2,7-azaspiro[4.4]nonan-2-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.
 HPLC: %99.5, RT = 3.69 dak. MS: $m/z = 489$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.60 (td, $J = 16.8, 10.2$ Hz,
 20 1H), 6.25 - 6.05 (m, 1H), 5.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.79 - 5.55 (m, 1H), 3.86 - 3.16 (m, 12H), 2.78 - 2.57 (m, 4H), 1.95 (dt, $J = 33.9, 6.9$ Hz, 4H), 1.68 (q, $J = 3.3, 2.6$ Hz, 4H).

Örnek 56

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-nikotinamid (59) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-nikotinamid 29.3 mg (%42), 2,6-dikloro nikotinamid, *N*-(4-aminofenil)pivalamid, (*R*)-pirolidin-3-il-karbamik asit tert-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %90.0, RT= 2.91 dak. MS: m/z = 451 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 - 8.99 (m, 1H), 8.96 - 8.79 (m, 1H), 8.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.34 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 6.18 - 5.97 (m, 2H), 5.60 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 5.7, 5.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.42 (m, 3H), 3.22 (dd, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 2.21- 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.67 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 9H).

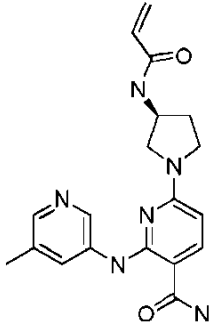
Örnek 57

2-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-6-[4-(2,2-dimetil-propiyonilamino)-fenilamino]-nikotinamid (156) (referans örnek)

2-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-6-[4-(2,2-dimetil-
 5 propiyonilamino)-fenilamino]-nikotinamid 5.7 mg (%5), 2,6-dikloro
 nikotinamid, *N*-(4-aminofenil)pivalamid, (*R*)-pirolidin-3-il-karbamik
 asit tert-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile
 hazırlandı. HPLC: %96.5, RT = 3.5 dak. MS: $m/z = 451 [M+H]^+$. 1H
 10 NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 - 11.34 (m, 1H), 9.32 - 8.86 (m,
 1H), 8.47 - 8.20 (m, 1H), 8.13 - 7.90 (m, 1H), 7.84 - 7.34 (m, 5H),
 6.24 (ddt, $J = 17.3, 9.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.18 - 6.00 (m, 1H), 3.89 - 3.45
 (m, 3H), 6.00 - 5.82 (m, 1H), 5.71 - 5.46 (m, 1H), 4.70 - 4.35 (m, 1H),
 2.23 (dq, $J = 14.5, 7.5$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 12.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.32 -
 1.14 (m, 9H).

15

Örnek 58



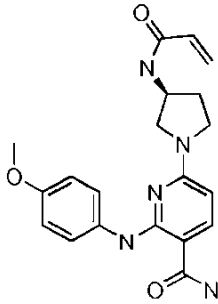
6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(5-metil-piridin-3-ilamino)-nikotinamid (55) (referans örnek)

20

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(5-metil-piridin-3-ilamino)-
 nikotinamid 18.7 mg (%31), 2,6-dikloro nikotinamid, 5-metilpiridin-

3-amin, (*R*)-pirolidin-3-il-karbamik asit tert-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %91.2%, RT= 2.23 dak. MS: $m/z = 367 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H),
 5 8.10 (s, 1H), 8.04 - 7.85 (m, 2H), 6.24 (*dd*, $J = 17.1, 10.0$ Hz, 1H), 6.12 (*dd*, $J = 17.1, 2.5$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.61 (*dd*, $J = 9.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.68 - 4.33 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 59.7$ Hz, 3H), 2.29 (s, 4H), 1.97 (*dq*, $J = 12.4, 5.9$ Hz, 1H).

10 Örnek 59

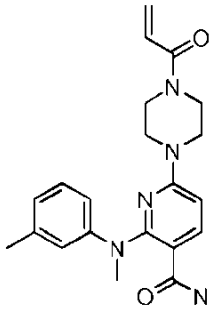


15 6-((*S*)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(4-metoksi-fenilamino)-nikotinamid (45) (referans örnek)

6-((*S*)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(4-metoksi-fenilamino)-nikotinamid 12.9 mg (%33), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-metiokspiridin-3-amin, (*R*)-pirolidin-3-il-karbamik asit tert-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.2, RT= 2.80 dak. MS: $m/z = 382 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 - 6.75 (m, 2H), 6.24 (*dd*, $J = 17.1, 10.0$ Hz, 1H), 6.12 (*dd*, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 8.7$ Hz,

1H), 5.60 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.59 - 4.34 (m, 1H), 3.57 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.21 (dq, $J = 13.9, 7.3$ Hz, 1H), 1.93 (dq, $J = 12.1, 5.7$ Hz, 1H).

5 Örnek 60

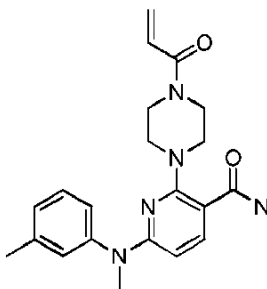


6-(4-Akrioloil-piperazin-1-il)-2-(metil-m-tolil-amino)-nikotinamid

(58) (referans örnek)

- 10 6-(4-Akrioloil-piperazin-1-il)-2-(metil-m-tolil-amino)-nikotinamid 25.1 mg (%8.2), 2,6-dikloro-nikotinamid, *N*,3-dimetilanilin, tert-butil piperazin-1-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %96.2, RT= 3.40 dak. MS: $m/z = 380$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H),
- 15 7.33 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 - 6.77 (m, 2H), 6.75 - 6.53 (m, 4H), 6.15 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 10.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.67 (m, 8H), 2.21 (s, 3H).

Örnek 61

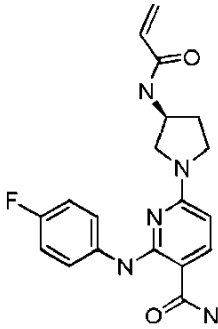


2-(4-Akriloil-piperazin-1-il)-6-(metil-m-tolil-amino)-nikotinamid
(158) (referans örnek)

2-(4-Akriloil-piperazin-1-il)-6-(metil-m-tolil-amino)-nikotinamid 8.8
 5 mg (%3.2), 2,6-dikloro nikotinamid, *N*,3-dimetilanilin, (*R*)-pirolidin-
 3-il-karbamik asit tert-butil ester Asit- Butil ve akrilik asitten, yöntem
 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 3.82 dak. MS:
 m/z = 380 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 - 7.62 (m,
 1H), 7.33 - 8.79 (m, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.59 (m,
 10 2H), 7.59 - 6.77 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.75 - 6.18 (m, 1H), 6.18 - 5.97
 (m, 2H), 5.60 (dd, *J* = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 6.04 (q, *J* = 5.7, 8.5 Hz, 1H),
 5.71 - 3.42 (m, 3H), 3.22 (dd, *J* = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 3.84- 3.51 (m,
 1H), 3.40 - 1.67 (m, 1H), 1.32 - 2.33 (m, 3H). İki pton, solvent
 pikleri ile üst üste biner.

15

Örnek 62

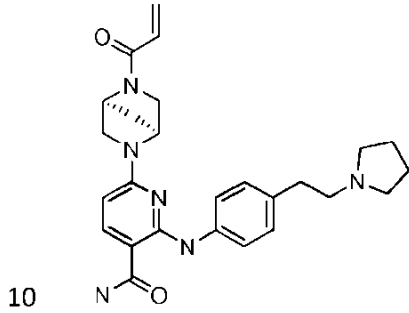


20 **6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-floro-fenilamino)-**
nikotinamid (48) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-floro-fenilamino)-
 nikotinamid 17.0 mg (%17), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-Floroanilin,

tert-butil piperazin-1-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %96.1, RT= 3.46 dak. MS: m/z = 370 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.64 (m, 2H), 7.18 - 7.02 (m, 2H), 6.34 - 6.05 (m, 2H), 5.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.47 (h, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.45 (m, 3H), 2.21 (dq, *J* = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.83 (m, 1H).

Örnek 63

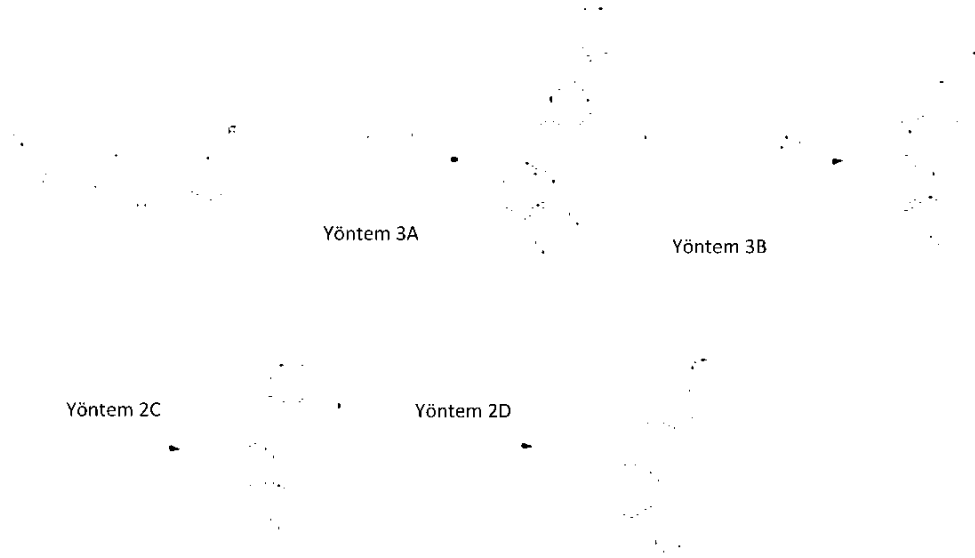


6-((1S,4S)-5-Akriloyl-2,5-diaza-bisiklo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid (9) (referans örnek)

6-((1S,4S)-5-Akriloyl-2,5-diaza-bisiklo[2.2.1]hept-2-il)-2-[4-(2-pirolidin 1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid 15.9 mg (%26), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-(2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, ((1S,4S)-tert-butil 2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT = 2.89 dak. MS: m/z = 449 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.88 - 6.37 (m, 1H), 6.20 - 6.07 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 18.6, 10.3 Hz, 1H), 5.10 - 4.74 (m, 2H), 3.78 - 3.35 (m, 4H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.13 - 1.90 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H). Bazı pikler, solvent pikleri ile üst üstedir.

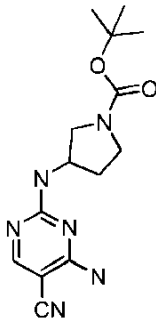
Örnek 64

Şema 3



5

Şema 3'teki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



tert-butil 3-((4-amino-5-siyanopirimidin-2-il)amino)pirolidin-1-karboksilat (Yöntem 3A)

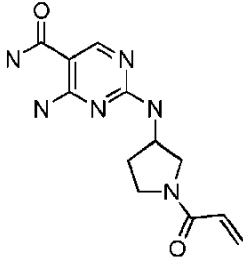
10

THF (6.0 mL) içinde 4-amino-2-kloro-pirimidin-5-karbonitril (200.00 mg; 1.29 mmol; 1.00 denk) ve 3-amino-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (0.26 ml; 1.42 mmol; 1.10 denk) ihtiva eden bir

mikrodalga flakona, DIPEA (0.64 ml; 3.88 mmol; 3.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 100 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı. MS: $m/z = 305$ $[M+H]^+$.

5

Örnek 65

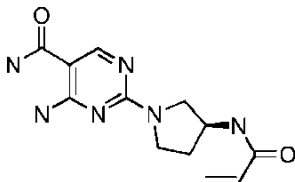


2-(1-Akrioloil-pirolidin-3-ilamino)-4-amino-pirimidin-5-

10 karboksilik asit amid (141) (referans örnek)

2-(1-Akrioloil-pirolidin-3-ilamino)-4-amino-pirimidin-5-karboksilik asit amid 22.1 mg (%39), 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, *tert*-butil 3-aminopirolidin-1-karboksilat ve akrilik asitten yöntem 3A, 3B, 15 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %98.0, RT= 1.22 dak. MS: $m/z = 277$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ 8.42 (s, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.37 (t, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.84 (m, 1H).

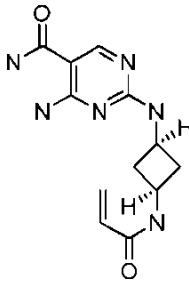
20 Örnek 66



2-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-amino-pirimidin-5-karboksilik asit amid (142) (referans örnek)

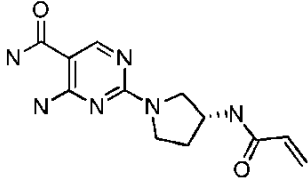
- 2-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-amino-pirimidin-5-karboksilik asit amid 31.0 mg (%44), 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 3A, 3B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %90.0, RT = 1.05 dak. MS: m/z = 277 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).

Örnek 67

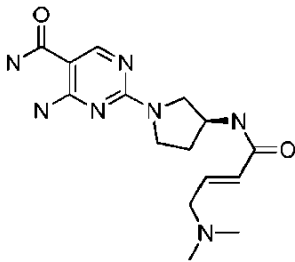


- 15 **2-(3-Akriloylamino-siklobutilamino)-4-amino-pirimidin-5-karboksilik asit amid (143) (referans örnek)**

- 2-(3-Akriloyl-siklobutilamino)-4-amino-pirimidin-5-karboksilik asit amid 19.1 mg (%33), 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, *cis*-1,3-*tert*-butil -3-aminosiklobutil)karbamit ve akrilik asitten yöntem 3A, 3B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %90.0, RT = 1.30 dak. MS: m/z = 277 [M+H]⁺. ¹H-NMR (MeOH-D₄) δ 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).

Örnek 68**2-((R)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-amino-pirimidin-5-****5 karboksilik asit amid (144) (referans örnek)**

2-((R)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-amino-pirimidin-5-karboksilik asit amid 13.7 mg (%41), 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, (R)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 3A, 3B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %95.0, RT= 1.07 dak. MS: $m/z = 277 [M+H]^+$. 1H -NMR (DMSO-D6) δ 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).

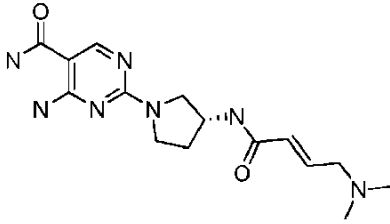
15 Örnek 69**4-Amino-2-[(S)-3-((E)-4-dimetilamino-but-2-enoilamino)-****pirolidin-1-il]-pirimidin-5-karboksilik asit amid (145) (referans****20 örnek)**

4-Amino-2-[(S)-3-((E)-4-dimetilamino-but-2-enoilamino)-pirolidin-1-

il]-pirimidin-5-karboksilik asit amid 18.5 mg (%10), 2,6-dikloro nikotinamid, (*R*)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve (*E*)-4-dimetilamino-but-2-enoik asit hidroklorürden, yöntem 3A, 3B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 0.68 dak. MS: m/z = 334 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.53 (m, 3H), 2.15 (m, 7H), 1.84 (m, 1H).

Örnek 70

10

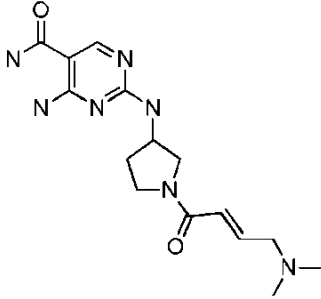


4-Amino-2-[(*R*)-3-((*E*)-4-dimetilamino-but-2-enoilamino)-pirolidin-1-il]-pirimidin-5-karboksilik asit amid (146) (referans örnek)

15

4-Amino-2-[(*R*)-3-((*E*)-4-dimetilamino-but-2-enoilamino)-pirolidin-1-il]-pirimidin-5-karboksilik asit amid 18.8 mg (%21), 2,6-dikloro nikotinamid, (*S*)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve (*E*)-4-dimetilamino-but-2-enoik asit hidroklorürden, yöntem 3A, 3B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %96.3, RT= 0.68 dak. MS: m/z = 334 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.53 (m, 3H), 2.15 (m, 7H), 1.84 (m, 1H).

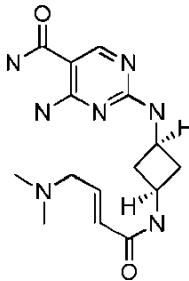
25

Örnek 71

- 5 **4-Amino-2-[1-(*E*)-4-dimetilamino-but-2-enoil]-pirolidin-3-ilamino]-pirimidin-5-karboksilik asit amid (138)** (referans örnek)

4-Amino-2-[1-((*E*)-4-dimetilamino-but-2-enoil)-pirolidin-3-ilamino]-pirimidin-5-karboksilik asit amid 15.2 mg (%32), 2,6-dikloro
 10 nikotinamid, *tert-butil* 3-aminopirolidin-1-karboksilat ve (*E*)-4-dimetilamino-but-2-enoik asit hidroklorürden yöntem 3A, 3B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %90.0, RT = 0.78 dak. MS: m/z = 334 [M+H]⁺.

- 15 **Örnek 72**



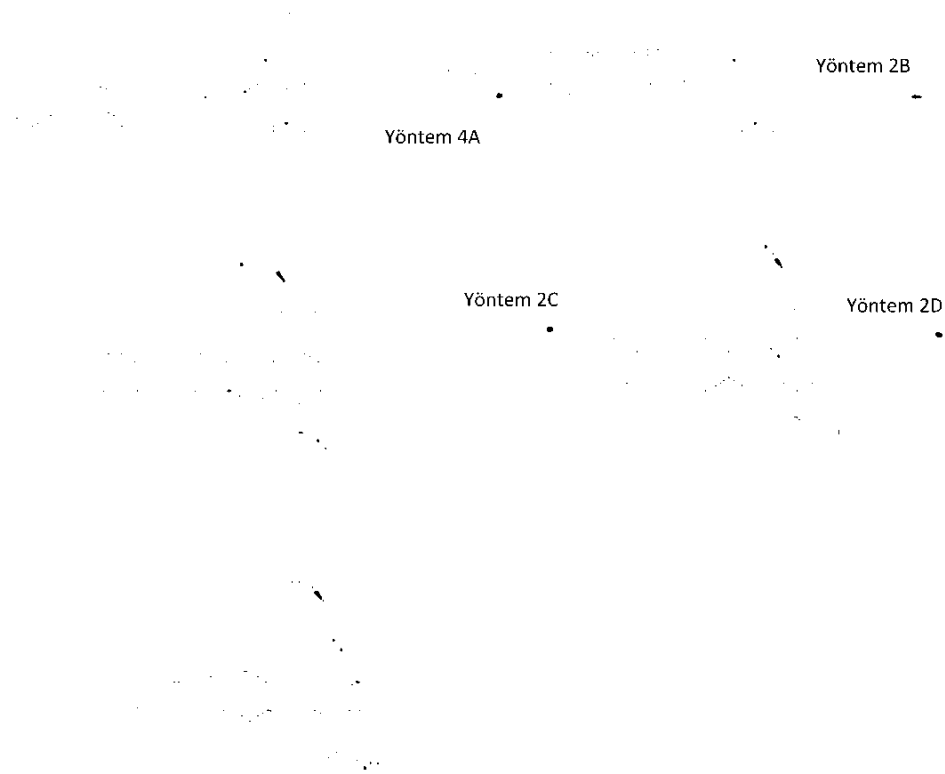
- 4-Amino-2-[3-(4-dimetilamino-but-2-enoilamino)-siklobutilamino]-pirimidin-5-karboksilik asit amid (162)** (referans
 20 örnek)

4-Amino-2-[1-((*E*)-4-dimetilamino-but-2-enoil)-pirolidin-3-ilamino]-
 pirimidin-5-karboksilik asit amid 11.9 mg (%38), 2,6-dikloro
 nikotinamid, *cis*-1,3-*tert*-butil-3-aminosiklobutil)karbamat ve (*E*)-4-
 dimetilamino-but-2-enoik asit hidroklorürden, yöntem 3A, 3B, 2C ve
 5 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 1.07 dak. MS: m/z = 334
 [M+H]⁺.

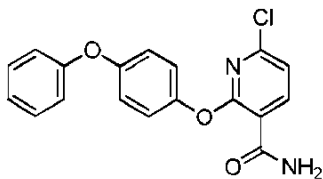
Örnek 73

Şema 4

10

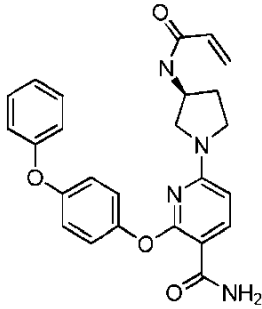


Şema 4'teki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



6-kloro-2-(4-fenoksi-fenoksi)nikotinamid (Yöntem 4A)

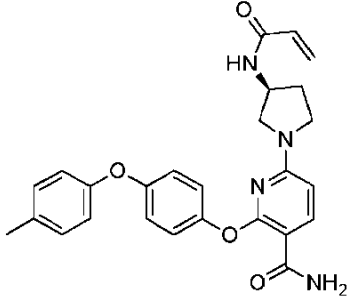
DMF (4.00 ml; 51.88 mmol; 132.13 denk) içinde 2,6-dikloro-nikotinamid (75.00 mg; 0.39 mmol; 1.00 denk) ve 4-fenoksi-fenol
 5 (76.77 mg; 0.41 mmol; 1.05 denk) ihtiva eden bir mikrodalga flakona, sezyum karbonat (281.45 mg; 0.86 mmol; 2.20 denk) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı. MS: m/z = 341 [M+H]⁺.



10

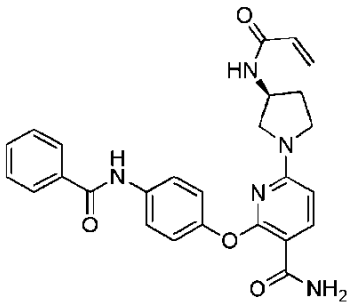
6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (74) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
 15 nikotinamid 33.5 mg (%54), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.0, RT = 4.31 dak. MS: m/z = 445 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.31 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.00 (m, 2H),
 20 6.20 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

Örnek 74

(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-2-(4-(p-toliloksi)fenoksi)nikotinamid (85) (referans örnek)

6-((S)-3-akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-p-toliloksi-fenoksi)-
 nikotinamid (40 mg, %50.7), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-(p-
 10 toliloksi)fenol, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve
 akrilik asitten, son saflaştırma adımının %5 MeOH/CCl₄ ile
 gerçekleştirilmesi dışında yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.
 HPLC-UV: %99.4 saflık. LC/MS $m/z = 459.0 [M + H]^+$. ¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.52
 Hz, 1H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 4H), 7.03-6.99 (m, 2H),
 15 6.88-6.86 (m, 2H), 6.24-6.06 (m, 3H), 5.60-5.57 (m, 1H), 4.37 (s, 1H),
 3.46 (s, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 1H),
 1.81 (s, 1H).

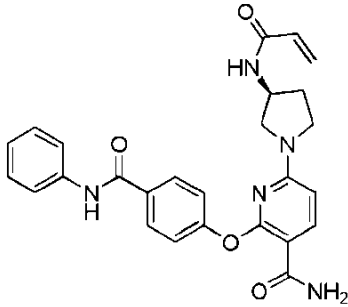
Örnek 75

(S)-6-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-2-(4-benzamidofenoksi)nikotinamid (95) (referans örnek)

6-((S)-3-akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-benzoilamino-fenoksi)-
 5 nikotinamid (35 mg, %44.9), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-
 benzoilamino-fenol, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve
 akrilik asitten, son saflaştırma adımının %5 MeOH/CCl₄ ile
 gerçekleştirilmesi dışında yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.
 HPLC-UV: HPLC-UV: %96.7 saflık. LC/MS $m/z = 472.0 [M + H]^+$.
 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 8.08 (d, J
 = 8.52 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.96 Hz, 2H), 7.61-
 7.51 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.25-6.04
 (m, 3H), 5.58-5.55 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.30 (s, 1H),
 3.11 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.82 (s, 1H).

15

Örnek 76



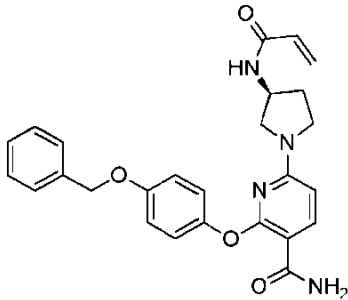
(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-2-(4-fenilkarbamoil)fenoksi)nikotinamid (96) (referans örnek)

6-((S)-3-akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenilkarbamoil-fenoksi)-
 20 nikotinamid (63.25 mg, %70.7), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-hidroksi-
 N-fenilbenzamid, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve

akrilik asitten, son saflaştırma adımının %5 MeOH/CCl₄ ile gerçekleştirilmesi dışında yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %98.8 saflık. LC/MS $m/z = 472.2 [M + H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.24 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.88 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.72 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 6H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.30 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 6.20-6.13 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.11 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.82 (s, 1H).

10

Örnek 77



15

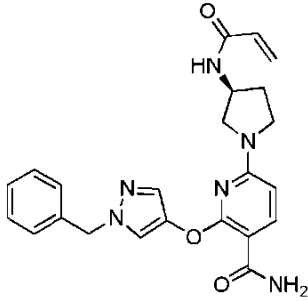
(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-2-(4-(benziloksi)fenoksi)nikotinamid (90) (referans örnek)

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-benziloksi-fenoksi)-
 20 nikotinamid (53 mg, %61.3), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-benziloksi fenol, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %97 saflık. LC/MS $m/z = 459.0 [M + H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (d, J = 6.84 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H),

7.39-7.37 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.22-6.05 (m, 3H), 5.59-5.56 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.81 (s, 1H).

5

Örnek 78

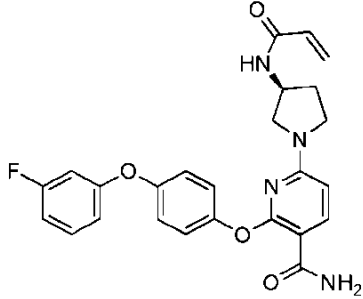


10

(S)-6-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-2-((1-benzil-1H-pirazol-4-il)oksi)nikotinamid (97) (referans örnek)

6-((S)-3-amino-pirolidin-1-il)-2-(1-benzil-1H-pirazol-4-iloksi)-
 15 nikotinamid, 2,6-dikloro nikotinamid, 1-benzil-1H-pirazol-4-ol, (S)-
 pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem
 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %97 saflık. LC/MS $m/z =$
 433 $[M + H]^+$. 1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.36-8.34 (d, $J = 6.84$
 Hz, 1H), 8.05-8.03 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H),
 20 7.32-7.22 (m, 7H), 6.24-6.20 (m, 3H), 5.61-5.59 (d, $J = 9.7$ Hz), 5.29
 (s, 2H), 4.42-4.41 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H),
 3.20-3.16 (m, 1H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 1H).

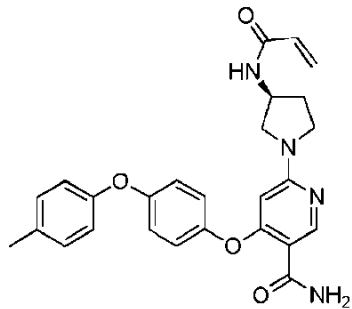
Örnek 79



- 5 **(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-2-(4-(3-florofenoksi)fenoksi)nikotinamid (73) (referans örnek)**

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)fenoksi]-
 nikotinamid (100.00 mg; %23.2), 2,6-dikloro nikotinamid, 1-benzil-
 10 1H-pirazol-4-ol, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve
 akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV:
 %96.7 saflık. LC/MS $m/z = 463.0 [M + H]^+$. 400 MHz, DMSO-d6:
 8.33 (d, $J = 6.64$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 7.43-7.34 (m,
 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.82-
 15 6.76 (m, 2H), 6.25-6.05 (m, 3H), 5.57 (dd, $J = 2.48, 9.84$ Hz,
 1H), 4.35(s, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.05(m, 1H), 2.07 (m,
 1H), 1.80 (m, 1H).

Örnek 80

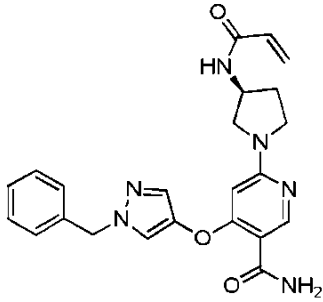


(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-4-(4-(p-toliloksi)fenoksi)nikotinamid (114) (referans örnek)

6-((S)-3-akriloilamino-pirolidin-1-il)-4-(4-p-toliloksi-fenoksi)-
 5 nikotinamid (100 mg, %44.1), 4,6-dikloro nikotinamid (bu izomer, 2,6-izomerine benzer şekilde reaksiyona girer) , 4-(p-toliloksi)fenol, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %96.7 saflık. LC/MS $m/z = 459.0 [M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54
 10 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 4H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.22-6.06 (m, 2H), 5.60-5.57 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.37-0.00 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 1H).

15

Örnek 81



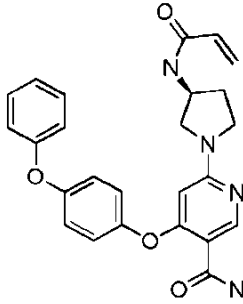
(S)-6-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-4-((1-benzil-1H-pirazol-4-il)oksi)nikotinamid (115) (referans örnek)

20

Başlıktaki bileşik, saflaştırmanın, (6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-4-(1-benzil-1H-pirazol-4-iloksi)-nikotinamid (0.10 g; 0.22 mmol; %86.2) verecek şekilde %5 $CHCl_3/MeOH$) kullanılarak

gerçekleştirilmesi dışında Şema 4'te tarif edilene benzer şekilde, 4,6-dikloro nikotinamid (bu izomer, 2,6-izomerine benzer şekilde reaksiyona girer), 1-Benzil-1H-pirazol-4-ol, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %96.2 saflık. LC/MS $m/z = 433.0 [M + H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 4H), 6.24-6.60 (m, 2H), 5.61 (t, $J = 12.00$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.40-4.39 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.13-3.12 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H).

Örnek 82



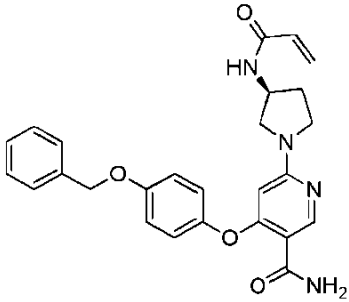
15

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (109) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-
 20 nikotinamid 16.9 mg (%38), 4,6-dikloro nikotinamid (bu izomer, 2,4-izomerine benzer şekilde reaksiyona girer), 4-fenoksifenol, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.6, RT = 3.76 dak. MS: $m/z = 445 [M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.35 (d,

1H), 7.50 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.07(m, 2H), 6.20 (m, 2H), 5.64 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.91 (m, 1H).

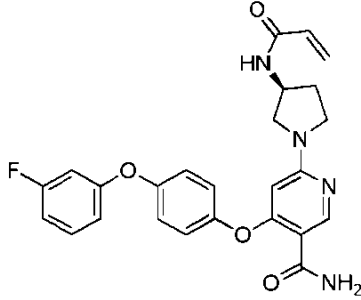
5 Örnek 83



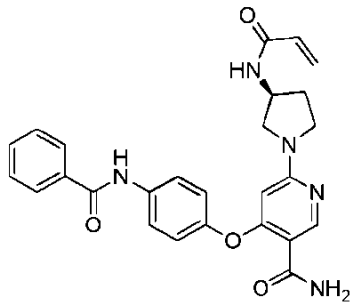
(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-4-(4-(benziloksi)fenoksi)

10 nikotinamid (112) (referans örnek)

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-4-(4-benziloksi-fenoksi)-
 nikotinamid (50.00 mg; 0.10 mmol; %22.1), 4,6-dikloro nikotinamid
 (bu izomer, 2,4 izomerine benzer şekilde reaksiyona girer), 4-
 15 benziloksifenol, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve
 akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV:
 %99.2 saflık. LC/MS $m/z = 459.0 [M + H]^+$. 400 MHz, DMSO-d₆:
 8.53 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.41-7.31
 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.21-6.14
 20 (m, 1H), 6.10-6.06 (m, 1H), 5.57 (dd, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 5.36 (s,
 1H), 5.12 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.32-0.00 (m, 1H), 2.14-2.07 (m,
 1H), 1.87-1.81 (m, 1H).

Örnek 84**(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-4-(4-(3-florofenoksi)fenoksi)****5 nikotinamid (118) (referans örnek)**

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
 nikotinamid (50.00 mg; 0.10 mmol; %35.7), 4,6-dikloro nikotinamid
 (bu izomer, 2,4 izomerine benzer şekilde reaksiyona girer), 3-floro-
 10 fenoksi fenol, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik
 asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %97.4
 saflık. LC/MS $m/z = 463.3 [M + H]^+$. 400 MHz, DMSO-d₆: 8.54 (s,
 1H), 8.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H),
 7.20-7.16 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.22-6.13
 15 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 12.3, Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H),
 3.55 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.89-
 1.83 (m, 1H)

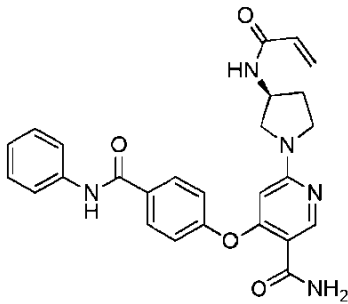
Örnek 85

(S)-6-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-4-(4-benzamidofenoksi) nikotinamid (119) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-(4-benzoilamino-fenoksi)-
 5 nikotinamid (70.00 mg; 0.14 mmol; %41.8; Saflaştırılmış Ürün), 4,6-
 dikloro nikotinamid (bu izomer, 2,4 izomerine benzer şekilde
 reaksiyona girer), 4-benzoilamino-fenol, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik
 asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile
 hazırlandı. HPLC-UV: %99.2 saflık. LC/MS $m/z = 472.2 [M + H]^+$.
 10 400 MHz, DMSO- d_6 : 8.55 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.96-7.94
 (m, 2H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H),
 7.24-7.21 (m, 2H), 6.21-6.14 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 2H), 5.57 (dd, $J =$
 2.4, 9.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.31
 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H).

15

Örnek 86



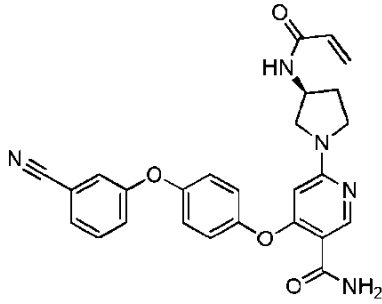
20 **(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-4-(4-(fenilkarbamoil)fenoksi) nikotinamid (116) (referans örnek)**

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-(4-fenilkarbamoil-fenoksi)-
 nikotinamid (50.00 mg; %29.4), 4,6-dikloro nikotinamid (bu izomer,

2,4 izomerine benzer şekilde reaksiyona girer), 4-hidroksi-N-fenilbenzamid, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %98.2 saflık. LC/MS $m/z = 472.2 [M + H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.26 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 6H), 7.10 (m, 1H), 6.17-6.15 (m, 1H), 6.10-6.09 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.57 (dd, J = 2.44, 9.88 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H).

10

Örnek 87



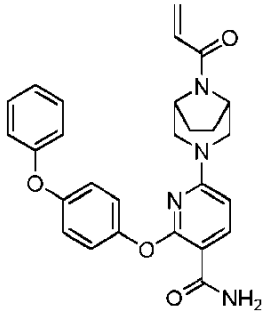
(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-4-(4-(3-siyanofenoksi)fenoksi)

15 nikotinamid (113) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-[4-(3-siyano-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (100.00 mg; 0.21 mmol; %19.0), 4,6-dikloro nikotinamid (bu izomer, 2,4 izomerine benzer şekilde reaksiyona girer), 3-siyano-fenoksi fenol, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %98.7 saflık. LC/MS $m/z = 470.1 [M + H]^+$. 400 MHz, DMSO-d₆: 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.68 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.52-7.52 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.21-7.19

(m, 2H), 6.22-6.05 (m, 2H), 5.58 (dd, $J = 2.48, 9.86$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H).

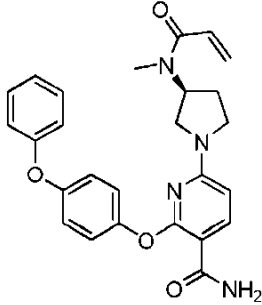
5 Örnek 88



6-(8-Akrioloil-3,8-diaza-bisiklo[3.2.1]okt-3-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (68) (referans örnek)

6-(8-Akrioloil-3,8-diaza-bisiklo[3.2.1]okt-3-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid 32.7 mg (%43), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butil 3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %98.5, RT= 4.69
 15 dak. MS: $m/z = 471$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (dd, $J=8.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 4H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.75 (dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H),
 20 5.70 (dt, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.81 (dd, $J = 22.5, 12.5$ Hz, 2H), 2.84 (dd, $J = 21.5, 12.4$ Hz, 2H), 1.81 (ddd, $J = 55.0, 14.2, 8.1$ Hz, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H).

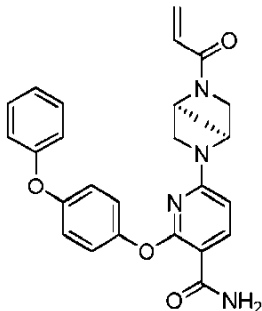
Örnek 89



5 **6-[(S)-3 (Akriloil-metil-amino)-pirolidin-1-il]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (107) (referans örnek)**

- 6-[(S)-3-(Akriloil-metil-amino)-pirolidin-1-il]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid 11.8 mg (%34), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, (S)-tert-butil metil(pirolidin-3-il)karbamat ve akrilik asitten, yöntem
- 10 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %93.4, RT = 4.64 dak. MS: m/z = 459 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 - 7.99 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 3.28 - 3.02 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 28.5 Hz, 1H), 6.32 - 6.21 (m, 1H), 6.10 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 11.6
- 15 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 134.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.02 (m, 2H), 2.84 (d, J = 51.4 Hz, 3H), 2.05 (s, 2H).

Örnek 90

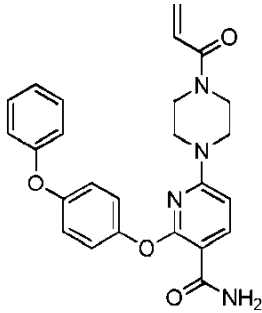


6-((1*S*,4*S*)-5-akriloil-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (23) (referans örnek)

6-((1*S*,4*S*)-5-akriloil-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid 49.5 mg (%51), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, (1*S*,4*S*)-*tert*-butil 2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.4, RT = 4.48 dak. MS: $m/z = 457 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 - 7.95 (m, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.81 - 6.18 (m, 2H), 6.12 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 9.9, 7.4$ Hz, 1H), 5.00 - 4.71 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 28.5$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 32.0$ Hz, 2H). Bazı pikler, solvent piki ile üst üstedir.

15

Örnek 91



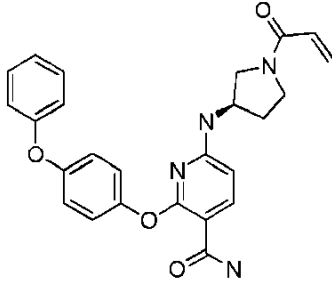
6-(4-(akriloilpiperazin-1-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (67) (referans örnek)

20

6-(4-akriloilpiperazin-1-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid 38.1 mg (%50), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, *tert*-butil piperazin-1-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.

HPLC: %95.8, RT= 4.54 dak. MS: $m/z = 445 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 - 7.91 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 14.1, 6.3$ Hz, 4H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J = 16.6, 10.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.12 (dt, $J = 16.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 10.4, 1.7$ Hz, 1H), 3.70 - 3.48 (m, 4H), 3.41 (d, $J = 13.8$ Hz, 4H).

Örnek 92

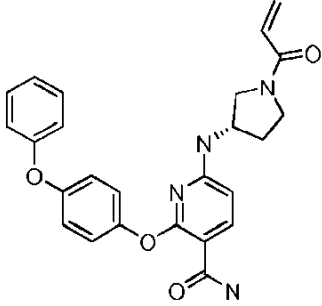


10

6-((R)-1-Akriloyl-pirolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (72) (referans örnek)

15 6-((R)-1-Akriloyl-pirolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid 22.8 mg (%7.9), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, (R)-*tert*-butil 3-aminopirolidin-1-karboksilat ve akrilik asitten yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.4, RT = 4.85 dak. MS: $m/z = 445 [M+H]^+$. 1H -NMR (DMSO-D6) δ 8.00 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.37-6.54 (ddd, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.14 (dd, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

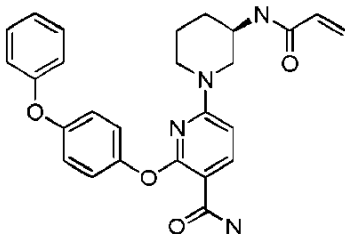
20

Örnek 93

5

**6-((S)-1-Akrioloil-pirolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
nikotinamid (106) (referans örnek)**

6-((S)-1-Akrioloil-pirolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
 10 nikotinamid 6.9 mg (%30), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol,
 (S)-*tert*-butil 3-aminopirolidin-1-karboksilat ve akrilik asitten yöntem
 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %90.7, RT = 4.85 dak. MS:
 m/z = 445 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.00 (d, 1H), 7.50 (d,
 1H), 7.44 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.57
 15 (ddd, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.14 (dd, 1H), 5.59 (m, 1H), 3.89 (s, 1H),
 3.51 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

Örnek 94

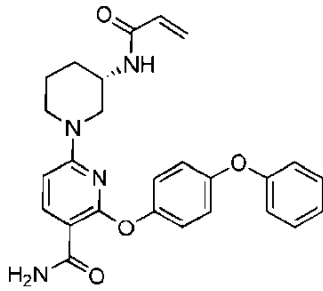
20

(R)-3-Akriloilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (91) (referans örnek)

(R)-3-Akriloilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
 5 [1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid 14.7 mg (%33), 2,6-dikloro
 nikotinamid, 4-fenoksifenol, (R)-tert-butil piperidin-3-ilkarbamat ve
 akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC:
 %94.0, RT = 4.90 dak. MS: m/z = 459 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-
 D6) δ 8.04 (dd, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.00
 10 (m, 4H), 6.73 (ddd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H),
 5.53 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.00 (t, 1H),
 2.78 (dd, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.46 (m, 2H).

Örnek 95

15



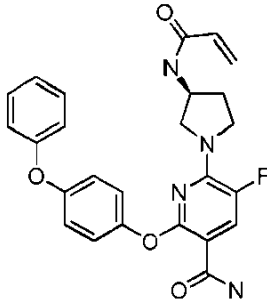
(S)-3-Akriloilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (94) (referans örnek)

20

(S)-3-Akriloilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
 [1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid 18.0 mg (%43), 2,6-dikloro
 nikotinamid, 4-fenoksifenol, (S)-tert-butil piperidin-3-ilkarbamat ve
 akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC:

%99.9, RT = 4.90 dak. MS: m/z = 459 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.04 (dd, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.00 (m, 4H), 6.73 (ddd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.00 (t, 1H),
5 2.78 (dd, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.46 (m, 2H).

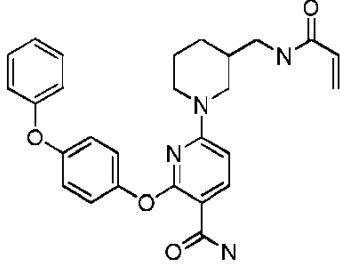
Örnek 96



10

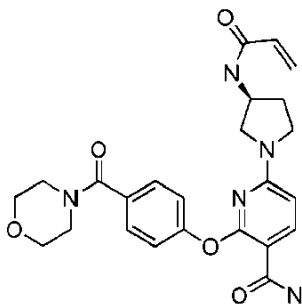
6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-5-floro-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (2) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-5-floro-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
15 nikotinamid 24.9 mg (%38), 2,6-dikloro-5-floronikotinamid, 4-fenoksifenol, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %92.0, RT = 4.55 dak. MS: m/z = 463 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.26 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 6.20 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.25 (m, 20 1H), 3.40 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

Örnek 97

- 5 **3-(Akriloilamino-metil)-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (100) (referans örnek)**

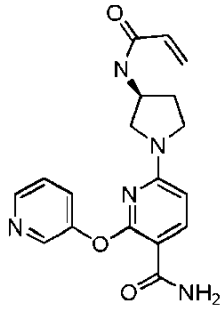
3-(Akriloilamino-metil)-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid 44.8 mg (%58), 2,6-dikloro
 10 nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butyl (piperidin-3-ilmetil)karbamat ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT = 4.84 dak. MS: m/z = 473 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.04 (d, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

Örnek 98

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenoksi]-nikotinamid (101) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(morfolin-4-karbonil)-
 5 fenoksi]-nikotinamid 32.8 mg (%44), 2,6-dikloro-5-floronikotinamid,
 4-(hidroksifenil)(morfolino)metanon, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit
tert-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile
 hazırlandı. HPLC: %99.8, RT = 3.21 dak. MS: m/z = 466 [M+H]⁺.
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.28 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.25
 10 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.18 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 4.38
 (s, 1H), 3.46-3.54 (m, 10H), 3.03 (s, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.77 (m, 1H).

Örnek 99



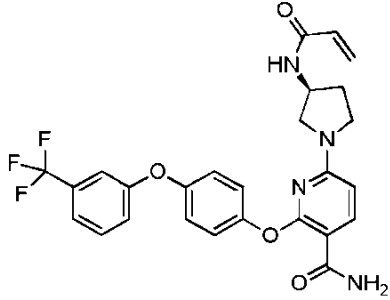
15

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(piridin-3-iloksi)-nikotinamid (92) (referans örnek)

20 6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(piridin-3-iloksi)-nikotinamid
 9.4 mg (%31), 2,6-dikloro nikotinamid, piridin-3-ol, (S)-Pirolidin-3-il-
 karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve
 2D ile hazırlandı. HPLC: %91.2, RT = 2.16 dak. MS: m/z = 354
 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 - 8.44 (m, 2H), 8.30

(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (ddd, $J = 8.4, 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 4.7$ Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 17.1, 9.8$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 17.1, 2.6$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 9.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 62.7$ Hz, 3H), 3.19
 5 - 3.00 (m, 1H), 2.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.83 (dt, $J = 12.7, 7.1$ Hz, 1H).

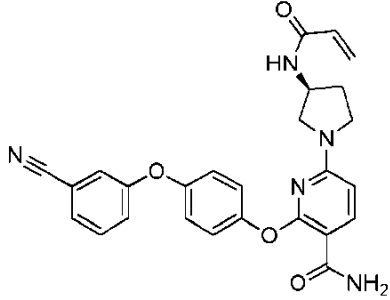
Örnek 100



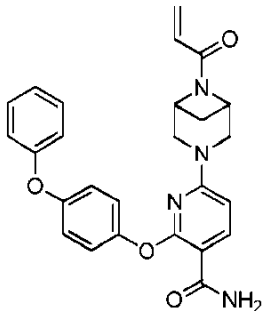
10

(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-2-(4-(3-(triflorometil)fenoksi)fenoksi)nikotinamid (82) (referans örnek)

15 6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(3-triflorometil-fenoksi)fenoksi]-nikotinamid (100.00 mg; %30.0), 2,6-dikloro nikotinamid, 3-triflorometil-fenoksi-fenol, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile
 20 400 MHz, DMSO-d₆: 8.33 (d, $J = 6.56$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.76$ Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.25-6.21 (m, 1H), 6.18-6.05 (m, 2H), 5.57 (dd, $J = 2.48, 9.82$ Hz, 1H), 4.35(bs, 1H), 3.48-0.00 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.82 (m, 1H).

Örnek 101**(S)-6-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-2-(4-(3-siyanofenoksi)fenoksi)****5 nikotinamid (79) (referans örnek)**

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(3-siyano-
fenoksi)fenoksi]-nikotinamid (50.00 mg; 0.10 mmol; %21.9), 2,6-
dikloro nikotinamid, 3-siyanofenoksi-fenol, (S)-Pirolidin-3-il-
10 karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve
2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %95.5 saflık. LC/MS $m/z = 470.2 [M + H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.33 (d, J = 6.72 Hz, 1H), 8.07
(d, J = 9.60 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.28-7.25
(m, 3H), 7.17-7.13 (m, 3H), 6.25-6.21 (m, 1H), 6.18-6.05 (m, 2H),
15 5.57 (dd, J = 2.52, 9.84 Hz, 1H), 4.35(bs, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.33-3.27
(m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.83 (m, 1H).

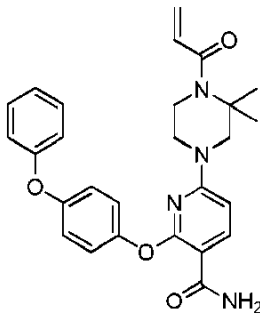
Örnek 102

6-(6-Akriloil-3,6-diaza-bisiklo[3.1.1]hept-3-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid formik asit (78) (referans örnek)

6-(6-Akriloil-3,6-diaza-bisiklo[3.1.1]hept-3-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
 5 nikotinamid formik asit 25.1 mg (%18), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butil 3,6-diazabisiklo[3.1.1]heptan-6-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. %99.9, RT = 4.34 dak. MS: $m/z = 458 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.41 (ddq, $J = 10.1, 5.6, 2.7$ Hz, 4H), 7.32 -
 10 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.04 (m, 3H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 6.53 - 6.26 (m, 2H), 6.08 (dd, $J = 16.9, 2.1$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.50 - 4.21 (m, 1H), 2.65 (dt, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). Bazı pikler, H₂O piki ile üst üstedir.

15

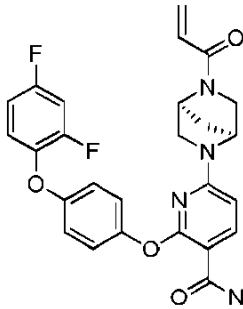
Örnek 103



20 **6-(4-Akriloil-3,3-dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (103) (referans örnek)**

6-(4-Akriloil-3,3-dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
 nikotinamid 26.1 mg (%47), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol,
 tert-butil 2,2-dimetilpiperazin-1-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem
 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.8, RT= 4.64 dak. MS:
 5 m/z = 473 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, *J* = 8.6
 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.04 (m, 3H),
 7.05 - 6.89 (m, 2H), 6.70 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.5
 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz,
 1H), 3.83 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H),
 10 1.27 (s, 6H).

Örnek 104

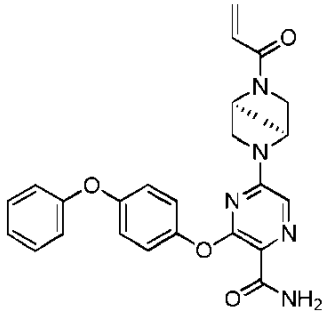


15 **6-((1S,4S)-5-Akriloil-2,5-diaza-bisiklo[2.2.1]hept-2-il)-2-[4-(2,4-
 difloro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (66) (referans örnek)**

6-((1S,4S)-5-Akriloil-2,5-diaza-bisiklo[2.2.1]hept-2-il)-2-[4-(2,4-
 difloro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid 31.8 mg (%47), 2,6-dikloro
 20 nikotinamid, 4-(2,4-diflorofenoksi)fenol, (1S,4S)-tert-butil 2,5-
 diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 4A,
 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 4.38 dak. MS: m/z =
 493 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz,
 1H), 7.49 (ddd, *J* = 11.5, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H),

7.24 (ddd, $J = 14.5, 7.1, 4.1$ Hz, 3H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.54 (m, 2H), 6.17 - 6.04 (m, 1H), 5.65 (ddd, $J = 9.7, 6.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 47.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 29.7$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 30.6$ Hz, 2H). Bazı pikler, solvent
5 pikleri ile üst üstedir.

Örnek 105



10

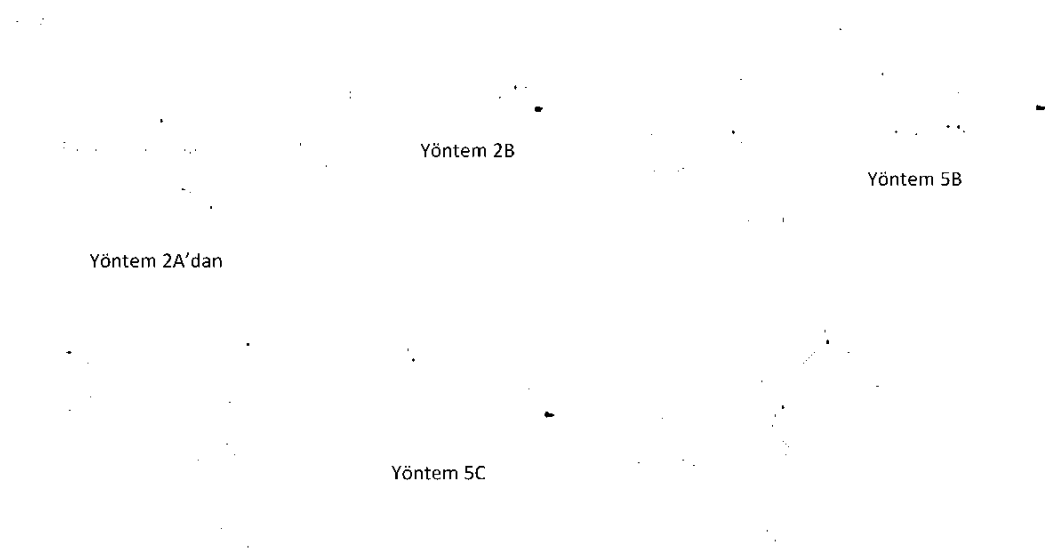
5-((1S,4S)-5-Akriloyl-2,5-diaza-bisiklo[2.2.1]hept-2-il)-3-(4-fenoksi-fenoksi)-pirazin-2-karboksilik asit amid (135) (referans örnek)

15 5-((1S,4S)-5-Akriloyl-2,5-diaza-bisiklo[2.2.1]hept-2-il)-3-(4-fenoksi-fenoksi)-pirazin-2-karboksilik asit amid 14.6 mg (%25), 3,5-dikloropirazin-2-karboksamid, (1S,4S)-tert-butil 2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat, 4-fenoksifenol ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT =
20 4.33 dak. MS: $m/z = 457$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.51-7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.07 (m, 3H), 7.03 (dt, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 2H), 6.53 (ddd, $J = 145.0, 16.7, 10.3$ Hz, 1H), 6.11 (ddd, $J = 16.7, 5.4, 2.4$ Hz,

1H), 5.80 - 5.58 (m, 1H), 4.83 (d, $J = 46.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.83 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 30.2$ Hz, 2H).

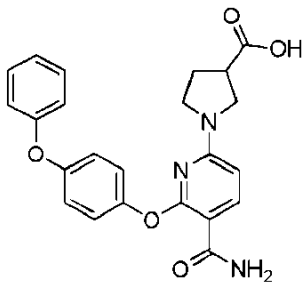
5 Örnek 106

Şema 5



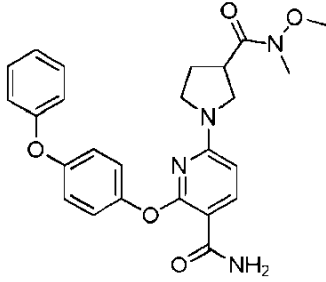
Şema 5'teki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:

10



1-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-2-il]-pirolidin-3-karboksilik asit

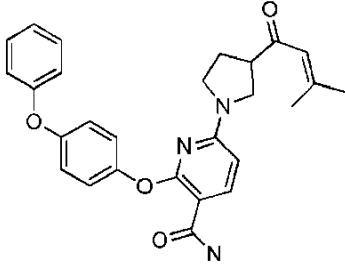
1-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi)-piridin-2-il]-pirolidin-3-karboksilik asit,
5 6-kloro-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid ve pirolidin-3-karboksilik asitten, yöntem 2A ve 2B ile hazırlandı. MS: $m/z = 420 [M+H]^+$.



10 **6-[3-(Metoksi-metil-karbamoil)-pirolidin-1-il]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (Yöntem 5B)**

N,N-dimetilformamid (3.00 ml) içinde 1-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-2-il]-pirolidin-3-karboksilik asit (203.50 mg; 0.49 mmol; 1.00 denk) ihtiva eden bir reaksiyon flakonuna, [Dimetilamino-
15 ([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloksi)-metilen]-dimetilamonyum; heksafloro fosfat (387.41 mg; 1.02 mmol; 2.10 denk) ve Etil-diizopropil-amin (0.30 ml; 1.70 mmol; 3.50 denk) ilave edildikten sonra *O,N*-Dimetil-hidroksilamin hidroklorür (66.26 mg; 0.68 mmol; 1.40 denk) eklendi. Reaksiyon, oda sıcaklığında bir gece süreyle
20 karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir daha saflaştırılmadan bir sonraki adıma taşındı.

MS: $m/z = 463 [M+H]^+$.



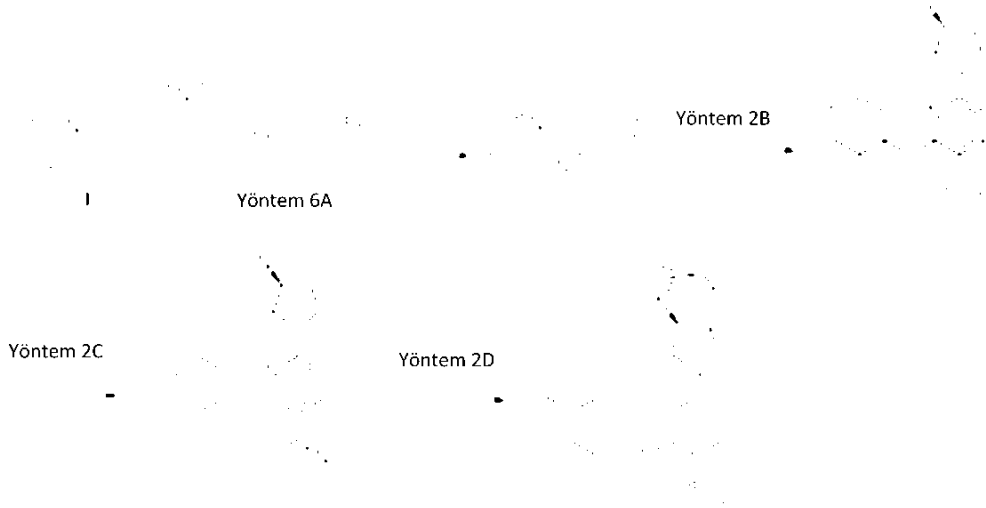
6-[3-(3-Metil-but-2-enoil)-pirolidin-1-il]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-

5 nikotinamid (93) (Yöntem 5C)

Tetrahidrofuran (7.00 ml; 86.31 mmol; 177.89 denk) içinde 6-[3-(Metoksi-metil-karbamoil)-pirolidin-1-il]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
 10 100mL'lik RBF'ye, THF içinde 0.5M 2-metilprop-1-en-1-il)magnezyum bromür (14.00 ml; 6.79 mmol; 14.00 denk) damla damla ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 15 dakika süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bazik ön HPLC (CH₃CN/H₂O) ile saflaştırıldı. Toplanan arzu edilen ürün içerikli
 15 fraksiyonla liyofilize edilerek başlıktaki ürün (ana, 5.9mg, %2.6), bir beyaz katı halinde elde edildi. HPLC: %100, RT= 5.21 dak. MS: m/z = 458 [M+H]⁺, RT=4.51 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 3H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.17
 20 (dq, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.04 - 1.83 (m, 4H), 1.65 (s, 1H). Bazı protonlar, solvent pikleri ile üst üste bindi.

Örnek 107

Şema 6

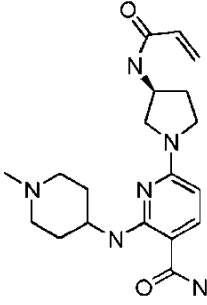


Şema 6'daki Reaksiyon Adımları ile İlişkili



6-kloro-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-nikotinamid (Yöntem 6A)

- 10 *N,N*-Dimetilasetamid (2.00 ml; 21.76 mmol; 20.79 denk) içinde 2,6-Dikloro-nikotinamid (200.00 mg; 1.05 mmol; 1.00 denk) ve 1-metil-piperidin-4-ilamin (179.34 µl; 1.26 mmol; 1.20 denk) ihtiva eden bir mikrodalga flakona, DIPEA (0.35 ml; 2.09 mmol; 2.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon, 85°C'de 3 saat süreyle karıştırıldıktan sonra
- 15 konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı. MS: $m/z = 269 [M+H]^+$.



6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-nikotinamid (62) (referans örnek)

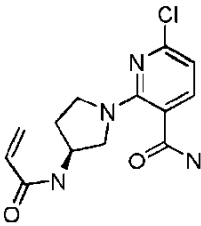
5

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-nikotinamid 17.9 mg (%34), 2,6-dikloro nikotinamid, 1-metilpiridin-4-amin, (R)-tert-butil piperidin-3-il-karbamat ve akrilik asitten, yöntem 6A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.6, RT = 2.29

10 dak. MS: m/z = 373 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.43 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.15 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.25 (m, 1H). Birkaç pik, H₂O piki ile üst üste bindi.

15

Örnek 108



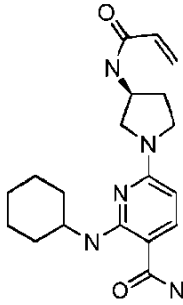
20

2-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-6-kloro-nikotinamid (163)**(referans örnek)**

2-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-6-kloro-nikotinamid 5.4mg
 5 (%3.8), 2,6-dikloro nikotinamid, (*R*)-*tert*-butil piperidin-3-il-karbamat
 ve akrilik asitten, yöntem 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %89.9,
 RT = 2.26 dak. MS: $m/z = 294 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-
 d6) δ 8.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H),
 7.43 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 17.1, 10.0$ Hz,
 10 1H), 6.11 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H),
 4.34 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.27 - 3.05 (m, 2H), 2.26 - 2.00 (m, 1H), 1.87
 (dq, $J = 13.0, 6.3$ Hz, 1H). İki ptoon, solvent piki ile üst üste biner.

Örnek 109

15

**6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-sikloheksilamino-nikotinamid (164) (referans örnek)**

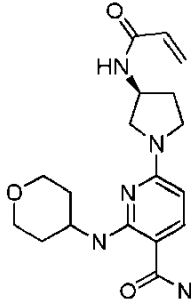
20

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-sikloheksilamino-nikotinamid
 16.6mg (%47), 2,6-dikloro nikotinamid, sikloheksanamin, (*R*)-*tert*-
 butil piperidin-3-il-karbamat ve akrilik asitten, yöntem 6A, 2B, 2C ve
 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.6, RT = 2.87 dak. MS: $m/z = 358$

[M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.11 (d, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.25 (m, 5H).

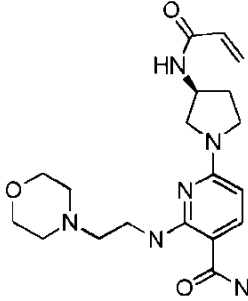
5

Örnek 110



10 6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-nikotinamid (165) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-
 nikotinamid 11.4mg (%9.4), 2,6-dikloro nikotinamid, tetrahidro-2H-
 15 piran-4-amin, (R)-tert-butil piperidin-3-il-karbamat ve akrilik asitten,
 yöntem 6A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.6, RT = 2.67
 dak. MS: m/z = 340 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37
 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.1, 10.0
 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.72 - 5.46 (m, 2H), 4.43 (h,
 20 J = 5.7 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.84 (dt, J = 11.5, 3.9 Hz, 2H),
 3.29 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.17 (dq, J = 13.9, 7.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.82
 (m, 3H), 1.41 (dtt, J = 13.9, 10.2, 3.8 Hz, 2H), 1.35 - 1.17 (m, 1H).

Örnek 111

5

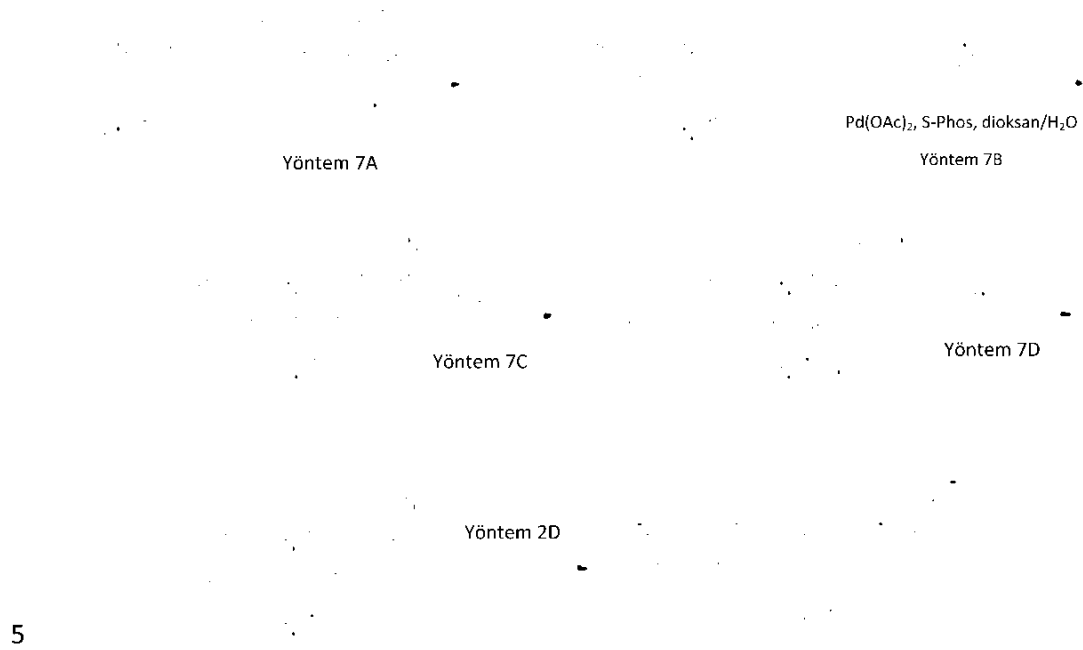
6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-nikotinamid (166) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-
 10 nikotinamid 15.3mg (%26), 2,6-dikloro nikotinamid, 2-
 morfolinoetanamin, (R)-tert-butil piperidin-3-il-karbamat ve akrilik
 asitten, yöntem 6A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT =
 2.38 dak. MS: m/z = 389 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 9.00 (m,
 1H), 8.41 (d, 1H), 7.74 d, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.10 (d,
 15 1H), 5.61 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.50-3.75 (m, 10H), 2.20 (m, 1H),
 1.92 (m, 1H). Bazı pikler, DMSO piki ile üst üste bindi.

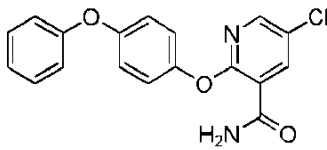
20

Örnek 112

Şema 7



Şema 7'deki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



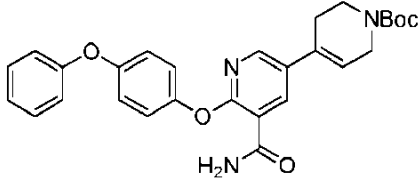
10

5-kloro-2-(4-fenoksi-fenoksi)nikotinamid (Yöntem 7A)

DMF (8.00 ml; 103.76 mmol; 97.72 denk) içinde 5-Bromo-2-kloro-nikotinamid (250.00 mg; 1.06 mmol; 1.00 denk) ve 4-Fenoksi-fenol (207.59 mg; 1.11 mmol; 1.05 denk) ihtiva eden bir mikrodalga flakona, sezyum karbonat (761.07 mg; 2.34 mmol; 2.20 denk) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı. MS: m/z = 341

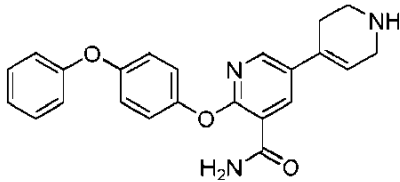
15

[M+H]⁺.



5 **5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit tert-butil ester (Yöntem 7B)**

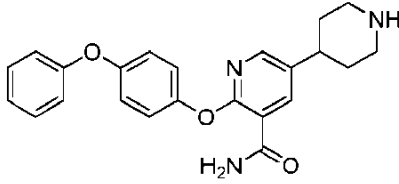
5-Kloro-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (100.00 mg; 0.29 mmol; 1.00 denk), paladyum(ii) asetat (6.59 mg; 0.03 mmol; 0.10 denk), 2-
 10 disikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenil (24.10 mg; 0.06 mmol; 0.20 denk), *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-boronik asit pinakol ester (108.89 mg; 0.35 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat (210.36 mg; 0.65 mmol; 2.20 denk) ihtiva eden bir mikrodalga falkona, dioksan (4.00 ml; 70.42 mmol; 239.95 denk) ve su (0.40 ml; 33.31 mmol; 113.49 denk) ilave edildi. Reaksiyon, 120°C'de 2 saat süreyle karıştırıldıktan sonra filtre edildi, konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı. MS: $m/z = 488$ [M+H]⁺.



20 **6-(4-fenoksifenoksi)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-b]piridin]-5-karboksamid (Yöntem 7C)**

Metanol (5.00 ml; 123.43 mmol; 425.63 denk) içinde 5-Karbamoil-6-

(4-fenoksi-fenoksi)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridini1-1'-karboksilik asit *tert*-butil ester (141.39 mg; 0.29 mmol; 1.00 denk) ihtiva eden 10mL'lik bir mikrodalga flakona, hidrojen klorür (1.00 ml; 2.90 mmol; 10.00 denk) ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve kurutuldu. MS: m/z = 388 [M+H]⁺.

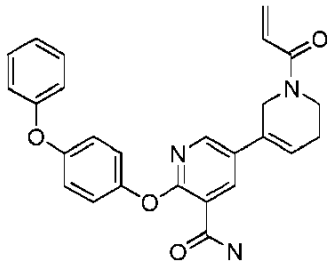


2-(3-fenoksifenoksi)-5-(piperidin-4-il)nikotinamid (Yöntem 7D)

10

Son adımdan gelen tortuyu ihtiva eden tabanı yuvarlak bir şişeye, metanol (10 mL) ilave edildi. Çözelti, bir H küp (50°C, Ful H₂, 1.6 ml/dak.) vasıtasıyla hidrojene edildi. Elde edilen ürün, konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı. MS: m/z = 390 [M+H]⁺. MS: m/z = 390[M+H]⁺.

15



1'-Akriloil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',5',6'-tetrahidro[3,3']

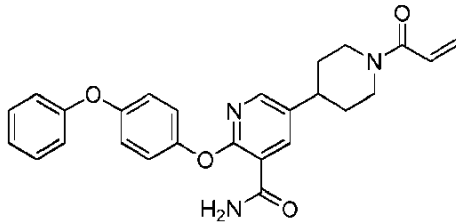
20

bipiridinil-5- karboksilik asit amid (123) (referans örnek)

1'-Akriloil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',5',6'-tetrahidro-[3,3']bipiridinil-

5-karboksilik asit amid 33.7mg (%49), 5-Bromo-2-kloro-nikotinamid, 4-Fenoksi-fenol, 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioksaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-piridin-1-karboksilik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 7A, 7B, 7C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.3, RT = 4.56 dak. MS: $m/z = 442 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 23.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 8.3$ Hz, 4H), 6.39 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 6.25 - 6.05 (m, 1H), 5.72 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.58 - 4.28 (m, 2H), 3.69 (dt, $J = 17.4, 5.8$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 22.0$ Hz, 2H).

Örnek 113



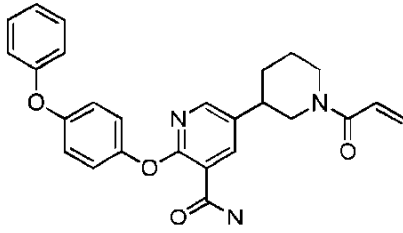
15 **1'-Akriloyl-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[3,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (127) (referans örnek)**

1'-Akriloyl-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[3,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 11.6mg (%15), 5-Bromo-2-kloro-nikotinamid, 4-Fenoksi-fenol, *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-boronik asit pinakol ester ve akrilik asitten, yöntem 7A, 7B, 7C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.0, RT = 4.34 dak. MS: $m/z = 444 [M+H]^+$. 1H -NMR (DMSO- D_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.0-7.24 (m, 7H), 6.81 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.70

(d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

Örnek 114

5

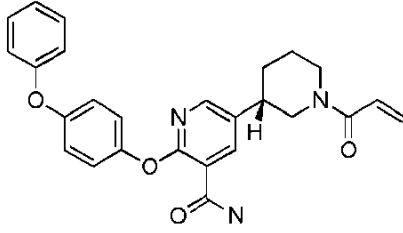


1'-Akriloyl-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-

heksahidro[3,3']bipiridinil-5- karboksilik asit amid (126) (referans

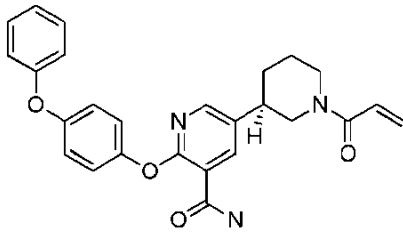
10 **örnek)**

1'-Akriloyl-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-
 [3,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 16.8 mg (%28), 5-Bromo-2-
 kloro-nikotinamid, 4-Fenoksi-fenol, 5-(4,4,5,5-Tetrametil-
 15 [1,3,2]dioksaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-piridin-1-karboksilik asit
tert-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 7A, 7B, 7C, 7D ve 2D ile
 hazırlandı. HPLC: %94.8, RT = 4.34 dak. MS: m/z = 444 [M+H]⁺.
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.25 (m, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.0-
 7.24 (m, 7H), 6.82 (dd, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.62 (d, 1H), 4.48 (m, 1H),
 20 4.08 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.75 (m, 2H),
 1.50 (m, 2H).

Örnek 115**(S)-5-(1-(akriloilpiperidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid****5 (125) (referans örnek)**

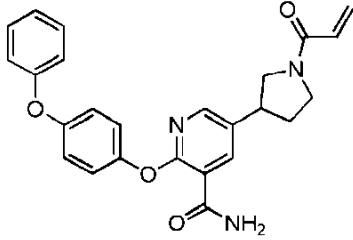
Başlıktaki bileşik, 1'-Akriloil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[3,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid karışımından, bir ChiralPak AS-H kolonu(20 x 250 mm) ve mobil faz olarak %28 Etanol + %0.5 CO₂ içinde DMEA kullanılarak Süperkritik Akışkan

10 Kromatografisi (SFC) yoluyla izole edildi.

Örnek 116**15 (R)-5-(1-(akriloilpiperidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid****(124) (referans örnek)**

Başlıktaki bileşik, 1'-Akriloil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[3,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid karışımından, bir

20 ChiralPak AS-H kolonu(20 x 250 mm) ve mobil faz olarak %28 Etanol + %0.5 CO₂ içinde DMEA kullanılarak Süperkritik Akışkan Kromatografisi (SFC) yoluyla izole edildi.

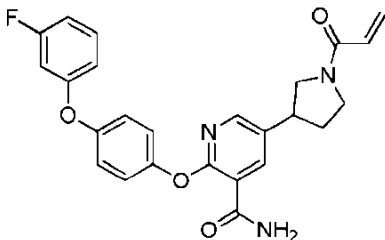
Örnek 117

5-(1-(akriloilpirolidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (128)
(referans örnek)

5

5-(1-Akriloil-pirolidin-3-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (0.10 g; 0.23 mmol; %46.0; beyaz katı), 5-Bromo-2-kloro-nikotinamid, 4-Fenoksi-fenol, tert-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirol-1-karboksilat ve akrilik asitten yöntem 7A, 7B, 7C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %96.6, RT = 4.34 dak. MS: m/z = 430.2 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) ? 8.15-8.14 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10-8.07 (dd, J = 2.5, 10.6 Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 4H), 6.60-6.56 (m, 1H), 6.17-6.12 (m, 1H), 5.69-5.64 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.65-3.64 (t, J = 3.6 Hz, 0.5H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 0.5H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H).

20

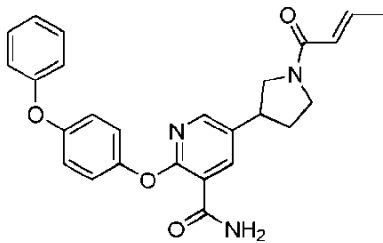
Örnek 118

5-(1-(akriloilpirolidin-3-il)-2-(4-(3-florofenoksi)fenoksi)nikotinamid (129) (referans örnek)

5-(1-Akriloil-pirolidin-3-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
 5 nikotinamid (100.00 mg; %42.1), 5-Bromo-2-kloro-nikotinamid, 4-
 Fenoksi-fenol, tert-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-
 il)-2,3-dihidro-1H-pirol-1-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 7A,
 7B, 7C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %95.6. MS: m/z = 448,2
 [M+H]⁺. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): ? 8.16-8.15 (t, J = 3.1 Hz,
 10 1H), 8.11-8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81-7.79 (d, J = 10.3 Hz, 2H),
 7.42-7.39 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23-7.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13-7.11
 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.98-6.95 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H),
 6.61-6.57 (m, 1H), 6.17-6.12 (m, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 3.94-3.89
 (m, 1H), 3.82-3.42 (m, 4H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H).

15

Örnek 119



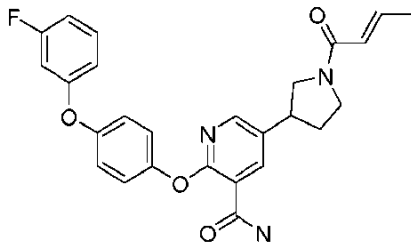
20 **(E)-5-(1-but-2-enoil)pirolidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (130) (referans örnek)**

DCM (4.00 ml; 20.00 V) içinde 2-(4-Fenoksi-fenoksi)-5-pirolidin-3-
 il-nikotinamid (200.00 mg; 0.46 mmol; 1.00 denk) (yöntem 7A, 7B,
 7C ve 7D'ye göre sentezlenmiş) içeren karıştırılmış bir çözeltiye, (E)-
 25 But-2-enoil klorür (57.72 mg; 0.55 mmol; 1.20 denk) damla damla

ilave edildikten sonra -10°C 'de 15 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra N,N-diizopropiletilamin (0.24 ml; 1.37 mmol; 3.00 denk) damla damla ilave edildi. Karışım daha sonra -10°C 'de 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, su (50 mL) ile söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabaka, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve sonra kuruyana kadar konsantre edildi. Daha sonra ham reaksiyon, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-[1-((E)-But-2-enoil)-pirolidin-3-il]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (100.00 mg; %46.6) elde edildi. HPLC-UV: %95 saflık. LC/MS $m/z = 444$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.15-8.13 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10-8.06 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 7.80-7.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.07-7.01 (m, 4H), 6.72-6.65 (m, 1H), 6.31-6.27 (m, 1H), 4.02-3.86 (m, 1H), 3.63-3.44 (m, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 3H).

Örnek 120

20

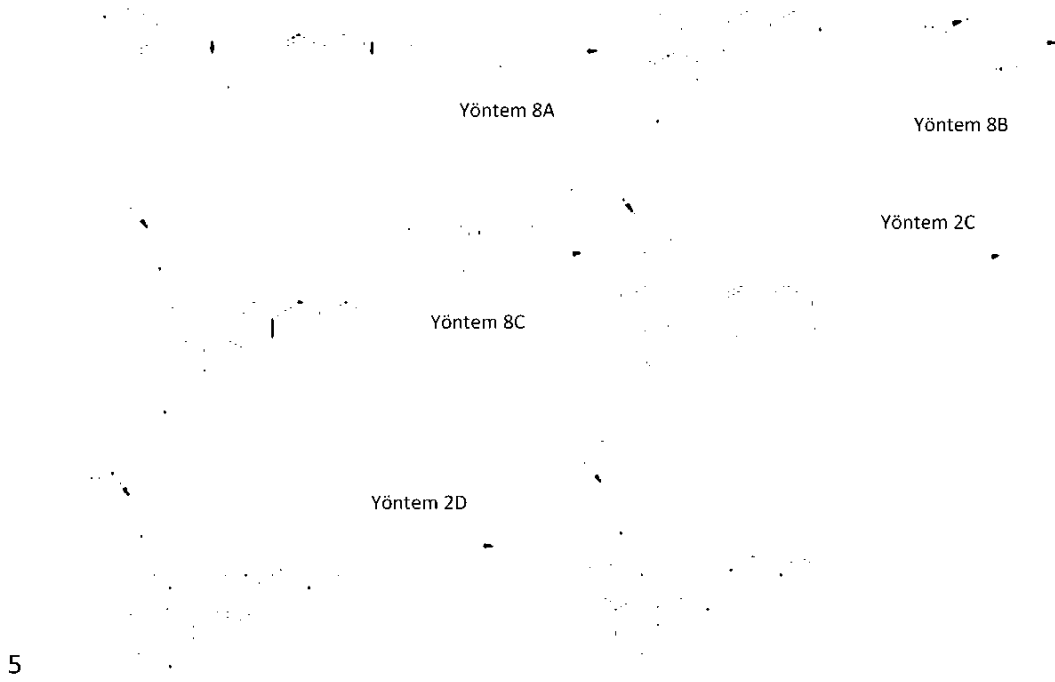


5-[1-((E)-But-2-enoil)-pirolidin-3-il]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (167) (referans örnek)

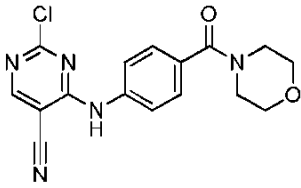
Kuru DCM (4.00 ml; 20.00 V) içinde 2-[4-(3-Floro-fenoksi)-fenoksi]-
 5 5-pirolidin-3-il-nikotinamid (200.00 mg; 0.51 mmol; 1.00 denk)
 (yöntem F, G, HA, HB'li yöntemlere göre sentezlenmiş) içeren
 karıştırılmış bir çözeltiye, (E)-But-2-enoil klorür (63.77 mg; 0.61
 mmol; 1.20 denk) damla damla ilave edildikten sonra -10°C'de 15
 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra N,N-diizopropiletilamin (0.27
 10 ml; 1.53 mmol; 3.00 denk) damla damla ilave edildi. Karışım daha
 sonra -10°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun TLC'ye
 göre tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, su (50 mL) ile
 söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik
 tabaka, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu
 15 ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak
 DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak kolon kromatografisiyle
 saflaştırıldı, böylelikle 5-[1-((E)-But-2-enoil)-pirolidin-3-il]-2-[4-(3-
 floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (50.00 mg; %20.6) elde edildi
 HPLC-UV: %95 saflık. LC/MS $m/z = 444 [M + H]^+$. ¹H NMR (400
 20 MHz, DMSO-d₆) 8.16-8.13 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 8.10-8.06 (dd, J
 = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.23-7.21
 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13-7.10 (dd, J = 8.9, 1.1 Hz, 2H), 6.97-6.96 (d, J
 = 2.2 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.31-6.27 (m,
 1H), 4.03-3.87 (m, 1H), 3.74-3.55 (m, 3H), 3.48-3.33 (m, 1H), 2.32-
 25 2.20 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 3H).

Örnek 121

Şema 8

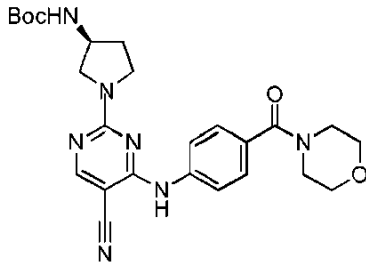


10 Şema 8'deki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



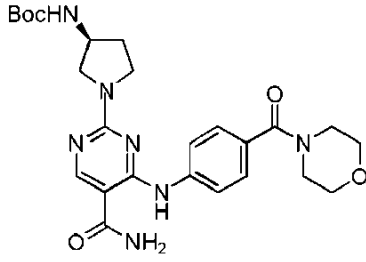
2-Kloro-4-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-pirimidin-5-karbonitril (Yöntem 8A)

0°C'de butan-1-ol (10.00 ml; 110.09 mmol; 76.62 denk) içinde 2,4-
 5 dikloro-pirimidin-5-karbonitril (250.00 mg; 1.44 mmol; 1.00 denk)
 ihtiva eden bir mikrodalga flakona, DIPEA (0.71 ml; 4.31 mmol; 3.00
 denk) ve (4-Amino-fenil)-morfolin-4-il-metanon (296.35 mg; 1.44
 mmol; 1.00 denk) ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 1 saat süreyle
 karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı.
 10 MS: m/z = 344 [M+H]⁺.



{(S)-1-[4-(4-tert-Butilkarbamoyl-fenilamino)-5-siyano-pirimidin-2-il]-pirolidin-3-il}-karbamik asit tert-butil ester (Yöntem 8B)

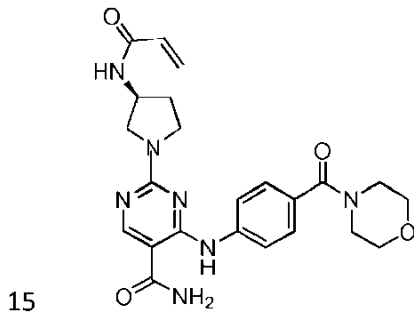
N,N-dimetil-asetamid (4.00 ml) içinde *N*-*tert*-butil-4-(2-kloro-5-
 siyano-pirimidin-4-ilamino)-benzamid (379.25 mg; 1.15 mmol; 1.00
 denk) ve (*S*)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester (214.19 mg;
 20 1.15 mmol; 1.00 denk) ihtiva eden bir mikrodalga flakona, DIPEA
 (0.57 ml; 3.45 mmol; 3.00 denk) ilave edildi. Karışım, oda
 sıcaklığında 0.5 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi,
 kurutuldu ve bir sonraki adıma taşındı. MS: m/z = 510 [M+H]⁺.



{{(S)-1-[4-(4-tert-Butilkarbamoil-fenilamino)-5-karbamoil-pirimidin-2-il]-pirolidin-3-il}-karbamik asit tert-butil ester

5 **(Yöntem 8C)**

{{(S)-1-[4-(4-tert-Butilkarbamoil-fenilamino)-5-siyano-pirimidin-2-il]-pirolidin-3-il}-karbamik asit *tert-butil* ester (551.51 mg; 1.15 mmol; 1.00 denk), 2.0M NaOH sulu (11.50 ml; 23.00 mmol; 20.00 denk) ve DMSO (5.70 ml) ihtiva eden 25mL'lik tabanı yuvarlak bir şişeye yavaş yavaş H₂O₂ (2.24 ml; 23.00 mmol; 20.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldıktan sonra filtre edildi. Sıvı, EtOAc (5 mL x 3) ile özümlendi. Birleşik organik tabakalar birleştirildi, konsantre edildi, kurutuldu ve bir sonraki adıma taşındı. MS: m/z = 528 [M+H]⁺.

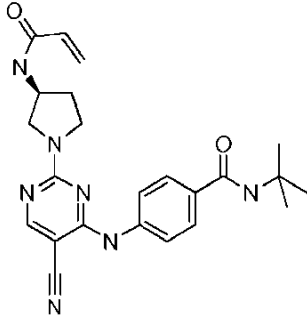


2-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-pirimidin-5-karboksilik asit amid (140) (referans örnek)

2-((*S*)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-4-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-pirimidin-5-karboksilik asit amid 13.7mg (%49), 2,4-dikloropirimidin-5-karbonitril, (4-aminofenil)(morfolino)metanon, (*S*)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 8A, 8B, 8C, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %91.6, RT = 2.22 dak. MS: $m/z = 466$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.0 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 6.25 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.51-3.75 (m, 12H), 2.24 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

10

Örnek 122



4-[2-((*S*)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-5-siyano-pirimidin-4-

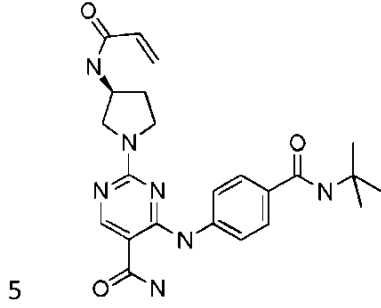
15 ilamino]-*N*-*tert*-butil-benzamid

4-[2-((*S*)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-5-siyano-pirimidin-4-ilamino]-*N*-*tert*-butil-benzamid 7.9 mg (%6.6), 2,4-dikloropirimidin-5-karbonitril, 4-amino-*N*-(*tert*-butil)benzamid, (*S*)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 8A, 8B, 8C, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %98.6, RT = 3.38 dak. MS: $m/z = 434$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 6.15 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.50

20

(s, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.31 (s, 9H). Dört proton, solvent piki ile üst üste bindi.

Örnek 123



(S)-2-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-4-((4-tert-butylkarbamoil)fenil)amino)pirimidin-5-karboksamid (139)

(referans örnek)

10 (S)-2-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-4-((4-tert-butylkarbamoil)fenil)amino)pirimidin-5-karboksamid 23.7mg (%45), 2,4-dikloropirimidin-5-karbonitril, 4-amino-N-(tert-butyl)benzamid, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit tert-butyl ester ve akrilik asitten, yöntem 8A, 8B, 8C, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.8, RT = 3.0
15 dak. MS: m/z = 452 [M+H]⁺. HPLC: %91.6, RT = 2.22 dak. MS: m/z = 466 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 12.01 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.50-7.75 (m, 5H), 6.15 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). Dört proton, solvent piki ile üst üste bindi.

20

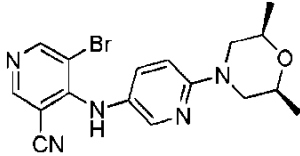
Örnek 124

Şema 9



Şema 9'daki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:

5

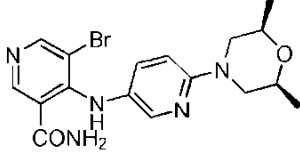
**5-Bromo-4-[(6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilaminol]-nikotinonitril (Yöntem 9A)**

10

DMF (1.00 ml; 38.91 mmol; 169.21 denk) içinde 5-Bromo-4-kloro-nikotinonitril (50.00 mg; 0.23 mmol; 1.00 denk) ve 6-*cis*-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamin (52.43 mg; 0.25 mmol; 1.10 denk) ihtiva eden 5mL'lik bir mikrodalga flakona, DIPEA (0.11 ml; 0.69 mmol; 3.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon, 85°C'de 16 saat süreyle

15

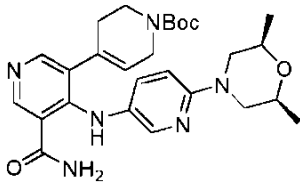
karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı.
MS: $m/z = 389 [M+H]^+$.



5

5-Bromo-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-nikotinamid (Yöntem 9B)

5-Bromo-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-
10 nikotinonitril (89.30 mg; 0.23 mmol; 1.00 denk), 2.0N NaOH sulu
(2.30 ml; 4.60 mmol; 20.00 denk) ve DMSO (0.50 ml) ihtiva eden
25mL'lik tabanı yuvarlak bir şişeye yavaş yavaş H_2O_2 (0.67 ml; 6.90
mmol; 30.00 denk) ilave edildi. 4 saat sonra reaksiyon tamamlandı.
Reaksiyon karışımı, EtOAc ile özümlendi (5mL x 3). Birleştirilen
15 organik tabakalar konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı. MS:
 $m/z = 406 [M+H]^+$.

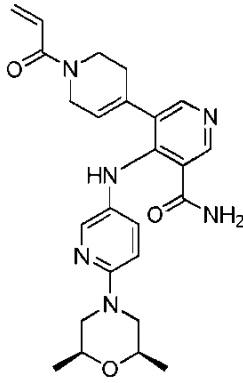


20 **5-Karbamoil-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit tert-butil ester (Yöntem (C))**

5-Bromo-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-
nikotinamid (93.44 mg; 0.23 mmol; 1.00 denk), *N*-Boc-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-boronik asit pinakol ester ve tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0) ihtiva eden bir mikrodalga flakona, dioksan (3.00 ml; 35.21 mmol; 153.08 denk) ve su (0.75 ml; 41.63 mmol; 181.01 denk) ilave edildi. Reaksiyon, 115°C'de 1 saat süreyle

5 karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı. MS: $m/z = 509 [M+H]^+$.



1'-Akriloil-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-

10 **1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (168)**
(referans örnek)

1'-Akriloik-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-
1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 12.8mg

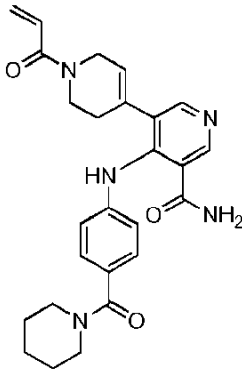
15 (%49), 5-bromo-4-kloro-nikotinonitril, 6-*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamin, *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-boronik asit pinakol ester ve akrilik asitten, yöntem 9A, 9B, 9C, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %86.5, RT = 1.80 dak. MS: $m/z = 463 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.87 - 6.62 (m, 2H), 6.16 - 6.00 (m, 1H), 5.75 - 5.55 (m, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.50 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H),

20

3.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 - 2.21 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

Örnek 125

5



1'-Akriloil-4-[4-(piperidin-1-karbonil)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro[3,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (169) (referans örnek)

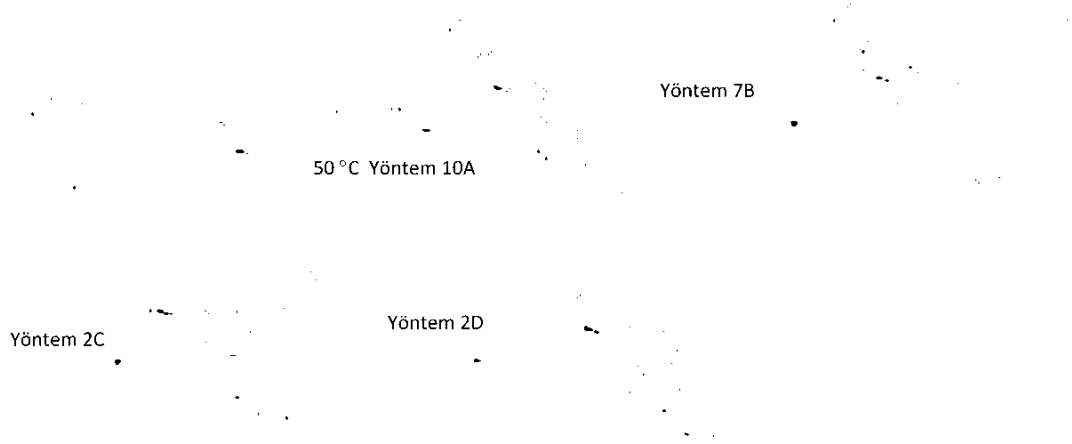
10

1'-Akriloil-4-[4-(piperidin-1-karbonil)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 15.3mg (%41), 5-Bromo-4-kloro-nikotinonitril, (4-aminofenil)(piperidin-1-il)metanon, tert-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 9A, 9B, 9C, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %92.8, RT = 2.35 dak. MS: $m/z = 460 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.79 - 6.55 (m, 1H), 6.04 (t, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.82 - 5.55 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 34.6$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.64 - 1.31 (m, 6H). Kalan protonlar, solvent pikleri ile üst üste biner.

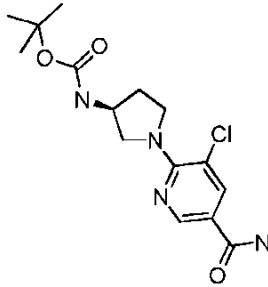
20

Örnek 126

Şema 10



5 Şema 10'daki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



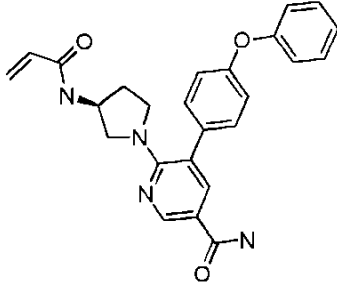
[(S)-1-(5-Karbamoil-3-kloro-piridin-2-il)-pirolidin-3-il]-karbamik asit *tert*-butil ester (Yöntem 10A)

10

5,6-Dikloro-nikotinamid (250.00 mg; 1.31 mmol; 1.00 denk) ve (*S*)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester (292.52 mg; 1.57 mmol; 1.20 denk) ihtiva eden bir mikrodalga flakona, DMF (5.00 ml; 64.85 mmol; 49.55 denk) ve DIPEA (0.43 ml; 2.62 mmol; 2.00 denk) ilave

15

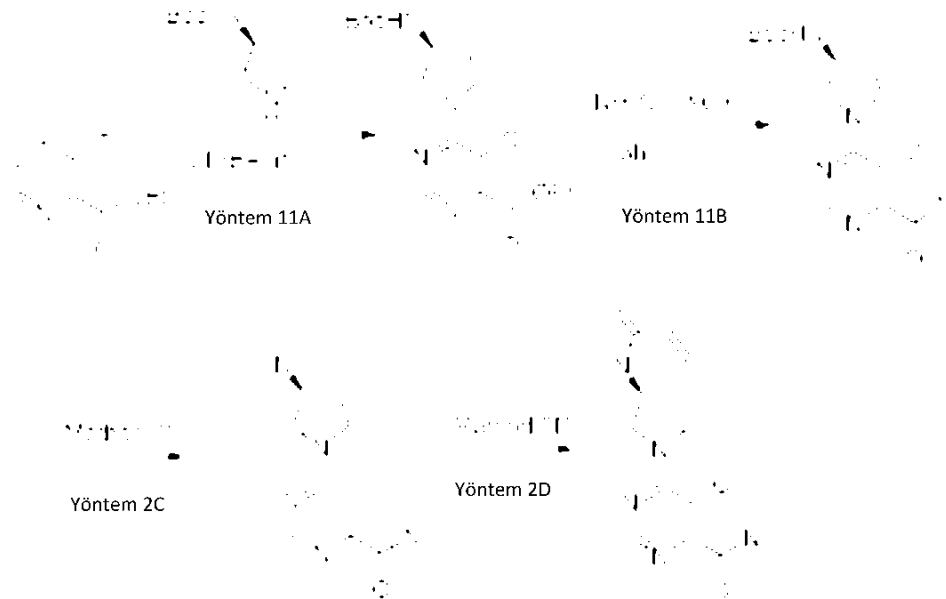
edildi. Reaksiyon, 50°C'de 2 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı. MS: $m/z = 341 [M+H]^+$.



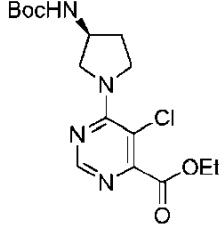
**6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-5-(4-fenoksi-fenil)-
nikotinamid (170) (referans örnek)**

- 5 6-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-5-(4-fenoksi-fenil)-nikotinamid
23.8 mg (%34), 5,6-Dikloro-nikotinamid, (S)-pirolidin-3-il-karbamik
asit *tert*-butil ester, 4-fenoksifenil boronik asit ve akrilik asitten,
yöntem 10A, 7B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %98.9, RT = 3.32
dak. MS: m/z = 429 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.54 (s, 1H),
10 8.29 (d,1H), 8.0 (s, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.19 (m, 1H), 7.06 (m, 4H),
6.20 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.35 (m, 3H),
3.01 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.79 (m, 1H).

Şema 11



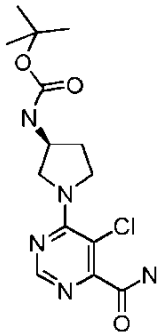
Şema 11'deki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



5

6-((S)-3-tert-Butoksikarbonilamino-pirolidin-1-il)-5-kloro-pirimidin-4-karboksilik asit etil ester (Yöntem 11A)

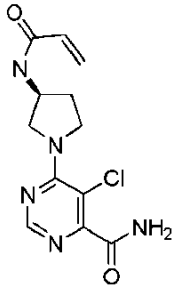
N,N-Dimetil-asetamid (1.00 ml; 32.64 mmol; 288.63 denk) içinde 5,6-
 10 Dikloro-pirimidin-4-karboksilik asit etil ester (25.00 mg; 0.11 mmol;
 1.00 denk) ve (*S*)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester (23.17
 mg; 0.12 mmol; 1.10 denk) ihtiva eden bir mikrodalga flakona,
 DIPEA (0.06 ml; 0.34 mmol; 3.00 denk) ilave edildi. Karışım, oda
 sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi
 15 ve bir sonraki adıma taşındı. MS: $m/z = 371$ $[M+H]^+$.



**[(S)-1-(6-Karbamoil-5-kloro-pirimidin-4-il)-pirolidin-3-il]-
 karbamik asit tert-butil ester (Yöntem 11B)**

20

6-((*S*)-3-*tert*-Butoksikarbonilamino-pirolidin-1-il)-5-kloro-pirimidin-4-karboksilik asit etil ester (41.94 mg; 1.00 denk) ihtiva eden bir mikrodalga flakona, amonyum hidroksit (1.50 ml) ilave edildi. Karışım, 90°C’de 16 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve bir sonraki adıma taşındı. MS: $m/z = 342 [M+H]^+$.

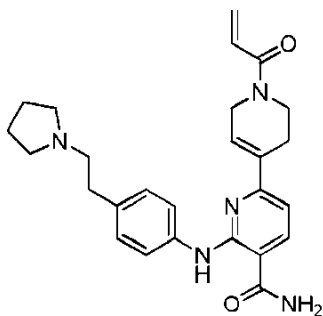


6-((*S*)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-5-kloro-pirimidin-4-karboksilik asit amid (172) (referans örnek)

6-((*S*)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-5-kloro-pirimidin-4-karboksilik asit amid 43.7 mg (%55), 5,6-Dikloro-pirimidin-4-karboksilik asit etil ester, (*S*)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester, amonyum hidroksit, akrilik asitten, yöntem 11A, 11B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.0, RT = 1.87 dak. MS: $m/z = 296 [M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ 8.41 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.90 (m, 1H).

tert-butil 5-karbamoil-6-((4-(2-(pirolidin-1-il)etil)fenil)amino)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-karboksilat Yöntem (12A)

6-Kloro-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid (150.00
 5 mg; 0.43 mmol; 1.00 denk), n-boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-boronik
 asit pinakol ester (161.40 mg; 0.52 mmol; 1.20 denk) ve sezyum
 karbonat (311.81 mg; 0.96 mmol; 2.20 denk) ihtiva eden bir
 mikrodalga flakona, dioksan (4.00 ml; 46.94 mmol; 107.92 denk) ve
 su (1.00 ml; 55.51 mmol; 127.61 denk) ilave edildi. Çözelti, 1 dakika
 10 süreyle N₂ ile temizlendikten sonra diklorometan ile kompleks [1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferrosen]dikloropaladyum(ii) (35.52 mg; 0.04
 mmol; 0.10 denk) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 140°C'de 1 saat
 süreyle karıştırıldıktan sonra filtre edildi, konsantre edildi ve 11g
 KPNH kolonu ile saflaştırıldı. Roplanan arzu edilen fraksiyonlar
 15 birleştirildi ve kurutularak arzu edilen ürün elde edildi. MS: m/z = 492
 [M+H]⁺.

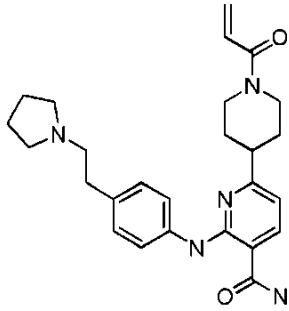


20 **1'-Akrioloil-6-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',6'-
 tetrahidro[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (17) (referans
 örnek)**

1'-Akriloil-6-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-
 [2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 16.0 mg (%34), 2,6-dikloro
 nikotinamid, tert-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-
 5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat, 4-(2-(pirolidin-1-il)etil)anilin ve
 5 akrilik asitten, yöntem 2A, 12A, 2C ve 2D (hidrojenasyon adımı,
 Yöntem 7D atlanır) ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 2.62 dak. MS:
 m/z = 446 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H),
 8.36 - 7.95 (m, 2H), 7.81 - 7.43 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15
 10 - 6.75 (m, 3H), 6.16 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.84 - 5.46 (m, 1H), 4.32 (d,
J = 41.2 Hz, 2H), 3.78 (dt, *J* = 12.6, 5.6 Hz, 2H), 3.07 - 2.55 (m, 11H),
 1.77 (s, 4H).

Örnek 128

15

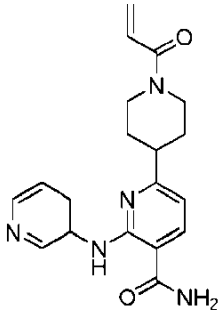


**1'-Akriloil-6-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-
 heksahidro[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (18) (referans
 20 örnek)**

1'-Akriloil-6-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-
 heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 18.3 mg (%48),
 2,6-dikloro nikotinamid, tert-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat, 4-(2-
 (pirolidin-1-il)etil)anilin ve akrilik asitten, yöntem 2A, 12A, 2C, 7D
 ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 2.39 dak. MS: m/z = 448
 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.32 - 7.95
 5 (m, 2H), 7.68 - 7.45 (m, 3H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 6.86 (dd, *J* = 16.7,
 10.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.5 Hz, 1H),
 5.68 (dd, *J* = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 151.8, 13.1 Hz, 2H),
 3.19 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.92 (tt, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.83 - 2.64
 10 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 1.93 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.68 (p, *J* =
 3.0 Hz, 6H).

Örnek 129



15

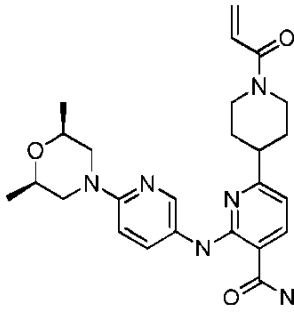
1'-Akriloyl-6-(piridin-3-ilamino)-1',2',3',4',5',6'-
heksahidro[2,4']bipiridinil-5- karboksilik asit amid (53) (referans
örnek)

1'-Akriloyl-6-(piridin-3-ilamino)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-
 20 [2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 43.8 mg (%49), 2,6-dikloro
 nikotinamid, piridin-3-amin, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
 dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat, 4- ve akrilik
 asitten, yöntem 2A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %92.3,

RT = 4.50 dak. MS: $m/z = 352 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-
 d6) δ 11.31 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.40 - 7.97 (m, 4H), 7.66
 (s, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 16.6, 9.5$ Hz, 2H), 6.12 (dd,
 5 $J = 16.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J =$
 13.1 Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H),
 2.96 (tt, $J = 11.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J =$
 13.0 Hz, 2H), 1.69 - 1.45 (m, 2H).

Örnek 130

10

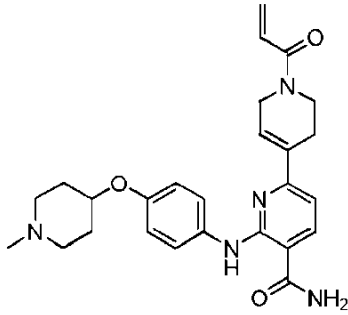


**1'-Akriloil-6-[6-(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il]-piridin-3-
 ilamino]-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik
 15 asit amid (32) (referans örnek)**

1'-Akriloil-6-[6-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-
 ilamino]-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit
 amid 13.8 mg (%38), 2,6-dikloro nikotinamid, tert-butil 4-(4,4,5,5-
 20 tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-
 karboksilat, 6-(*cis*-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-amin ve akrilik
 asitten, yöntem 2A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %97.7,
 RT= 2.77 dak. MS: $m/z = 465 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-
 d6) δ 10.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 - 8.00 (m, 2H), 8.05 - 7.82 (m,

1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 - 7.01 (m, 2H), 6.98 - 6.79 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 16.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 155.5, 13.3$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J = 12.9, 2.3$ Hz, 2H), 3.64 (ddt, $J = 12.3, 8.6, 6.0$ Hz, 2H), 3.29 - 3.08 (m, 1H), 2.89
 5 (ddt, $J = 11.8, 8.1, 3.6$ Hz, 1H), 2.85 - 2.66 (m, 1H), 2.40 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.70 - 1.44 (m, 2), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

Örnek 131



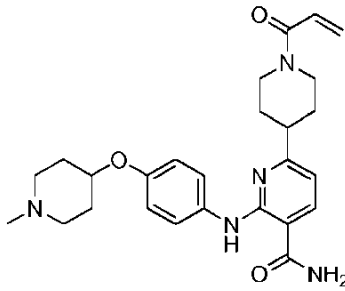
10

1'-Akriloil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (13) (referans örnek)

15 1'-Akriloil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 28 mg (%62), 2,6-dikloro nikotinamid, tert-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat, 4-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)anilin ve akrilik asitten, yöntem 2A, 12A, 2C
 20 ve 2D (hidrojenasyon adımı, Yöntem 7D atlanır) ile hazırlandı. HPLC: %89.6, RT= 2.86 dak. MS: $m/z = 462 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.43 - 8.00 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.11 - 6.64 (m, 5H), 6.15 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.86 - 5.59 (m,

1H), 4.51 (s, 1H), 4.41 - 4.14 (m, 2H), 3.76 (dt, $J = 11.9, 5.6$ Hz, 2H), 3.27 - 3.07 (m, 1H), 2.77 - 2.55 (m, 4H), 2.19 - 1.62 (m, 4H). Bazı pikler, solvent pikleri ile üst üstedir.

5 Örnek 132



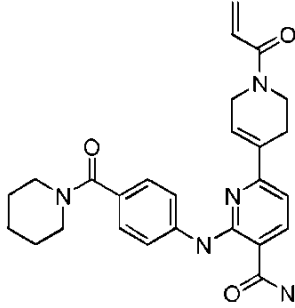
1'-Akriloyl-6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenilamino]-

10 1',2',3',4',5',6'-heksahidro[2,4']bipiridinil-5- karboksilik asit amid (10) (referans örnek)

1'-Akriloyl-6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenilamino]-

1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 32.1
15 mg (%52), 2,6-dikloro nikotinamid, tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametil-
1,3,2-dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat, 4-((1-
metilpiperidin-4-il)oksi)anilin ve akrilik asitten, yöntem 2A, 12A, 2C,
7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 2.18 dak. MS: $m/z = 465$
[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.25 - 7.92
20 (m, 2H), 7.75 - 7.38 (m, 3H), 7.03-6.76 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz,
1H), 6.11 (dd, $J = 16.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, 1H),
4.54 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.40 - 4.06 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 12.8$ Hz,
1H), 2.89 (tt, $J = 11.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.62 (s,
2H), 1.98 - 1.80 (m, 4H), 1.62 (dtd, $J = 12.8, 8.8, 3.7$ Hz, 4H).

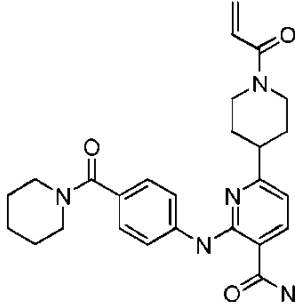
Örnek 133



- 5 **1'-Akriloyl-6-[4-(piperidin-1-karbonil)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (28)** (referans örnek)

1'-Akriloyl-6-[4-(2-piperidin-1-karbonil)-fenilamino]-1',2',3',6'-
 10 tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 35.1mg (%47), 2,6-dikloro nikotinamid, tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat, (4-aminofenil)(piperidin-1-il)metanon ve akrilik asitten, yöntem 2A, 12A, 2C ve 2D (hidrojenasyon adımı, Yöntem 7D atlanır) ile
 15 hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 3.84 dak. MS: m/z = 460 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.39 - 8.05 (m, 2H), 7.90 - 7.61 (m, 3H), 7.50 - 7.36 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.68 (m, 2H), 6.15 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.86 - 5.57 (m, 1H), 4.33 (d, J = 42.5 Hz, 2H), 3.78 (dt, J = 12.2, 6.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.39 (m, 4H),
 20 2.64 (d, J = 25.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.23 (m, 6H).

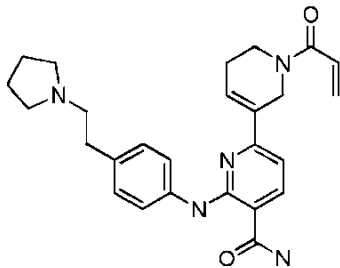
Örnek 134



- 5 **1'-Akriloil-6-[4-(piperidin-1-karbonil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-heksahidro[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (22)** (referans örnek)

1'-Akriloil-6-[4-(piperidin-1-karbonil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-
 10 heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 26.6 mg (%38),
 2,6-dikloro nikotinamid, tert-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
 dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat, (4-
 aminofenil)(piperidin-1-il)metanon ve akrilik asitten, yöntem 2A,
 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %96.5, RT = 3.40 dak. MS:
 15 m/z = 460 [M+H]⁺. Sadece sınırlı miktarda ürün elde edildiğinden
 hiçbir NMR verisi yoktur.

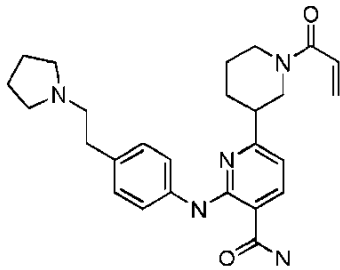
Örnek 135



1'-Akriloyl-6-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',5',6'-tetrahidro[2,3']bipiridinil-5- karboksilik asit amid (44) (referans örnek)

- 5 1'-Akriloyl-6-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',5',6'-tetrahidro-
[2,3']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 25.7 mg (%33), 2,6-dikloro
nikotinamid, 4-(2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, tert-butil 3-(4,4,5,5-
tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-
karboksilat, 4- ve akrilik asitten, yöntem 2A, 12A, 2C ve 2D
10 (hidrojenasyon adımı, Yöntem 7D atlanır) ile hazırlandı. HPLC:
%99.9, RT= 2.77 dak. MS: m/z = 446[M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz,
DMSO-d₆) δ 11.30 (d, *J* = 28.3 Hz, 1H), 8.50- 8.00 (m, 2H), 7.67 (dd,
J = 22.5, 7.5 Hz, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 2H), 7.03 - 6.77
(m, 2H), 6.16 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 19.9, 10.5 Hz, 1H),
15 4.75 - 4.33 (m, 2H), 3.71 (dt, *J* = 18.3, 5.7 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 8.4
Hz, 2H), 2.39 (d, *J* = 21.4 Hz, 2H), 1.91 (s, 4H).

Örnek 136

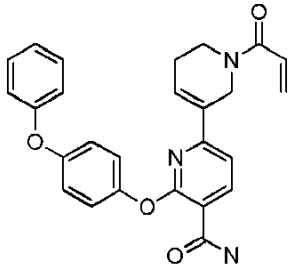


20

1'-Akriloyl-6-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-heksahidro[2,3']bipiridinil-5- karboksilik asit amid (42) (referans örnek)

1'-Akriloil-6-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-
 heksahidro-[2,3']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 21.4 mg (%46),
 2,6-dikloro nikotinamid, 4-(2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, tert-butil 3-
 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-
 5 karboksilat, 4- ve akrilik asitten, yöntem 2A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile
 hazırlandı. HPLC: %90.5, RT= 2.98 dak. MS: m/z = 448[M+H]⁺. ¹H
 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.01
 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.96-6.68
 (m, 2H), 6.11 (dd, *J* = 16.6, 9.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 18.5, 10.5 Hz,
 10 1H), 4.53 (dd, *J* = 65.5, 12.7 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 61.2, 13.6 Hz,
 1H), 3.21- 2.84 (m, 1H), 2.84-2.57 (m, 6H), 2.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H),
 1.80 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 14.0 Hz,
 1H).

15 Örnek 137



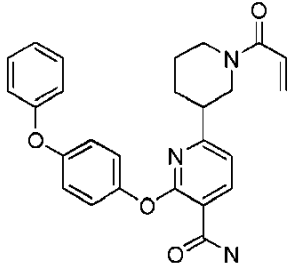
1'-Akriloil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',5',6'-
 20 **tetrahidro[2,3']bipiridinil-5- karboksilik asit amid (83) (referans**
örnek)

1'-Akriloil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-
 [2,3']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 19.4 mg (%37), 2,6-dikloro

nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat, 4- ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C ve 2D (hidrojenasyon adımı, Yöntem 7D atlanır) ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 4.45 dak. MS: m/z = 442[M+H]⁺.¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.58 - 7.22 (m, 5H), 7.22-6.98 (m, 5H), 6.95 - 6.37 (m, 2H), 6.10 (dd, *J* = 23.8, 16.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 30.9, 10.5 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.63 (dt, *J* = 12.7, 5.8 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H).

10

Örnek 138



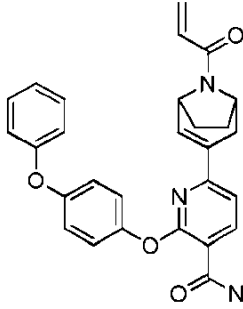
1'-Akriloil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-

15 heksahidro[2,3']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (87) (referans örnek)

1'-Akriloil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-
[2,3']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 28.2 mg (%47), 2,6-dikloro
20 nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
dioksaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat, 4- ve akrilik
asitten, yöntem 2A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %98.7,
RT= 4.49 dak. MS: m/z = 444 [M+H]⁺.¹H NMR (400 MHz, DMSO-
d₆) δ 8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 7.35 -

7.20 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 26.2, 8.3$ Hz, 3H), 7.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H),
 6.71 (ddd, $J = 71.8, 16.6, 10.5$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.61
 (dd, $J = 36.8, 10.7$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 53.4, 10.8$ Hz, 1H), 4.00 (d,
 $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.00 (dt, $J = 33.1, 12.4$ Hz, 1H), 2.65 (p, $J = 11.5$
 5 Hz, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.70 (dt, $J = 12.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.57 (s, 1H),
 1.40 (s, 1H).

Örnek 139



10

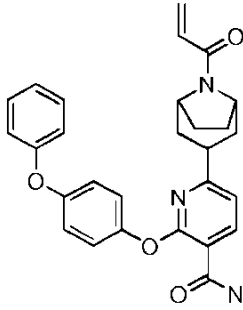
6-(8-Akrioloil-8-aza-bisiklo[3.2.1]okt-2-en-3-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (65) (referans örnek)

15 6-(8-Akrioloil-8-aza-bisiklo[3.2.1]okt-2-en-3-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
 nikotinamid 28.5 mg (%44), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol,
 tert-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-8-
 azabisiklo[3.2.1]okt-3-en-8-karboksilat, 4- ve akrilik asitten, yöntem
 1A, 12A, 2C ve 2D (hidrojenasyon adımı, Yöntem 7D atlanır) ile
 20 hazırlandı. HPLC: %94.2, RT = 4.50 dak. MS: $m/z = 470$ [M+H]⁺. ¹H
 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 2H), 7.75 (d,
 $J = 11.0$ Hz, 3H), 7.43 (td, $J = 7.9, 3.2$ Hz, 4H), 7.38 - 7.23 (m, 5H),
 7.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 7.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 6.88 (t, $J = 7.6$ Hz,
 2H), 6.73 (ddd, $J = 21.4, 16.8, 10.3$ Hz, 2H), 6.24 - 6.00 (m, 2H), 5.86

- 5.56 (m, 2H), 4.83 (dt, $J = 19.1, 5.4$ Hz, 2H), 4.71 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 - 2.60 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 1H), 1.88 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 1.75 - 1.49 (m, 1H). Bir proton, solvent piki ile üst üste biner.

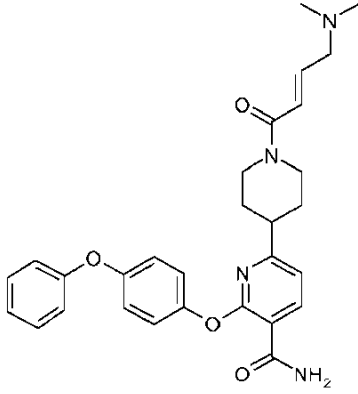
5

Örnek 140



10 6-(8-Akrioloil-8-aza-bisiklo[3.2.1]okt-3-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (71) (referans örnek)

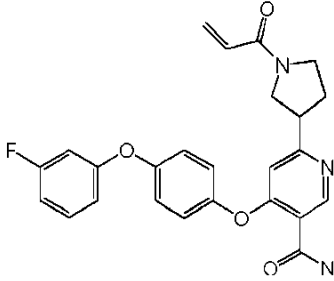
6-(8-Akrioloil-8-aza-bisiklo[3.2.1]okt-3-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
 nikotinamid 16.7 mg (%35), 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol,
 tert-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-8-
 azabisiklo[3.2.1]okt-3-en-8-karboksilat, 4- ve akrilik asitten, yöntem
 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %94.2, RT = 4.50 dak.
 MS: $m/z = 470$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J
 = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 3H),
 7.20 - 7.09 (m, 3H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 16.7, 10.4$ Hz,
 1H), 6.16 (dd, $J = 16.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 10.3, 2.5$ Hz, 1H),
 4.49 - 4.14 (m, 2H), 2.97 (tt, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.24 - 1.91 (m, 4H),
 1.68 (dt, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 1.54 (ddt, $J = 13.0, 9.2, 4.1$ Hz, 1H),
 1.39 - 1.17 (m, 2H).

Örnek 141

- 5 **1'-((E)-4-Dimetilamino-but-2-enoil)-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (76) (referans örnek)**

1'-((E)-4-Dimetilamino-but-2-enoil)-6-(4-fenoksi-fenoksi)-
 10 1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D kullanılarak yukarıda tarif edilene benzer şekilde yapıldı, böylelikle 6-(4-Fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid ve (E)-4-Dimetilamino-but-2-enoik asit 21 mg (%29) elde edildi. HPLC: %94,
 15 RT= 3.40 dak. MS: m/z = 501 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 - 8.07 (m, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.26-6.94 (m, 5H), 6.61-6.52 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18-2.97 (s, 7H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.91 - 2.58 (m, 3H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 2H).

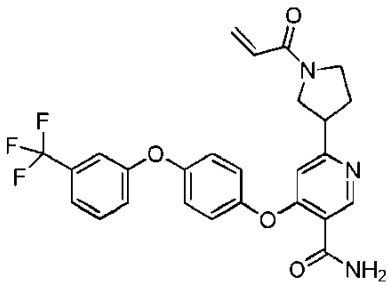
Örnek 142



5 **6-1-(Akriloil-pirolidin-3-il-4-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (120) (referans örnek)**

6-(1-Akriloil-pirolidin-3-il)-4-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
 nikotinamid (50.00 mg; 0.11 mmol; %22.1), 4,6-dikloro nikotinamid
 10 (bu izomer, 2,4 izomerine benzer şekilde reaksiyona girer),4-(p-
 tolioksi)fenol, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve
 akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-
 UV: %99.6 saflık. LC/MS m/z = 448.0 [M + H]⁺. ¹HNMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) : 8.69 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 1H), 7.29-
 15 7.27 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.99-6.87 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 12.92
 Hz, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.13-6.08 (m, 1H), 5.66-5.60 (m, 1H),
 3.92-3.32 (m, 5H), 2.23-1.93 (m, 2H).

Örnek 143



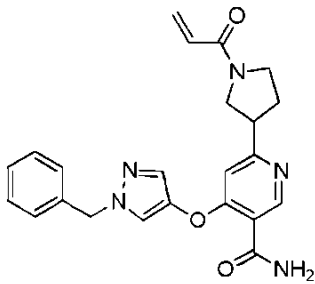
20

6-(1-akriloilpirolidin-3-il)-4-(4-(3-(triflorometil)fenoksi)fenoksi)nikotinamid (121) (referans örnek)

6-(1-Akriloil-pirolidin-3-il)-4-[4-(3-triflorometil-fenoksi)-fenoksi]-
 5 nikotinamid (50.00 mg; %22.3), 4,6-dikloro nikotinamid (bu izomer,
 2,4 izomerine benzer şekilde reaksiyona girer),4-(3-
 triflorometilfenoksioksi)fenol, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-
butil ester ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile
 hazırlandı. HPLC-UV: %99.6 saflık. LC/MS $m/z = 498.0 [M + H]^+$.
 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.70 (d, $J = 1.44$ Hz, 1H), 7.76-7.74
 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H),
 7.24-7.21 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 12.52$ Hz, 1H), 6.60-6.52 (m, 1H),
 6.13-6.08 (m, 1H), 5.66-5.63 (m, 1H), 3.92-3.32 (m, 5H), 2.23-1.93
 (m, 2H).

15

Örnek 144



20 **6-(1-akriloilpirolidin-3-il)-4-((1-benzil-1H-pirazol-4-il)oksi)nikotinamid (122) (referans örnek)**

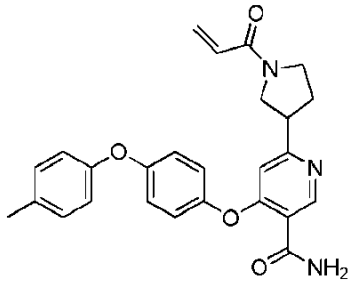
6-(1-Akriloil-pirolidin-3-il)-4-(1-benzil-1H-pirazol-4-iloksi)-
 nikotinamid (100.00 mg; 0.20; %43.5), 4,6-dikloro nikotinamid (bu

izomer, 2,4 izomerine benzer şekilde reaksiyona girer),4-(3-triflorometilfenoksi)fenol, (*S*)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile

- 5 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.64 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.08 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 4H), 6.81 (d, *J* = 10.08 Hz, 1H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.15-6.09 (m, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 5.67-5.61 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.46-3.32 (m, 1H), 2.22-1.90 (m, 2H).

10

Örnek 145



- 15 **6-(1-(akriloilpirolidin-3-il)-4-(4-(p-toliloksi)fenoksi)nikotinamid (110) (referans örnek)**

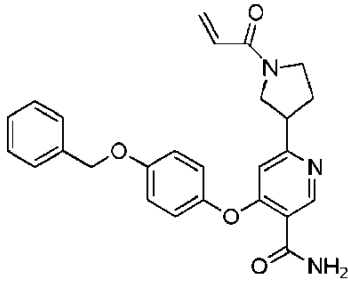
6-(1-Akriloil-pirolidin-3-il)-4-(4-p-toliloksi-fenoksi)-nikotinamid

(50.00 mg; %44.5), 4,6-dikloro nikotinamid (bu izomer, 2,4 izomerine

- 20 benzer şekilde reaksiyona girer),4-(p-toliloksi)fenol, (*S*)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %99.7 saflık. LC/MS *m/z* = 444.5 [M + H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.69 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 4H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H),

6.65-6.58 (m, 1H), 6.57-6.51 (m, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 5.66-5.60 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-1.95 (m, 2H).

5 **Örnek 146**



6-(1-akriloilpirolidin-3-il)-4-(4-(benziloksi)fenoksi)nikotinamid

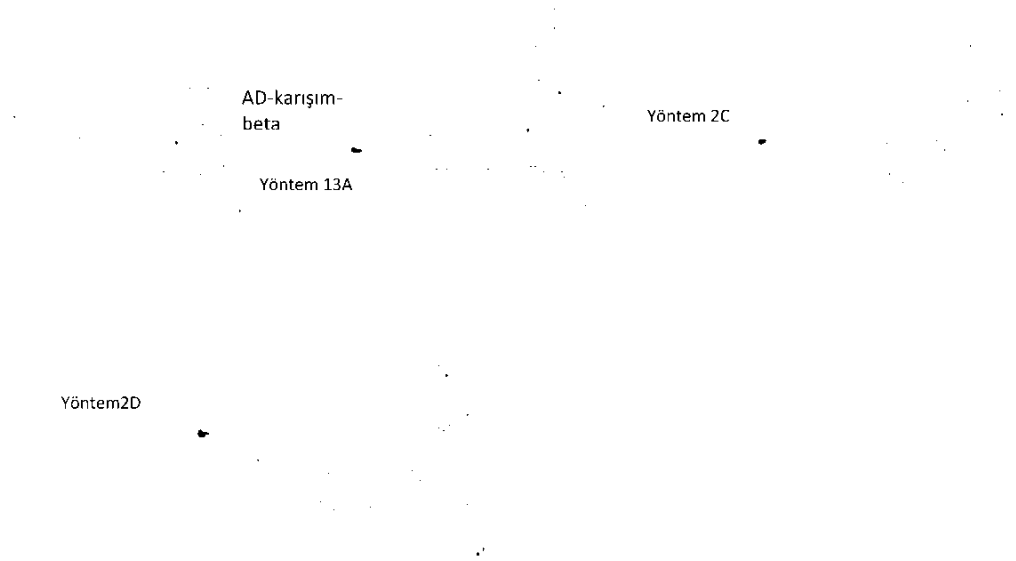
10 **(111) (referans örnek)**

6-(1-Akriloil-pirolidin-3-il)-4-(4-benziloksi-fenoksi)-nikotinamid (50.00 mg; 0.11 mmol; %29.6; uçuk sarı katı; Saflaştırılmış Ürün), 4,6-dikloro nikotinamid (bu izomer, 2,4 izomerine benzer şekilde reaksiyona girer), 4-benziloksi-fenol, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert-butil* ester ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %99.6 saflık. LC/MS $m/z = 444.2 [M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.68 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.56-6.50 (m, 2H), 6.13-6.07 (m, 1H), 5.66-5.60 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.46-3.48 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 2H).

Örnek 147

Şema 13

5



Sema 13 ile İlişkili Yöntemler:



tert-butil (4-(5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-2-il)-3,4-dihidroksiperidin-1-karboksilat (Yöntem 13A)

10

t-BuOH (40 mL) ve su (40 mL) içinde tert-butil 5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-karboksilat

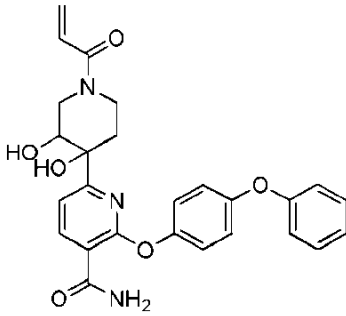
(Yöntem 1A ve 12A'ya göre sentezlenmiştir) (1.8 g, 3.7 mmol, 1 denk), KOsO₄ (300 mg), metanesülfimid (0.8 g), K₃Fe(CN)₆ ve K₂CO₃

15

(1:1) (20 g) içeren karışım, 50°C'de 48 saat süreyle karıştırıldı. Su

(500 mL) ilave edildi ve EA (100 mL*3) ile özümlendi. Organik tabaka kurutuldu ve konsantre edilerek ham katı elde edildi; bu, TBME içinde yeniden kristalleştirilerek saflaştırıldı. LC/MS $m/z = 522.2 [M + H]^+$.

5

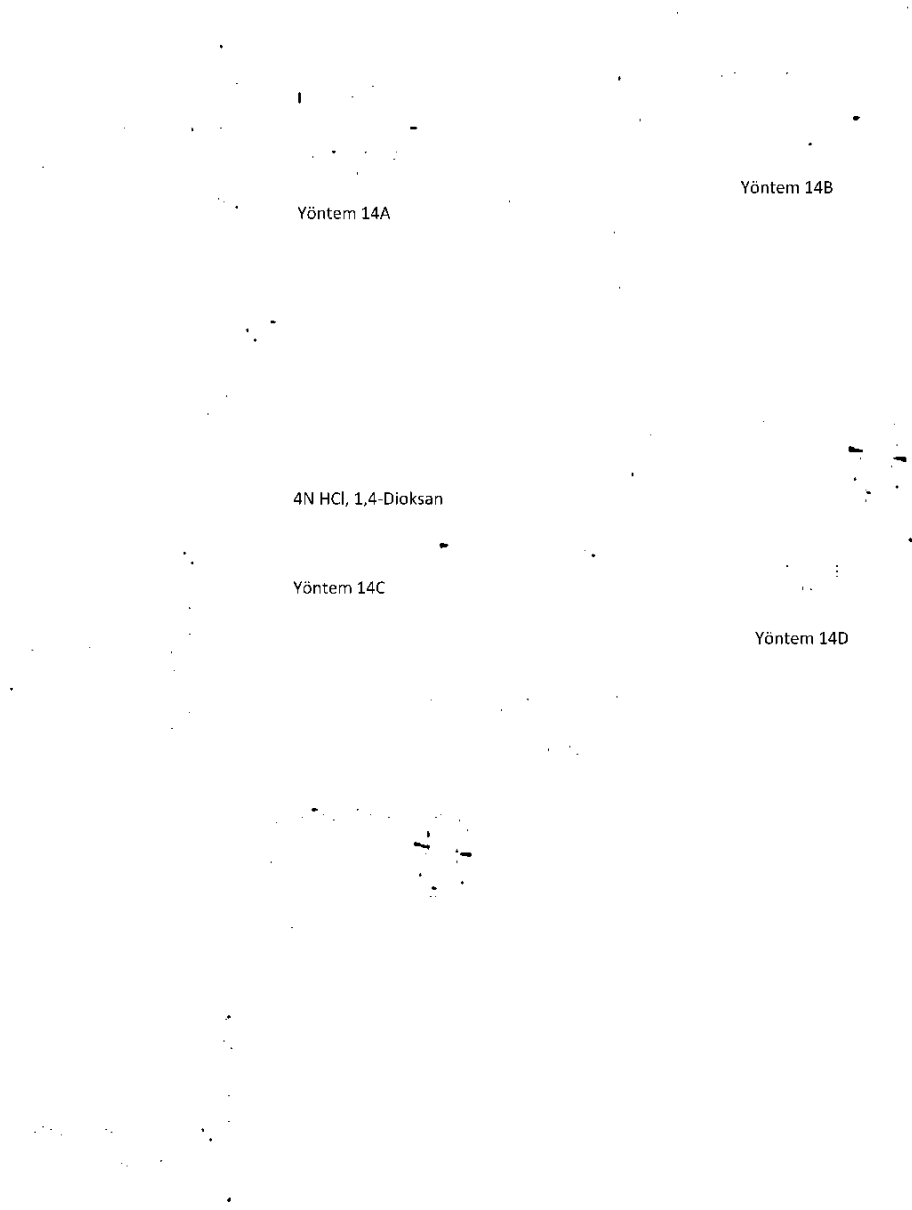


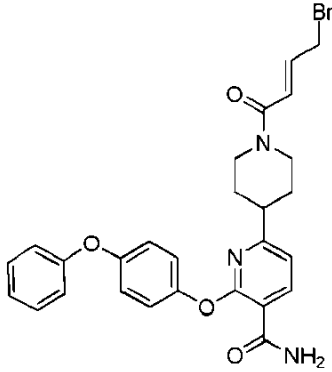
1'-Akriloil-3',4'-dihidroksi-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (77) (referans örnek)

10

1'-Akriloil-3',4'-dihidroksi-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid 53.9 mg (%56), tert-butil 4-(5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-2-il)-3,4-dihidroksipiperidin-1-karboksilattan, yöntem 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.3, RT= 3.66 dak. MS: $m/z = 476 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 3H), 7.29 - 7.08 (m, 3H), 7.08 - 6.94 (m, 4H), 6.74 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.05 (dt, $J = 17.0, 3.4$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.41 - 4.01 (m, 1H), 3.77 (dd, $J = 21.0, 13.0$ Hz, 1H), 3.56 (dq, $J = 10.7, 5.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.28 - 3.09 (m, 1H), 2.83 (dt, $J = 64.4, 12.0$ Hz, 1H), 1.78 - 1.57 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H).

20

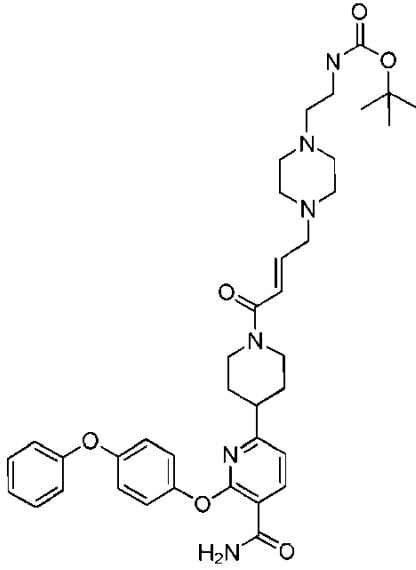
Örnek 148**Şema 14**



(E)-6-(1-(4-bromobut-2-enoyl)peridin-4-yl)-2-(4-

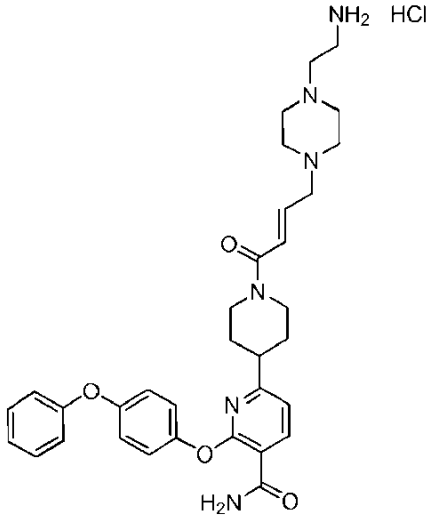
fenoksifenoksi)nikotinamid (Yöntem 14A)

6-(4-Fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-
 karboksilik asit amid (289.00 mg; 0.74 mmol; 1.00 denk), o-(7-
 azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametilürinyum heksafloro-fosfat
 10 (310.38 mg; 0.82 mmol; 1.10 dnk), (E)-4-Bromo-but-2-enoik asit
 (134.67 mg; 0.82 mmol; 1.10 denk) ve Trietilaminin (0.31 ml; 2.23
 mmol; 3.00 denk) hepsi, DMF (5 ml) içinde birleştirildi. Reaksiyon,
 oda sıcaklığında bir gece süreyle karıştırıldıktan sonra bütün solvent
 çıkarıldı. Ham 6-(4-Fenoksi-fenoksi)-1'-[(E)-4-([1,2,3]triazolo[4,5-
 15 b]piridin-3-iloksi)-but-2-enoyl]-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-
 [2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid, herhangi bir saflaştırma
 yapılmadan bir sonraki reaksiyona taşındı.
 MS: m/z = 537.3/592.1 [M+H]⁺.



(E)-tert-butyl (2-(4-(4-(4-(5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-2-il)piperidin-1-il)-4-oksobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)karbamat (Yöntem 14B)

Ham 6-(4-Fenoksi-fenoksi)-1'-[(E)-4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-
 iloksi)-but-2-enoil]-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-
 karboksilik asit amid, DMF (5 mL) içerisinde DIEA (0.366 ml, 2.23
 10 mmol) ile birlikte tert-butyl (2-(piperazin-1-il)etil)karbamat (398.11
 mg, 0.742 mmol, 1 denk) ile birleştirildi. Reaksiyon, 5 saat süreyle
 80°C'ye ısıtıldı. Daha sonra ısıtma çıkarıldı ve solvent, indirgenmiş
 basınç altında çıkarıldı. Reaksiyon daha sonra %0-20'lik MeOH/DCM
 gradyanı kullanılarak flaş kolon kromatografisiyle saflaştırıldı,
 15 böylelikle (E)-tert-butyl (2-(4-(4-(4-(5-karbamoil-6-(4-
 fenoksifenoksi)piridin-2-il)piperidin-1-il)-4-oksobut-2-en-1-
 il)piperazin-1-il)etil)karbamat (33.2 mg, %22), bir kahverengi katı
 halinde elde edildi. MS: m/z = 685,2 [M+H]⁺.



1'-{(E)-4-[4-(2-Amino-etil)-piperazin-1-il]-but-2-enoil}-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-

5-karboksilik asit amid hidroklorür (Yöntem 14C)

- [2-(4-{{(E)-4-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il]-4-okso-but-2-enil}}-piperazin-1-il)-etil]-
- karbamik asit tert-butil ester (31.00 mg; 0.05 mmol; 1.00 denk),
- 10 MeOH (1 ml) ile birlikte 4 N 1,4 dioksan (5 ml) ile birleştirildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 1.5 saat süreyle karıştırıldıktan sonra vakum altında 1 saat süreyle kurutularak 1'-{{(E)-4-[4-(2-Amino-etil)-piperazin-1-il]-but-2-enoil}}-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid hidroklorür elde
- 15 edildi ve bu, saflaştırılmadan kullanıldı. MS: m/z = 585,1 [M+H]⁺.



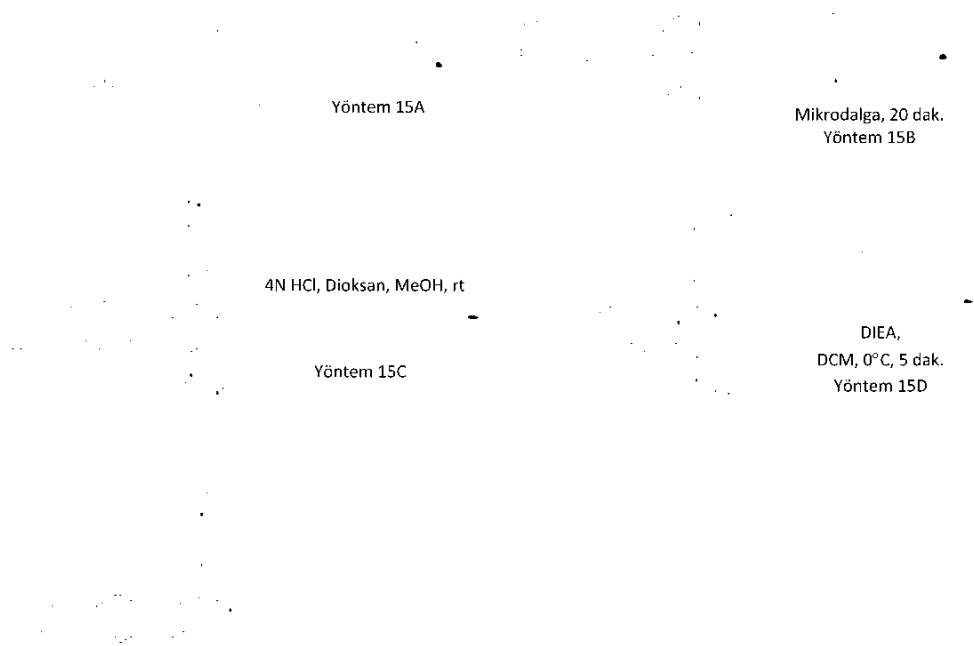
6-(1-((E)-4-(4-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oksoheksahidro-1H-tiyeno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamido)etil)piperazin-1-il)but-2-enoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (Yöntem 14D) (86)

1'-{(E)-4-[4-(2-Amino-etil)-piperazin-1-il]-but-2-enoil}-6-(4-fenoksi-
fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit
10 amid hidroklorür (11.00 mg; 0.02 mmol; 1.00 denk), DCM (23.40
mmol; 1468.27 denk; 1987.50 mg; 1.50 ml) içinde 5-((3aR,6S,6aS)-2-
Okso-heksahidro-tiyeno[3,4-d]imidazol-6-il)-pentanoik asit (4.48 mg;
0.02 mmol; 1.15 denk), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid
(0.02 mmol; 1.50 denk; 3.71 mg; 0.00 ml) ve trietilamin (0.01 ml;
15 0.08 mmol; 5.00 denk) ile birleştirildi. Reaksiyon, 2 gün boyunca oda
sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon daha sonra DCM (4 ml) ile
seyreltildi ve H₂O (3x 4 ml) ile özümlendi. Organikler konsantre
edildi ve ham reaksiyon, %25-95'lik bir CH₃CN/H₂O gradyanı (%0.1
Formik Asit) kullanılarak ters fazlı kromatografiyle saflaştırıldı,
20 böylelikle 1'-[4-(4-{2-[5-((3aR,6S,6aS)-2-Okso-heksahidro-

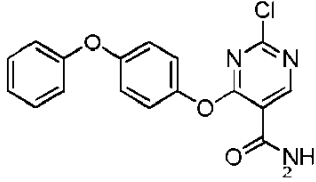
tiyeno[3,4-d]imidazol-6-il)-pentanoilamino]-etil}-piperazin-1-il)-but-2-enoil]-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (2.50 mg; %17), bir beyaz katı halinde elde edildi. HPLC: %90, RT= 3.11 dak. MS: m/z = 812 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 2H), 7.19-6.99 (m, 5H), 6.78 (dd, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.82-5.65 (m, 2H), 4.92-4.84 (s, 2H), 4.34-4.27 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.52 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.07 (m, 2H), 3.05 - 2.78 (m, 15H), 2.24 (dd, *J* = 13.3, 7.0 Hz, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.34 (m, 4H).

Örnek 149

Şema 15



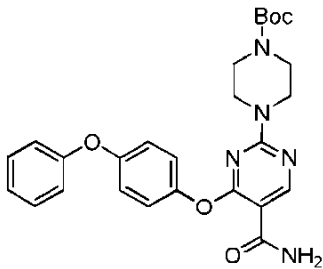
Şema 15'teki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



5 **2-Kloro-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid**
(Yöntem 15A)

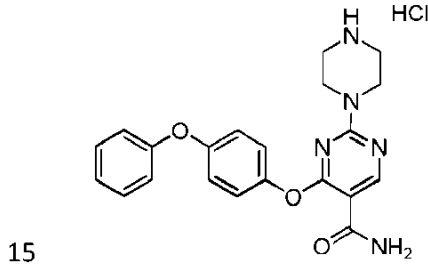
2,4-Dikloro-pirimidin-5-karboksilik asit amid (2000.00 mg; 10.42 mmol; 1.00 denk), THF (200.00 ml; 2468.59 mmol; 236.99 denk) 10 içerisinde çözündürüldü ve sonra bir buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 4-fenoksi-fenol (1745.67 mg; 9.37 mmol; 0.90 denk), ardından sodyum hidrid, mineral yağ içinde %60 (833.32 mg; 20.83 mmol; 2.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon, doymuş sodyum hidrojen karbonat ile seyreltikten sonra üç kez EtOAc ile 15 özümlendi. Organikler birleştirildikten sonra kuruyana kadar konsantre edildi. %0-50'lik bir EtOAc/Heksanlar gradyanı kullanılarak silika üzerinde saflaştırıldı, böylelikle 2-Kloro-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid (2876.00 mg; %80), bir beyaz katı halinde elde edildi. MS: m/z = 392,2[M+H]+.

20



4-[5-Karbamoil-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-karboksilik asit tert-butil ester (Yöntem 15B)

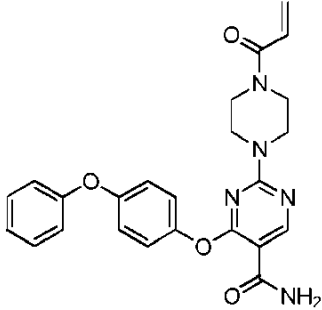
2-Kloro-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid (0.41
5 mmol; 1.00 denk; 141.00 mg), Piperazin-1-karboksilik asit tert-butil
ester (0.45 mmol; 1.10 denk; 105.66 mg) ve C₈H₁₉N (1.24 mmol;
3.00 denk; 159.97 mg; 0.22 ml) ile MeCN (76.58 mmol; 185.62 denk;
3144.00 mg; 4.00 ml) içerisinde birleştirildi. Karışım daha sonra
mikrodalgada 115oC'de 20 dakika süreyle ısıtıldı. Reaksiyon daha
10 sonra %25-100'lük bir EtOAc gradyanı kullanılarak silika üzerinde
direkt olarak saflaştırıldı, böylelikle 4-[5-Karbamoil-4-(4-fenoksi-
fenoksi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-karboksilik asit tert-butil ester 90
mg (%44) elde edildi. MS: m/z = 492,3 [M+H]⁺.



4-(4-Fenoksi-fenoksi)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilik asit amid hidroklorür (Yöntem 15C)

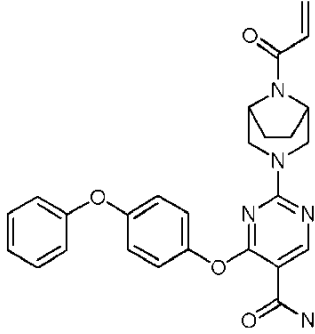
20 4-[5-Karbamoil-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-2-il]-piperazie-1-
karboksilik asit tert-butil ester (0.32 mmol; 1.00 denk; 158.00 mg)
Dioksan içinde 4M HCl çözeltisi (5.00 ml) ile birleştirildi. Reaksiyon,
1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra solventin
tamamı çıkarıldı ve tortu kurutularak 4-(4-Fenoksi-fenoksi)-2-

piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilik asit hidroklorür 138.00 mg elde edildi ki bu, saflaştırılmadan kullanıldı. MS: $m/z = 392,1 [M+H]^+$



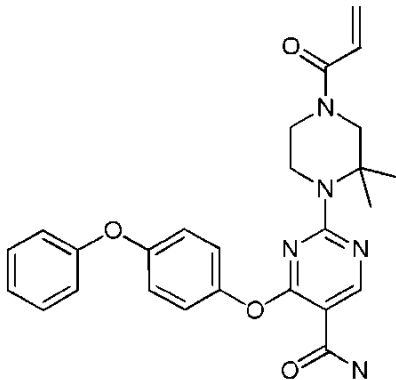
5 **2-(4-Akrioloil-piperazin-1-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid (173) (Yöntem 15D)**

4-(4-Fenoksi-fenoksi)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilik asit amid hidroklorür (0.32 mmol; 1.00 denk; 137.00 mg), DCM (78.00
10 mmol; 243.62 denk; 6625.00 mg; 5.00 ml) içinde süspanse edildi ve bir buz banyosu üzerinde 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra DIEA (0.96 mmol; 3.00 denk; 124.06 mg; 0.16 ml) ilave edilmesini takiben 1 mL DCM içinde Akrioloil klorür (0.35 mmol; 1.10 denk; 31.88 mg; 0.03 ml) içeren bir çözelti, beş dakika zarfında damla damla eklendi. Sonra
15 1 mL MeOH ilave edildi ve solventin tamamı çıkarıldı. Reaksiyon, 15 dakika zarfında %30-80'lik bir CH₃CN/H₂O (%0.1 formik asit) grayanı kullanılarak ters faz vasıtasıyla saflaştırıldı, böylelikle 2-(4-Akrioloil-piperazin-1-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid 16.00 mg (%11) elde edildi. HPLC: %98, RT= 4.01 dak.
20 MS: $m/z = 446.1 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 3 H), 7.25-7.0 (m, 8H), 6.64-6.52 (m, 1H), 6.35 (dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.02-3.28 (m, 8H).

Örnek 150

2-(8-Akrioloil-3,8-diaza-bisiklo[3.2.1]okt-3-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-
5 pirimidin-5-karboksilik asit amid (149) (referans örnek)

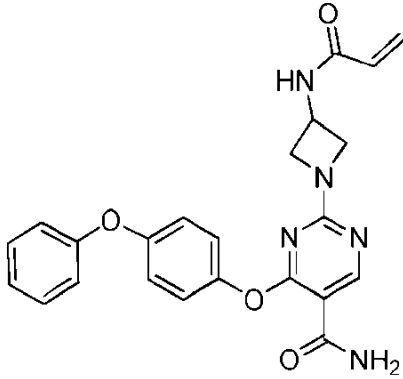
2-(8-Akrioloil-3,8-diaza-bisiklo[3.2.1]okt-3-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-
 pirimidin-5-karboksilik asit amid, 2,4-dikloropirimidin-5-
 karboksamid, 3,8-Diaza-bisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit tert-
 10 butil ester ve akriloil klorürden, yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D ile
 hazırlandı. HPLC: %91.3, RT= 4.21 dak. MS: m/z = 472 [M+H]⁺
 3.71 dak. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 7.63 - 7.22 (m,
 4H), 7.10 (ddd, *J* = 35.5, 16.5, 8.7 Hz, 3H), 6.94 - 6.57 (m, 3H), 6.19
 (dd, *J* = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.71-4.31 (m,
 15 2H), 3.80 (d, *J* = 59.4 Hz, 1H), 3.12-2.72 (m, 4H), 1.99 - 1.33 (m,
 4H).

Örnek 151

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid (151) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-
 5 fenilamino]-nikotinamid, 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, 4-(2-
 (pirolidin-1-il)etil)anilin, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil
 ester ve akriloil klorürden, yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D ile
 hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 4.30 dak. MS: m/z = 475 [M+H]⁺. ¹H
 10 NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 7.57-7.22 (m, 3H), 7.29-6.90
 (m, 7H), 6.70 (dd, *J* = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H),
 5.59 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.97-3.57 (m, 4H), 3.55-3.45 9M, 2H), 1.40
 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

Örnek 152

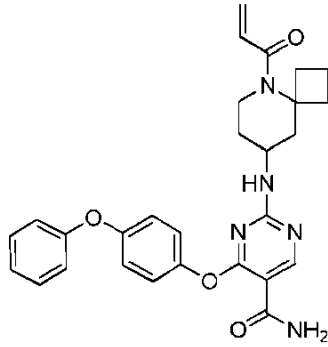


2-(3-Akriloilamino-azetidin-1-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid (174) (referans örnek)

20 2-(3-Akriloilamino-azetidin-1-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-
 karboksilik asit amid 22.6 mg (%38), 2,4-dikloropirimidin-5-
 karboksamid, 4-(2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, (S)-Pirolidin-3-il-

karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 4.30 dak. MS: $m/z = 475$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 7.56-7.22 (m, 3H), 7.25-6.88 (m, 7H), 6.71 (dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz, 1H), 6.0 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H) 3.87-3.57 (m, 4H).

Örnek 153

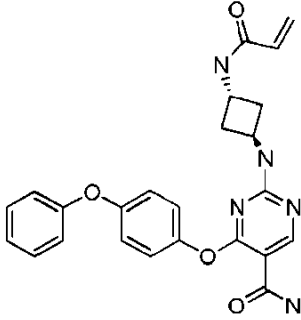


10

2-(5-Akrioloil-5-aza-spiro[3.5]non-8-ilamino)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid (175) (referans örnek)

2-(5-Akrioloil-5-aza-spiro[3.5]non-8-ilamino)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid 47.00 mg (%29), 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, 4-(2-(pirolidin-1-il)etil)anilin, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT= 4.88 dak. MS: $m/z = 500.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.31-6.87 (m, 7H), 6.33 (ddd, $J = 18.6, 16.7, 6.1$ Hz, 3H), 5.66 (dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.11 - 3.55 (m, 2H), 3.10 - 2.56 (m, 2H), 2.35 - 1.08 (m, 9H).

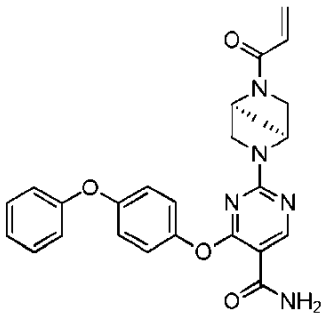
20

Örnek 154

- 5 **2-(((1r,3r)-3-akrilamidosisiklobutil)amino)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (176)** (referans örnek)

2-(((1r,3r)-3-akrilamidosisiklobutil)amino)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid 51 mg (%56), yöntem 15A,
 10 15B, 15C ve 15D kullanılarak hazırlandı. HPLC: %98.9, RT = 3.52 dak. MS: m/z = 447.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 6.90 (m, 8H), 6.30 - 5.99 (m, 2H), 5.61 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.26 - 3.97 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.03 - 1.58 (m, 2H).

15

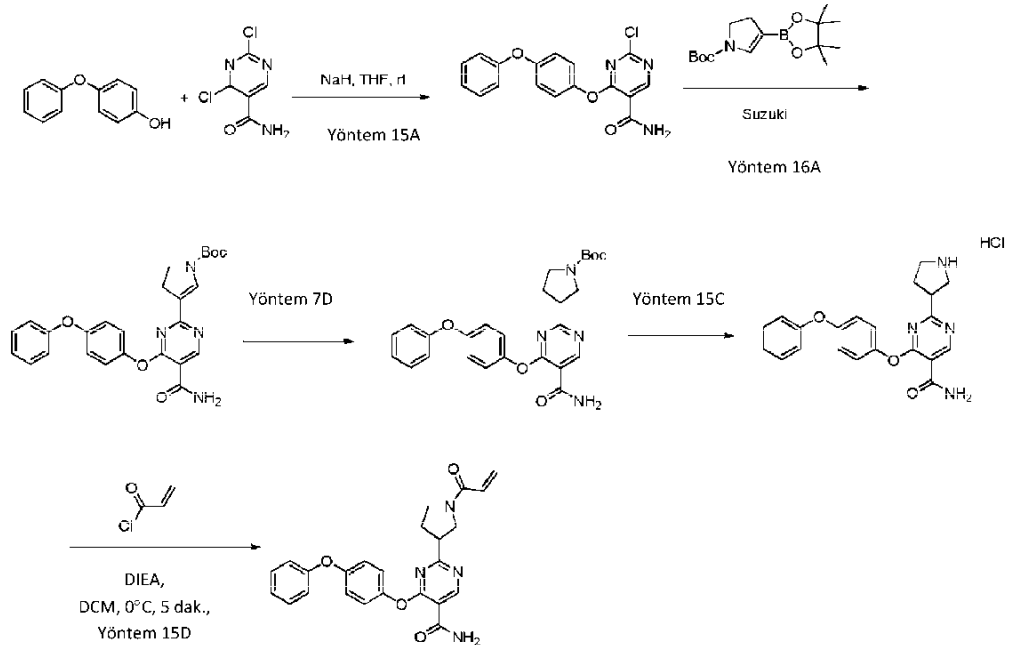
Örnek 155

2-((1S,4S)-5-akriloil-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (147) (referans örnek)

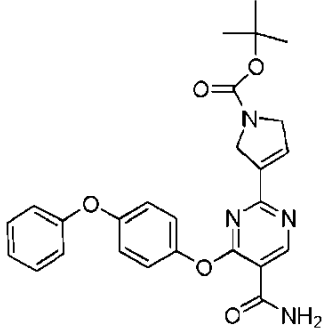
2-((1S,4S)-5-akriloil-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid 137 mg (%52), yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D kullanılarak hazırlandı. HPLC: %99.9, RT = 3.52 dak. MS: $m/z = 456.3 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 7.56 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 6.80 (m, 6H), 6.74 (dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 16.7, 2.3$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.13 - 4.68 (m, 2H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.82 - 3.36 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.26 - 1.83 (m, 1H).

Örnek 156

Şema 16

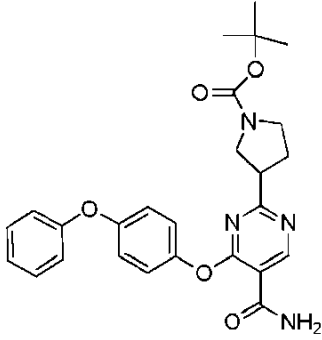


Şema 16'daki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



3-[5-Karbamoil-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-2-il]-2,5-dihidro-pirol-1-karboksilik asit tert-butil ester (Yöntem 16A)

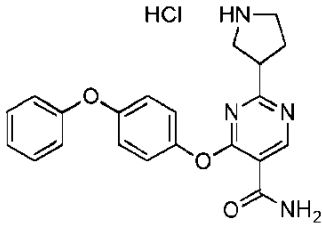
2-Kloro-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid (250.00 mg; 0.73 mmol; 1.00 denk) (Yöntem A ile hazırlanmıştır), 3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioksaborolan-2-il)-2,5-dihidro-pirol-1-karboksilik asit tert-butil ester (259.12 mg; 0.88 mmol; 1.20 denk) ve diklorometan ile kompleks [1,1'-bis(difenilfosfino)ferosen]dikloropaladyum(ii) (1:1) (59.74 mg; 0.07 mmol; 0.10 denk), bir mikrodalga kap içerisinde birleştirildi. Kabın havası alındı ve tekrar N₂ (3x) ile dolduruldu. [1,4] Dioksan (3.00 ml; 34.05 mmol; 46.55 denk) ilave edildi ve sonra havası alındı ve bir kez daha tekrar N₂ (3x) ile dolduruldu. Bir mikrodalgada 140°C'de 20 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, 1 dakika süreyle izokratik %10 EA/Heks kullanıldıktan sonra 5 dakika zarfında %60 EA/Heks'e çıkarılan flaş silika kolon kromatografisiyle direkt olarak saflaştırıldı, böylelikle 3-[5-Karbamoil-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-2-il]-2,5-dihidro-pirol-1-karboksilik asit tert-butil ester (336.00 mg; 0.71 mmol), bir beyaz katı halinde elde edildi. MS: m/z = 475 [M+H]⁺.



3-[5-Karbamoil-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-2-il]-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester

- 5 3-[5-Karbamoil-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-2-il]-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester 276.00 mg, 3-[5-Karbamoil-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-2-il]-2,5-dihidro-pirol-1-karboksilik asit tert-butil esterden, Yöntem 7D kullanılarak hazırlandı; bu, saflaştırılmadan ileri taşındı. MS: $m/z = 477,2 [M+H]^+$.

10

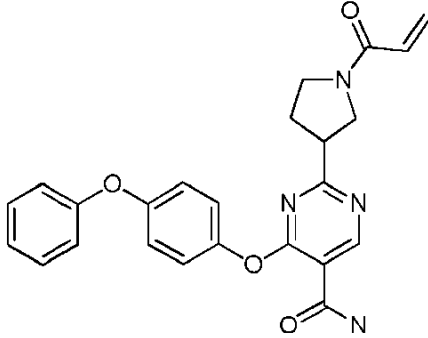


4-(4-Fenoksi-fenoksi)-2-pirolidin-3-il-pirimidin-5-karboksilik asit amid hidroklorür

15

- 4-(4-Fenoksi-fenoksi)-2-pirolidin-3-il-pirimidin-5-karboksilik asit amid hidroklorür 58.00 mg, 3-[5-Karbamoil-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-2-il]-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil esterden, Yöntem 15 C kullanılarak hazırlandı. Materyal, ilave saflaştırma yapılmadan direkt olarak kullanıldı. MS: $m/z = 377,1 [M+H]^+$.

20

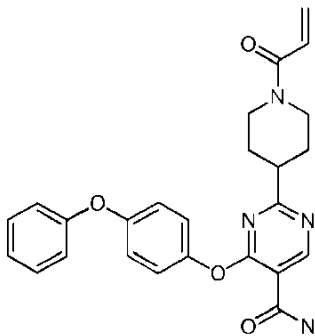


2-(1-Akrioloil-pirolidin-3-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-

5 karboksilik asit amid (150) (referans örnek)

2-(1-Akrioloil-pirolidin-3-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-
 karboksilik asit amid 18.00 mg (%11), 4-(4-Fenoksi-fenoksi)-2-
 pirolidin-3-il-pirimidin-5-karboksilik asit amid hidroklorürden
 10 prosesür 15D kullanılarak hazırlandı. HPLC: %100, RT = 3.79 dak.
 MS: m/z = 431 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, *J* =
 3.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 20.6 Hz, 2H), 7.42 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29
 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H),
 6.50-6.47 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.72 - 5.55 (m, 1H), 3.95
 15 - 3.43 (m, 4H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 2.34-1.88 (d, 2H).

Örnek 157



2-(1-Akrioloil-piperidin-4-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid (148) (referans örnek)

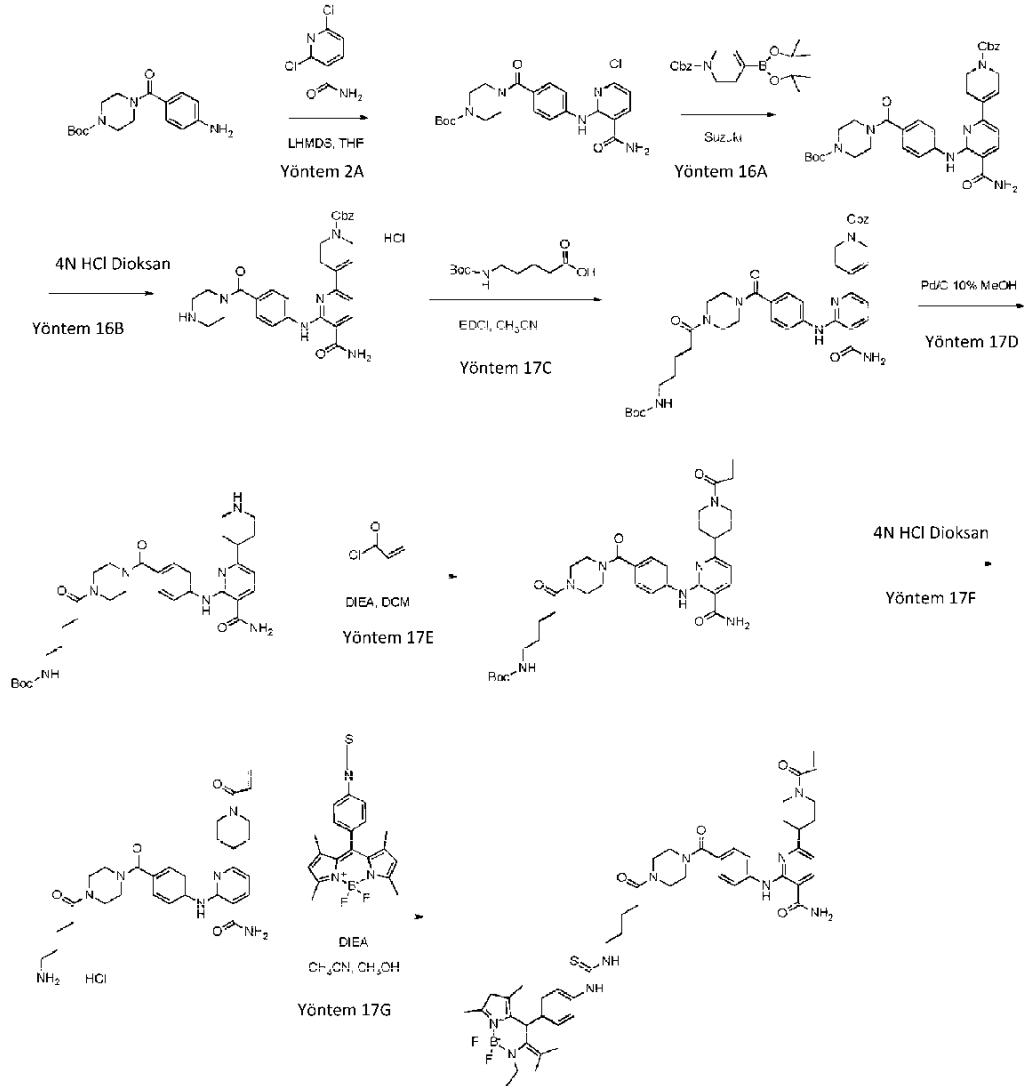
2-(1-Akrioloil-piperidin-4-il)-4-(4-fenoksi-fenoksi)-pirimidin-5-karboksilik asit amid, -(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioksaborolan-2-il)-
5 3,6-dihidro-2H-piridin-1-karboksilik asit tert-butil ester kullanılarak yöntem 16A, 7D, 15C ve 15D ile yukarıda tarif edilene benzer şekilde hazırlandı. HPLC: %95.1, RT = 3.21 dak. MS: m/z = 423 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 7.97-7.79 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 - 6.95 (m, 5H), 6.88-6.74
10 (m, 2H), 6.08 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.76 -2.24 (m, 4H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.61-1.37 (m, 2H).

Örnek 158

15

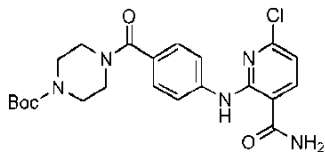
20

25



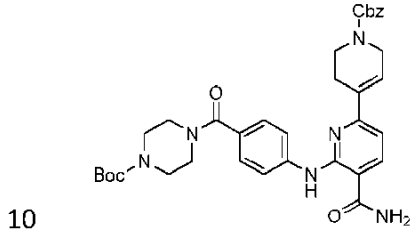
Şema 17

5 Şema 12'deki Reaksiyon Adımları ile İlişkili Yöntemler:



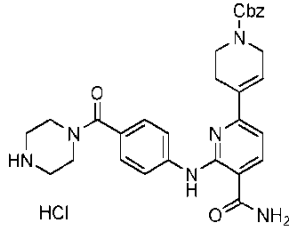
Karbamoil-6-kloro-piridin-2-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-karboksilik asit tert-butil ester

5 Karbamoil-6-kloro-piridin-2-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-karboksilik asit tert-butil ester, bileşigin, %10-65'lik bir heksanlar içinde etil asetat gradyanı kullanılarak 25 g 25 mikron silika üzerinde saflaştırılması dışında Yöntem 2A kullanılarak 2,6-Dikloro-nikotinamid ve 4-(4-Amino-benzoil)-piperazin-1-karboksilik asit tert-butil esterden hazırlandı. MS: $m/z = 460$ $[M+H]^+$.



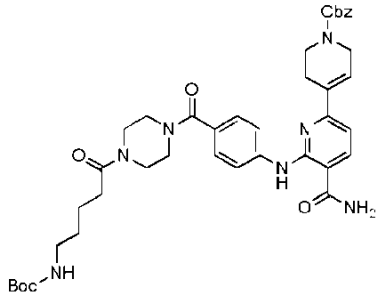
6-[4-(4-tert-Butoksikarbonil-piperazin-1-karbonil)-fenilamino]-5-karbamoil-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit benzil ester

15 6-[4-(4-tert-Butoksikarbonil-piperazin-1-karbonil)-fenilamino]-5-karbamoil-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit benzil ester 994.00 mg, %78, reaksiyonun, silika ve %25-50'lik bir heksan içinde etil asetat gradyanı kullanılarak flaş kromatografisi vasıtasıyla
20 direkt olarak saflaştırılması dışında Yöntem 16A kullanılarak Karbamoil-6-kloro-pyridin-2-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-karboksilik asit tert-butil esterden hazırlandı. MS: $m/z = 641,3$ $[M+H]^+$.



5-Karbamoil-6-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenilamino]-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit benzil ester hidroklorür)

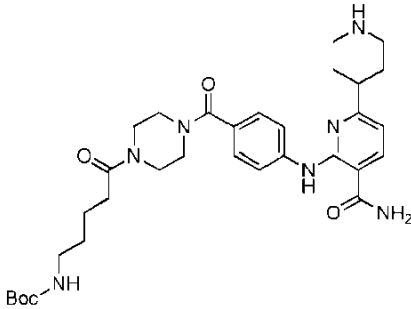
5-Karbamoil-6-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenilamino]-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit benzil ester hidroklorür (892.00 mg; 1.55 mmol), 6-[4-(4-tert-Butoksikarbonil-piperazin-1-karbonil)-fenilamino]-5-karbamoil-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit benzil esterden, Yöntem 16B kullanılarak hazırlandı; bu, ilave saflaştırma yapılmadan kullanıldı. MS: m/z = 541 [M+H]⁺.



6-{4-[4-(5-tert-Butoksikarbonilamino-pentanoil)-piperazin-1-karbonil]-fenilamino}-5-karbamoil-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit benzil ester (Yöntem 17C)

5-Karbamoil-6-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenilamino]-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit benzil ester hidroklorür (1.35 mmol; 1.00 denk; 780.00 mg), 5-tert-Butoksikarbonilamino-pentanoik

asit (1.62 mmol; 1.20 denk; 352.39 mg) ve 1(3-dimetilaminopropil)3-etilkarbodiimid * HCl (EDCI) (2.70 mmol; 2.00 denk; 518.22 mg) ile birleştirildi. Daha sonra trietilamin (4.05 mmol; 3.00 denk; 410.32 mg; 0.56 ml) ilave edildi ve reaksiyon, oda sıcaklığında iki saat
 5 süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, su ile söndürüldü ve 250 mL diklorometan ile seyreltildi. Organikler, üç kez doymuş sodyum hidrojen karbonat ile yıkandıktan sonra sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildikten sonra kuruyana kadar konsantre edildi. Reaksiyon, 40 g 25 mikron silika üzerinde, %25-100'lük bir heksanlar
 10 içinde etil asetat sonra %0-20'lik diklorometan içinde metanol gradyanı kullanılarak saflaştırıldı, böylelikle 6-{4-[4-(5-tert-Butoksikarbonilamino-pentanoil)-piperazin-1-karbonil]-fenilamino}-5-karbamoil-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit benzil ester (761.00 mg; 1.03 mmol)) elde edildi. MS: m/z = 741
 15 [M+H]⁺.



(5-{4-[4-(5-Karbamoil-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-6-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-okso-pentil)-karbamik asit tert-butil ester (225.00 mg; 0.37 mmol) (Yöntem 17D)
 20

6-{4-[4-(5-tert-Butoksikarbonilamino-pentanoil)-piperazin-1-karbonil]-fenilamino}-5-karbamoil-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-karboksilik asit benzil ester (0.61 mmol; 1.00 denk; 448.60 mg),

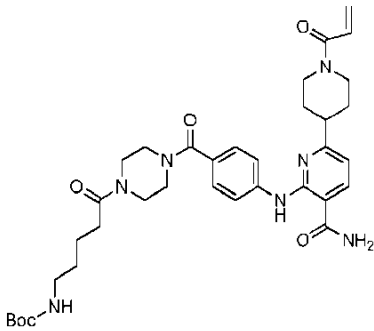
metanol (15.00 ml) içinde çözündürüldü ve yaklaşık 100 mg Pd/C (%10 Degaussa Tipi) ile işleme tabi tutuldu. Daha sonra şişenin havası alındı, sonra da nitrojen ile temizlendi. Proses tekrarlandı, sonra şişe, bir balondan hidrojen ile dolduruldu ve karıştırma başlatıldı.

5 Reaksiyon, oda sıcaklığında 1 atm basınçta 1.5 saat süreyle hidrojene edildi. Hidrojenasyona yarım saat daha devam edildikten (toplam reaksiyon süresi 2 saat) sonra reaksiyonun havası alındı, nitrojen ile temizlendi ve katalizör, bir celite tamponundan filtreleme yoluyla çıkarıldı. Solventin tamamı çıkarıldıktan sonra %10 MeOH/DCM (10

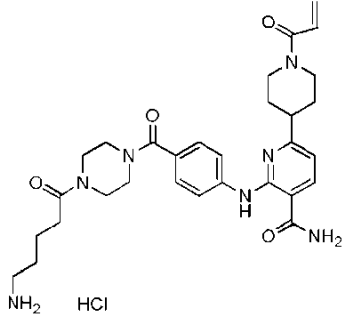
10 mL) içinde çözündürüldü. 200 mg Tiyöüre Metal Süpürücü (Si-Tiyöüre, yükleme=1.17 mmol/g; Silicycle Kat# R69530B) ilave edildi ve 2 saat süreyle karıştırıldı. Daha sonra silika süpürücü, filtreleme (celite) yoluyla çıkarıldı ve kek, DCM ile yıkandı. Sonra solventin tamamı çıkarıldı ve tortu, bir gece süreyle kurutulularak (5-{4-[4-(5-

15 Karbamoil-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-6-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-okso-pentil)-karbamik asit tert-butil ester (225.00 mg) elde edildi ki bu, ilave saflaştırma yapılmadan kullanıldı. MS: m/z = 608 [M+H]⁺.

20



5-{4-[4-(1'-Akriloil-5-karbamoil-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-6-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-okso-pentil)-karbamik asit tert-butil ester (19) (referans örnek) (Yöntem 17E)
 (5-{4-[4-(5-Karbamoil-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-6-
 5 ilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-okso-pentil)-karbamik asit tert-butil ester (0.65 mmol; 1.00 denk.; 392.00 mg), DCM (5 mL) içinde çözüldürüldükten sonra DIEA (2.26 mmol; 3.50 denk; 291.56 mg; 0.39 ml) ile işleme tabi tutuldu. Sonra reaksiyon, bir buz banyosu üzerinde 0°C'ye soğutuldu. Sonra akriloil klorür (0.65 mmol; 1.01
 10 denk; 58.96 mg; 0.05 ml) (1 mL DCM içinde) damla damla ilave edildi. 30 dakika sonra reaksiyon, 1 mL MeOH ile söndürüldü ve kuruyana kadar konsantre edildi. Reaksiyon daha sonra 25 g 25 mikron silika üzerinde %0-20'lik bir DCM içinde MeOH gradyanı kullanılarak saflaştırıldı, böylelikle (5-{4-[4-(1'-Akriloil-5-karbamoil-
 15 1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-6-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-okso-pentil)-karbamik asit tert-butil ester (331.00 mg, %77) elde edildi. HPLC: %90.9, RT = 2.40 dak. MS: m/z = 663 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.72-6.60 (m, 3H), 6.48 (dd, *J* =
 20 13.1, 6.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 6.25 - 6.05 (m, 1H), 6.05 - 5.86 (m, 1H), 5.86 - 5.63 (m, 1H), 4.89-4.59 (m, 2H), 4.24-3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.50 (m, 8H), 3.35 - 3.04 (m, 2H), 3.04 - 2.68 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.94- 1.54 (m, 8H), 1.46 (s, 9H).

Örnek 159

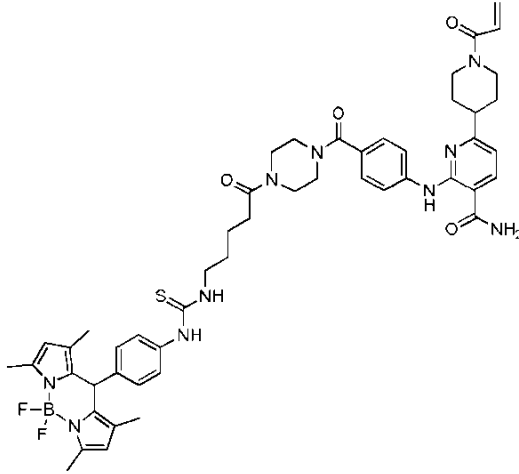
- 1'-Akriloyl-6-{4-[4-(5-amino-pentanoil)-piperazin-1-karbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid hidroklorür (29) (referans örnek) (Yöntem 17F)**

(5-{4-[4-(1'-Akriloyl-5-karbamoil-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-

10 [2,4']bipiridinil-6-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-okso-pentil)-
 karbamik asit tert-butyl ester (0.50 mmol; 1.00 denk; 331.00 mg),
 Dioksan içinde 4M HCl çözeltisi (3 mL) ve MeOH (1 mL) ile oda
 sıcaklığında nitrojen altında birleştirildi. Karışım, 1 saat süreyle oda
 sıcaklığında karıştırıldı. Solventin tamamı çıkarıldı ve sonuçta elde
 15 edilen tortu, bir gece süreyle kurutularak 1-Akriloyl-6-{4-[4-(5-amino-
 pentanoil)-piperazin-1-karbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-
 heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid hidroklorür
 (306.00 mg), bir sarı katı halinde elde edildi ki bu, saflaştırılmadan
 kullanıldı. MS: m/z = 562 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ
 20 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz,
 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 16.8, 10.7 Hz, 1H), 6.23
 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dt, J = 96.5, 48.2 Hz, 1H), 4.8-4.61
 (m, 2H), 4.45 - 4.12 (m, 2H), 3.88-3.45 (m, 8H), 3.26 - 3.07 (m, 2H),

3.04 - 2.72 (m, 3H), 2.61-2.46 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.47 - 1.29 (m, 8H).

Örnek 160



5

1'-Akriloil-6-{4-[4-(5-{3-[4-(4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-3a,4alambda4-diaza-4lambda4-bora-s-indasen-8-il)-fenil]-tiyoüreido}-pentanoil)-piperazin-1-karbonil]-fenilamino}-

10 **1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (63) (Yöntem 17G)**

1'-Akriloil-6-{4-[4-(5-amino-pentanoil)-piperazin-1-karbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik
15 asit amid hidroklorür (0.14 mmol; 1.00 denk; 83.00 mg); 4,4-Difloro-8-(4-izotiyosiyanato-fenil)-1,3,5,7-tetrametil-3a,4alambda4-diaza-4lambda4-bora-s-indasen (0.15 mmol; 1.10 denk; 58.19 mg) ve Hünig bazı (0.42 mmol; 3.00 denk; 53.77 mg; 0.07 ml) ile MeCN (38.29 mmol; 275.95 denk; 1572.00 mg; 2.00 ml) ve MeOH (12.34
20 mmol; 88.95 denk; 395.50 mg; 0.50 ml) içeren bir karışım içerisinde birleştirildi. Karışım, oda sıcaklığında 1.5 saat süreyle karıştırıldı.

Solventin tamamı çıkarıldı ve materyal, silika (15 mikron) üzerinde, %0-20'lik bir DCM içinde MeOH gradyanı kullanılarak saflaştırıldı, böylelikle 1'-Akrioloil-6-{4-[4-(5-{3-[4-(4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-3a,4a-lambda4-diaza-4-lambda4-bora-s-indasen-8-il)-fenil]-tiyoüreido}-pentanoil)-piperazin-1-karbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-

5 heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (56.00 mg, %42) elde edildi. HPLC: %99, RT = 6.46 dak. MS: m/z = 943 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.91 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.36-7.25

10 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.73 - 6.58 (m, 2H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.73 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H) 4.81-4.65 (m, 2H), 4.23-4.08 (m, 2H), 3.83-3.47 (m, 12H), 3.31-3.15 (m, 1H), 3.00-2.72 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.50-2.37 (m, 2H) 2.11-1.97 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).

15

Örnek 161

6-(1-akriloilpiperidin-4-il)-2-((4-(4-(5,21-diokso-1-(2-oksoheksahidro-1H-tiyeno[3,4-d]imidazol-4-il-9,12,15,18-tetraoksa-6,22-diazaheptakosan-27-oil)piperazin-1-karbonil)fenil)amino)nikotinamid (177)

5

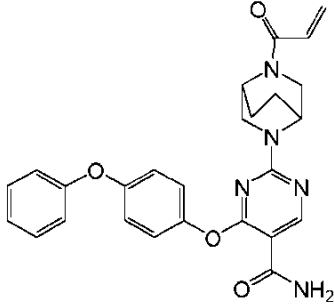
Yukarıda tarif edilen 1'-akriloil-6-{4-[4-(5-amino-pentanoil)-piperazin-1-karbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[2,4']bipiridinil-5-karboksilik asit amid hidroklorür (0.13 mmol; 1.00 denk; 80.00 mg), 3-{2-[2-(2-{2-[5-(2-Okso-heksahidro-tiyeno[3,4-d]imidazol-4-il)-pentanoilamino]-etoksi}-etoksi)-etoksi]-etoksi}-propiyonik asit 2,5-diokso-pirolidin-1-il ester (0.14 mmol; 1.01 denk.; 79.52 mg; 0.07 ml) ve Hünig bazı (0.40 mmol; 3.00 denk; 51.82 mg; 0.07 ml) ile MeCN içerisinde birleştirildi. Karışım daha sonra 1 saat süreyle 60°C'ye ısıtıldı. Reaksiyon daha sonra %0-15'lik bir

10 MeOH/DCM gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi vasıtasıyla saflaştırıldı, böylelikle 6-(1-akriloilpiperidin-4-il)-2-((4-(4-(5,21-diokso-1-(2-oksoheksahidro-1H-tiyeno[3,4-d]imidazol-4-il)-9,12,15,18-tetraoksa-6,22-diazaheptakosan-27-oil)piperazin-1-

15 karbonil)fenil)amino)nikotinamid (44.00 mg, %32) elde edildi. HPLC: %99, RT = 6.46 dak. MS: m/z = 1035 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 - 6.71 (m, 2H), 6.24 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 2H), 5.78 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 5.48 (dt, *J* = 34.5, 22.2 Hz, 2H), 4.50 (dd, *J* = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 2H), 3.80 - 3.51 (m, 15H),

20 3.39 - 3.34 (m, 4H), 3.22 (dd, *J* = 23.8, 17.0 Hz, 3H), 3.06 - 2.84 (m, 3H), 2.47 (dt, *J* = 12.3, 5.7 Hz, 3H), 2.37 - 2.01 (m, 4H), 1.86 - 1.53 (m, 7H), 1.54 - 1.27 (m, 4H).

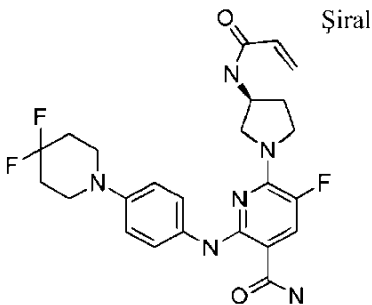
Örnek 162



- 5 **2-(5-akriloil-2,5-diazabisiklo[2.2.2]oktan-2-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (225)** (referans örnek)

2-(5-akriloil-2,5-diazabisiklo[2.2.2]oktan-2-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid, 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, tert-butil 2,5-diazabisiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilat ve akriloil klorürden, yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D ile hazırlandı. HPLC: %91.3 RT = 4.21 dak. MS: m/z = 472 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (*d*, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.25 (m, 6H), 7.25 - 6.35 (m, 5H), 6.66 (ddd, *J* = 98.4, 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 19.3, 16.7 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 21.0, 9.9 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.81-4.12 (m, 4H) 3.71=3.68 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 4H).

Örnek 163

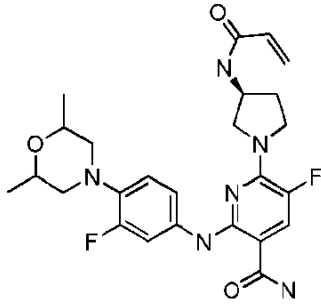


6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(4,4-difloro-piperidin-1-il)-fenilamino]-5-floro-nikotinamid (180) (referans örnek)

6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(4,4-difloro-piperidin-1-
 5 il)-fenilamino]-5-floro-nikotinamid, 2,6-dikloro-5-floronikotinamid,
 4-(4,4-difloropiperidin-1-il)anilin, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-
 butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.
 HPLC: %96.0 RT = 3.04 dak. MS: m/z = 489 [M+H]⁺. ¹H-NMR
 (DMSO-D6) δ 11.4(s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.51 (d, 2H),
 10 6.25 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.76 (m, 1H),
 3.77 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 2.0 (m, 6H).

Örnek 164

15

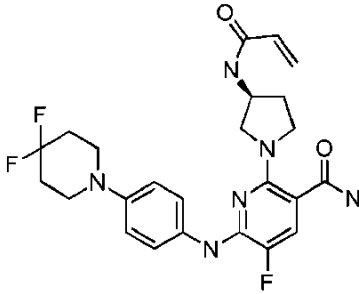


6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3-floro-fenilamino]-5-floro-nikotinamid (181) (referans örnek)

20 6-((S)-3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-
 il)-3-floro-fenilamino]-5-floro-nikotinamid, 2,6-dikloro-5-
 floronikotinamid, 4-(2,6-dimetilmorfolino)-3-floroanilin, (S)-
 Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem
 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %96.3, RT= 3.65 dak. MS:

m/z = 501 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.16 (d, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.95 (m, 5
1H), 1.11 (d, 6H).

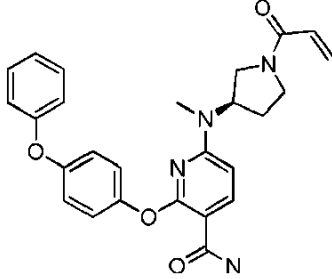
Örnek 165



10 **2-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-6-[4-(4,4-difloro-piperidin-1-il)-fenilamino]-5-floro-nikotinamid formik asit (186) (referans örnek)**

2-((S)-3-Akriloylamino-pirolidin-1-il)-6-[4-(4,4-difloro-piperidin-1-
15 il)-fenilamino]-5-floro-nikotinamid formik asit, 2,6-dikloro-5-floronikotinamid, 4-(4,4-difloropiperidin-1-il)anilin, (S)-pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %92.0, RT = 2.66 dak. MS: m/z = 489
20 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.01 (m, 3H), 6.25 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.0 (m, 5H), 1.77 (m, 1H). Bazı pikler, su piki ile üst üste bindi.

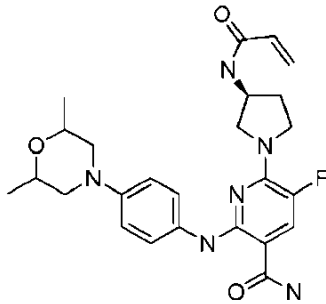
Örnek 166



- 5 **6-(((R)-1-Akrioloil-pirolidin-3-il)-metil-amino]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (187) (referans örnek)**

6-(((R)-1-Akrioloil-pirolidin-3-il)-metil-amino]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
 10 nikotinamid, 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, (R)-tert-butil 3-(metilamino)pirolidin-1-karboksilat ve akrilik asitten yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.6, RT = 4.24 dak. MS: m/z = 459 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.14 (d, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 6.19 (d, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.79 (d, 3H), 2.0 (m,
 15 2H). Bazı pikler, su piki ile üst üste bindi.

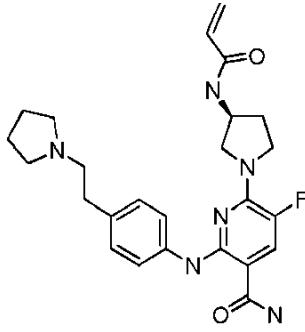
Örnek 167



6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-5-floro-nikotinamid (188) (referans örnek)

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-
 5 il)-fenilamino]-5-floro-nikotinamid, 2,6-dikloro-5-floronikotinamid,
 4-(2,6-dimetilmorfolino)anilin, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-
 butil ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.
 HPLC: %95.3, RT = 2.90 dak. MS: m/z = 483 [M+H]⁺. ¹H-NMR
 (DMSO-D₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.50 (d, 2H),
 10 6.83 (2H), 6.25 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.82
 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.04 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 1.91
 (m, 1H), 1.14 (m, 6H).

Örnek 168



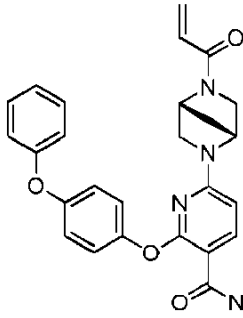
15

6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-5-floro-2-[4-(2-pirolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nikotinamid (179) (referans örnek)

20 6-((S)-3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-5-floro-2-[4-(2-pirolidin-1-il-
 etil)-fenilamino]-nikotinamid, 2,6-dikloro-5-floronikotinamid, 4-(2-
 (pirolidin-1-il)etil)anilin, (S)-Pirolidin-3-il-karbamik asit *tert*-butil
 ester ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı.

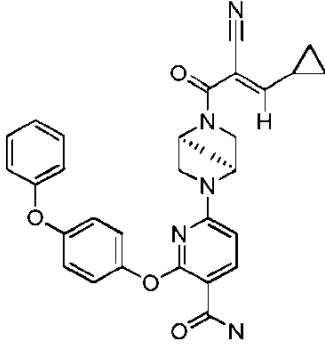
HPLC: %95.4, RT = 2.70 dak. MS: m/z = 467 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 2.56 (m, 4H), 2.48 (m, 2H),
 5 2.25 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.70 (m, 4H). Bazı pikler, solvent piki ile üst üste bindi.

Örnek 169



10 **6-((1R-4R)-5-Akriloil-2,5-diaza-bisiklo[2.2.1]hept-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (189) (referans örnek)**

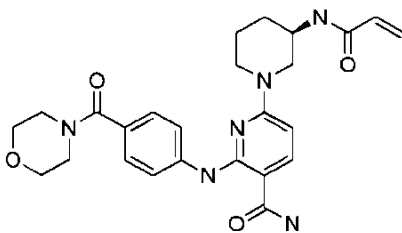
6-((1R-4R)-5-Akriloil-2,5-diaza-bisiklo[2.2.1]hept-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid, 2,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol,
 15 (1S,4S)-tert-butil 2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %100, RT = 4.16 dak. MS: m/z = 457 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 - 7.95 (m, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81 - 6.18 (m, 2H), 6.12
 20 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 9.9, 7.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.71 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 28.5 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 32.0 Hz, 2H). Bazı pikler, solvent piki ile üst üstedir.

Örnek 170**6-((1S,4S)-5-((E)-2-siyano-3-siklopropilakriloil)-2,5-****diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid (190) (referans örnek)**

6-((1S,4S)-5-((E)-2-siyano-3-siklopropilakriloil)-2,5-

diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid, 2,6-dikloro-nikotinamid, 4-fenoksifenol, (1S,4S)-tert-butil 2,5-

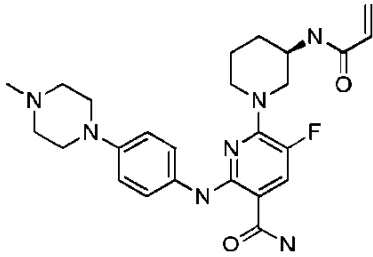
10 diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat ve (E)-2-Siyano-3-siklopropilakrilik asitten, yöntem 4A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %99.9, RT = 4.82 dak. MS: m/z = 522 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 8.13 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 1.85
15 (m, 3H), 1.20 (m, 2H), 0.91 (m, 2H). Bazı pikler, su piki ile üst üste bindi.

Örnek 171

(R)-3-Akrioloilamino-6'-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (205) (referans örnek)

- 5 (R)-3-Akrioloilamino-6'-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid, 2,6-dikloro nikotinamid, (4-aminofenil)(morfolino)metanon, (R)-tert-butil piperidin-3-ilkarbamat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %95.7, RT = 2.94 dak. MS: m/z = 479 [M+H]⁺.
- 10 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.76 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.24 (m, 2H), 6.17 (d, 2H), 5.14 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (d, 8H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.56 (d, 2H), 1.50 (m, 2H).

15 **Örnek 173**



- 20 **(R)-3-Akrioloilamino-3'-6'-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (226) (referans örnek)**

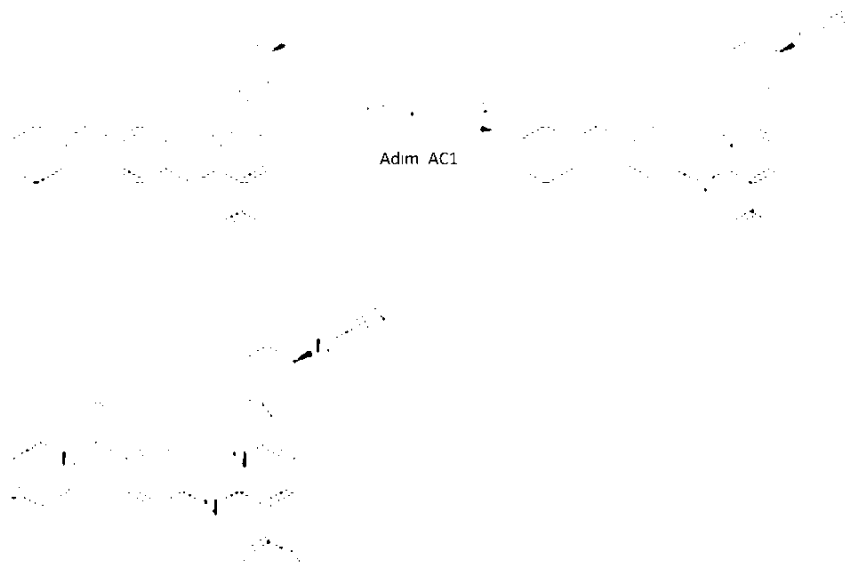
(R)-3-Akrioloilamino-3'-floro-6'-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit

amid, 2,6-dikloro-5-floro-nikotinamid, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilin, (R)-tert-butil piperidin-3-ilkarbamat ve akrilik asitten, yöntem 2A, 2B, 2C ve 2D ile hazırlandı. HPLC: %98.7, RT = 2.72 dak. MS: m/z = 482 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.12 (t, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.0 (m, 1H). Bazı pikler, su piki ile üst üste bindi.

10

Örnek 174

Şema 18:



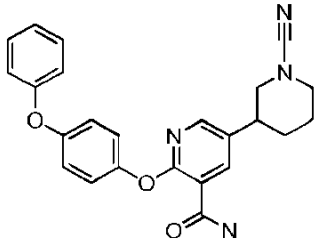
15

(R)-3-Siyanoamino-6'-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (227) (referans örnek)

DCM (5.00 ml; 78.00 mmol; 359.56 denk) içinde (*R*)-3-Amino-6'-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid hidroklorür (100.00 mg; 0.22 mmol; 1.00 denk) ihtiva eden bir rbf'ye, DIPEA (0.22 ml; 1.30 mmol; 6.00 denk) ve siyanojen bromür (63.70 µl; 0.87 mmol; 4.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldıktan sonra konsantre edildi ve asidik koşullar altında saflaştırıldı. Arzu edilen fraksiyonlar kurutularak bileşik, bir beyaz katı halinde elde edildi (9.8 mg, %10). HPLC: %97.2, RT= 3.00 dak.

MS: $m/z = 450$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.50 (m, 8H), 3.03 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.5 (m, sH), 1.27 (m, 1H).

15 Örnek 175

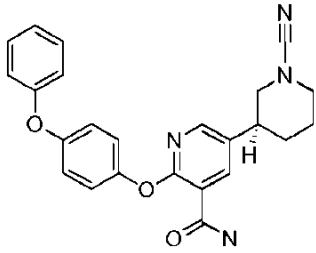


1'-Siyano-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro[3,3']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (236) (referans örnek)

1'-Siyano-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[3,3']bipiridinil-5-karboksilik asit amid MSC2530528, 2,5-dikloronikotinamid, 4-fenoksifenol, (1-tert-butoksikarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)boronik asit ve siyanojen bromürden, yöntem 7A, 7B, 7C, 7D, AC1 ile hazırlandı. HPLC: %97.4, RT = 4.51 dak.

MS: $m/z = 415 [M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ 8.14 (d, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.02 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.70 (m, 3H).

5 Örnek 176

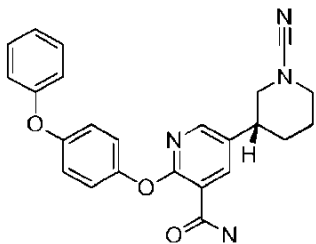


(S)-5-(1-(siyanopiperidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid

10 (240) (referans örnek)

(S)-5-(1-siyanopiperidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid, rasemik 1'-siyano-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[3,3']bipiridinil-5-karboksilik asit amidin iki enantiyomere siral yolla ayrılmasıyla elde edildi. Şiral ayırma yöntemi: ODH kolonu ve MeOH mobil fazı ile THAR (Technologies) SFC kullanılan, 10ml/dak.'da ve 240 nm dalga boyunda %60 İzokratik sistem. HPLC: %100, RT = 4.51 dak. MS: $m/z = 415 [M+H]^+$. Şiral HPLC: >%98, RT=7.0 dak.

20 Örnek 177



**(R)-5-(1-siyanopiperidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid
(241) (referans örnek)**

(R)-5-(1-siyanopiperidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinamid, 1'-
5 siyano-6-(4-fenoksi-fenoksi)-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-
[3,3']bipiridinil-5-karboksilik asit amidin iki enantiyomerine şiral
yolla ayrılmasıyla elde edildi. Şiral ayırma yöntemi: ODH kolonu ve
MeOH mobil fazı ile THAR (Technologies) SFC kullanılan,
10ml/dak.'da ve 240 nm dalga boyunda %60 İzokratik sistem. HPLC:
10 %100, RT = 4.51 dak. MS: m/z = 415 [M+H]⁺. Şiral HPLC:>%98,
RT=8.6 dak.

Örnek 178

15

**6-(1-akriloilpiperidin-4-il)-2-((4-(3-(17-okso-21-(4S)-2-
oksoheksahidro-1H-tiyeno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10,13-
tetraoksa-16-azahenikosanamido)piperidin-1-karbonil)fenil)
amino)nikotinamid (191)**

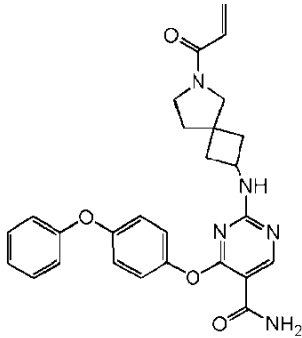
20

6-(1-akriloilpiperidin-4-il)-2-((4-(3-(17-okso-21-(4S)-2-
oksoheksahidro-1H-tiyeno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10,13-tetraoksa-

16-azahenikosanamido)piperidin-1-karbonil)fenil)amino)nikotinamid;
 2,6-dikloro-nikotinamid, *tert*-butil (1-(4-aminobenzoil)piperidin-3-
 il)karbamat, *tert*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-
 5,6-dihidropiridin-1(2H)-karboksilat, 2,2-dimetil-4-okso-3,8,11,14,17-
 5 pentaoksa-5-azaikosan-20-oik asit, 5-((4S)-2-oksoheksahidro-1H-
 tiyeno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoik asit ve akrilik asitten, adım 2A,
 16A, 16B, 17C, 17D, 17E, 17F, 17G, 17F ve 17G ile hazırlandı.
 HPLC: %98.8, RT= 2.84 dak. MS: m/z = 951 [M+H]⁺. ¹H-NMR
 (DMSO-D6) δ 11.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.77 (m, 5H),
 10 7.82 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 6.26 (d, 2H), 6.10 (d, 2H), 5.68 (d, 1H),
 4.51 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.50 (m,
 14H), 3.17 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.02
 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.50 (m, 8H), 1.25 (m, 2H). Bazı
 pikler, solvent pikleri ile üst üste bindi.

15

Örnek 179

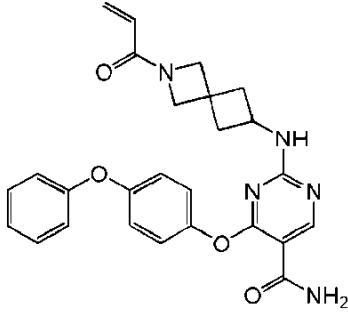


20 **2-((6-akriloil-6-azaspiro[3.4]oktan-2-il)amino)-4-(4-
 fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (182) (referans örnek)**

2-((6-akriloil-6-azaspiro[3.4]oktan-2-il)amino)-4-(4-
 fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (31.0 mg; %28.2), 4,6-

dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, N-Boc-6-azaspiro[3.4]oktan-2-amin ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %99.6 saflık. LC/MS $m/z = 486.0 [M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 7.55 - 6.79 (m, 10H), 6.61-6.49 (m, 1H), 5.81 - 5.53 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.00 - 3.70 (m, 4H), 2.14 - 1.60 (m, 6H).

Örnek 180

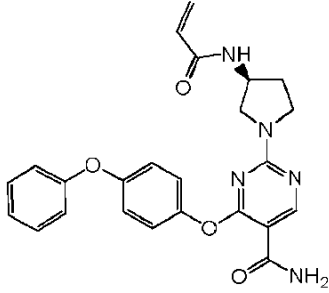


10

2-((2-akriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)amino)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (183) (referans örnek)

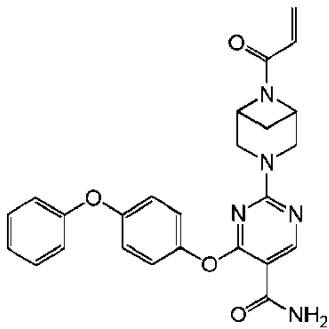
2-((2-akriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)amino)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (13.0 mg; %12.8), 4,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, N-Boc-2-azaspiro[3.3]heptan-6-amin ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %93.1 saflık. LC/MS $m/z = 472,0 [M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ 8.88 (s, 1H), 7.46 - 6.87 (m, 10H), 6.43 - 6.08 (m, 1H), 5.71 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 4.44 - 4.01 (m, 4H), 2.46 - 1.76 (m, 4H).

20

Örnek 181

- 5 **(S)-2-(3-(akrilamidopirolidin-1-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (192) (referans örnek)**

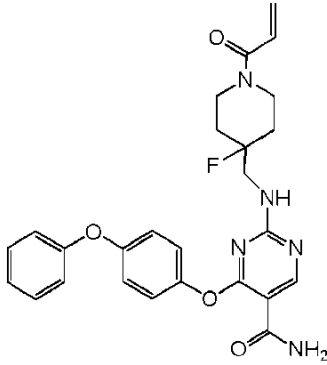
(S)-2-(3-akrilamidopirolidin-1-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (9.0 mg; %9.6), 4,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol,
 10 (S)-tert-butil pirolidin-3-ilkarbamat ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %93.1 saflık. LC/MS $m/z = 446.0 [M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.08 (s, 1H), 7.32 - 6.90 (m, 10H), 6.08 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 5.88 - 5.48 (m, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.05 - 3.10 (m, 4H), 2.32-2.17 (m,
 15 2H)

Örnek 182

2-(6-akriloil-3,6-diazabisiklo[3.1.1]heptan-3-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (193) (referans örnek)

2-(6-akriloil-3,6-diazabisiklo[3.1.1]heptan-3-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-
 5 karboksamid (11.0 mg; %11.8), 4,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butil 3,6-diazabisiklo[3.1.1]heptan-6-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %99.6 saflık. LC/MS $m/z = 458.0 [M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.09 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.25 - 6.83 (m, 7H), 6.53 - 6.05 (s, 2H),
 10 5.66 (d, $J = 24.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 43.5$ Hz, 2H), 4.18 - 3.79 (m, 2H), 3.67 - 3.24 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H).

Örnek 183



15

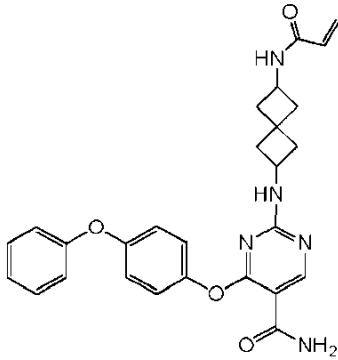
2-(((1-akriloil-4-floropiperidin-4-il)metil)amino)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (194) (referans örnek)

2-(((1-akriloil-4-floropiperidin-4-il)metil)amino)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (9.0 mg; %9.6), 4,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butil 4-(aminometil)-4-floropiperidin-1-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C,

20

7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %91.6 saflık. LC/MS $m/z = 492,0$ $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ 9.04 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.27 - 6.81 (m, 7H), 6.54 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.12 - 5.60 (m, 2H), 4.39-4.19 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 75.4$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H).

Örnek 184



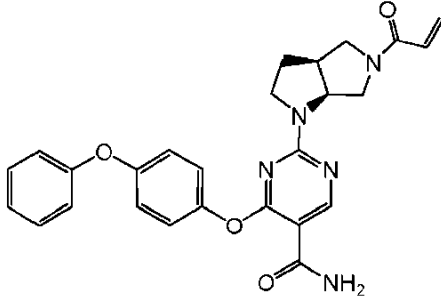
10

2-((6-akrilamidospiro[3.3]heptan-2-il)amino)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (195) (referans örnek)

2-((6-akrilamidospiro[3.3]heptan-2-il)amino)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (24.0 mg; %18.6), 4,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butil (6-aminospiro[3.3]heptan-2-il)karbamat ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %90.6 saflık. LC/MS $m/z = 486.0$ $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ 9.29 - 8.84 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.27 - 6.80 (m, 7H), 6.29 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 17.2, 10.4$ Hz, 2H), 5.82 - 5.38 (m, 1H), 4.68 - 4.20 (m, 1H), 2.68 - 2.25 (m, 4H), 2.1-2.09 (m, 4H).

20

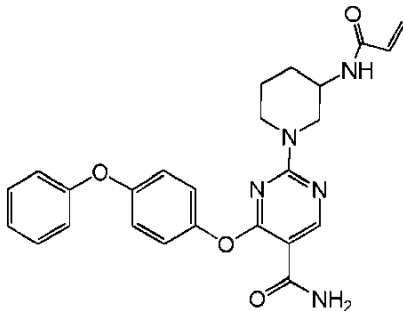
Örnek 185



- 5 **2-((3aS,6aS)-5-akriloilheksahidropirol[3,4-b]pirol-1(2H)-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (203)** (referans örnek)

2-((3aS-6aS-5-akriloilheksahidropirol[3,4-b]pirol-1(2H)-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (10.0 mg; %12.1), 4,6-
 10 dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, (3aS-6aS)-tert-butil heksahidropirol[3,4-b]pirol-5(1H)-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %98.7 saflık. LC/MS $m/z = 472.0 [M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ 9.08 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.73-6.96 (m, 10H), 6.39 (td, $J = 20.4,$
 15 18.8, 12.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 2H), 5.69-5.61 (m, 2H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.44-4.20 (m, 2H), 1.88 (tt, $J = 17.4, 8.3$ Hz, 2H).

Örnek 186

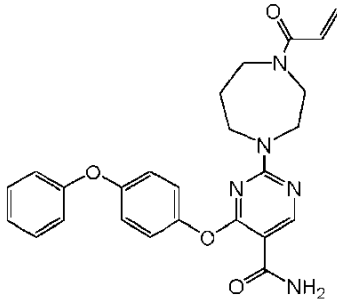


2-(3-(akrilamidopiperidin-1-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (204) (referans örnek)

2-(3-akrilamidopiperidin-1-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-
 5 karboksamid (10.0 mg; %12.1), 4,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, (tert-butil piperidin-3-ilkarbamat ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %98.7 saflık. LC/MS $m/z = 460.0 [M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ 9.06 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.44, 7.32-7.29 (m, 2H), 6.88-6.77 (m, 7H), 6.24 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 5.62
 10 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.70-3.64 (m, 4H), 1.81-1.77 (m, 4H).

Örnek 187

15



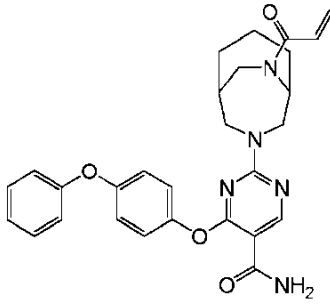
2-(4-akriloil-1,4-diazepan-1-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (206) (referans örnek)

20

2-(4-akriloil-1,4-diazepan-1-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (15.0 mg; %16.2), 4,6-dikloro nikotinamid, 4-fenoksifenol, tert-butil 1,4-diazepan-1-karboksilat ve akrilik asitten, yöntem 1A, 12A, 2C, 7D ve 2D ile hazırlandı. HPLC-UV: %97.8

saflık. LC/MS $m/z = 460,0$ $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.05 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.29 - 6.94 (m, 10H), 6.66 - 6.11 (m, 1H), 5.69 (td, $J = 18.5, 17.8, 10.2$ Hz, 2H), 4.11 - 3.68 (m, 4H), 3.68 - 3.26 (m, 4H), 1.89 - 1.31 (m, 2H).

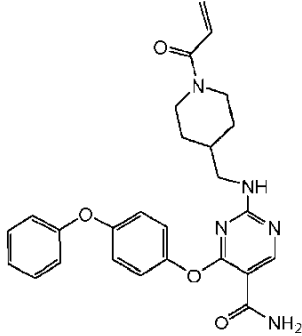
Örnek 188



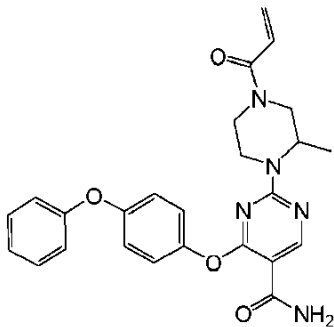
10

2-((1S,5R)-9-akriloil-3,9-diazabisiklo[3.3.2]dekan-3-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (208) (referans örnek)

2-(1S,5R)-9-akriloil-3,9-diazabisiklo[3.3.2]dekan-3-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (15.0 mg; %16.2), 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, tert-butil (1S,5R)-3,9-diazabisiklo[3.3.2]dekan-9-karboksilat ve akriloil klorürden, yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D ile hazırlandı. HPLC: %91.3, RT= 4.21 dak. MS: $m/z = 500$ $[M+H]^+$ 3.71 min. 1H NMR(400 MHz, Chloroform-d) δ 9.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.50-7.26 (m, 4H), 7.18 - 6.80 (m, 5H), 6.71 - 6.22 (m, 3H), 5.83 - 5.50 (m, 2H), 4.61 (d, $J = 39.9$ Hz, 2H), 4.27 - 3.55 (m, 3H), 3.21 - 2.83 (m, 3H), 2.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.66 - 1.12 (m, 4H).

Örnek 189**2-(((1-akriloylpiperidin-4-il)metil)amino)-4-(4-****fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (209)** (referans örnek)

2-(((1-akriloylpiperidin-4-il)metil)amino)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (5.0 mg; %5.2), 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, 1-(4-(aminometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-on ve akriloyl klorürden, yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D ile hazırlandı. HPLC: %91.3 RT = 4.21 dak. MS: m/z = 474 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.21 - 8.95 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.18 - 6.92 (m, 7H), 6.63 - 6.20 (m, 1H), 5.95 - 5.58 (m, 2H), 4.12 - 3.76 (m, 2H), 3.65 - 3.30 (m, 2H), 2.10 - 1.58 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 5H).

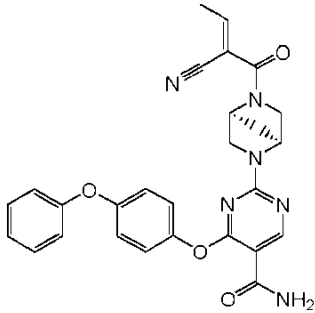
Örnek 190

2-(4-akriloil-2-metilpiperazin-1-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (218) (referans örnek)

2-(4-akriloil-2-metilpiperazin-1-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-
 5 karboksamid (8.0 mg; %8.6), 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, 1-(4-(aminometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-on ve akriloil klorürden, yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D ile hazırlandı. HPLC: %91.3, MS: m/z = 460 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 - 8.95 (m, 1H), 7.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.92 - 6.43 (m, 7H), 6.06 - 5.47 (m, 1H),
 10 4.85 (d, J = 30.3 Hz, 1H), 4.23 (tt, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 95.8, 18.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.35 (m, 2H), 2.33 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 3H).

Örnek 191

15



2-((1S,4S)-5-((E)-2-siyanobut-2-enoil)-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (211) (referans örnek)

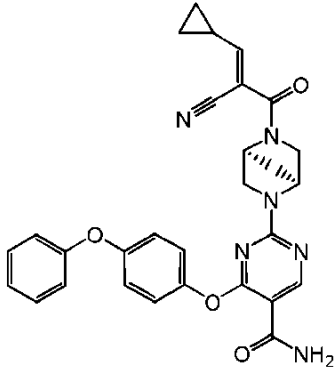
20

2-((1S,4S)-5-((E)-2-siyanobut-2-enoil)-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (6.0 mg; %3.7),

2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, tert-butil (1S,4S)-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat ve (E)-2-siyano-3-siklopropilakrilik asitten, yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D ile hazırlandı. HPLC: %91.3, MS: m/z = 497 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d 8.72 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.22 (m, 8H), 7.20 - 6.86 (m, 6H), 5.18 - 4.66 (m, 2H), 3.95 - 3.41 (m, 3H), 3.24-2.91 (m, 2H), 2.28 - 1.77 (m, 4H), 1.42 - 1.08 (m, 3H).

Örnek 192

10

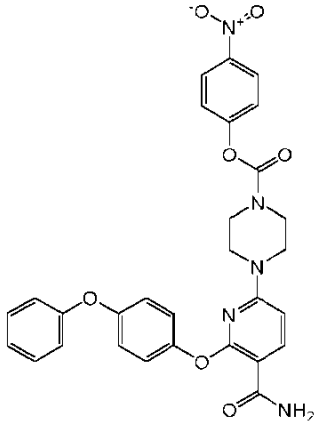


2-((1S,4S)-5-((E)-2-siyano-3-siklopropilakrilil)-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (210) (referans örnek)

2-((1S,4S)-5-((E)-2-siyano-3-siklopropilakrilil)-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid, 2,4-dikloropirimidin-5-karboksamid, tert-butil (1S,4S)-2,5-diazabisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat ve (E)-2-siyano-3-siklopropilakrilik asitten, yöntem 15A, 15B, 15C ve 15D ile hazırlandı. HPLC: %93.3, MS: m/z = 523 [M+H]⁺. ¹H NMR (400

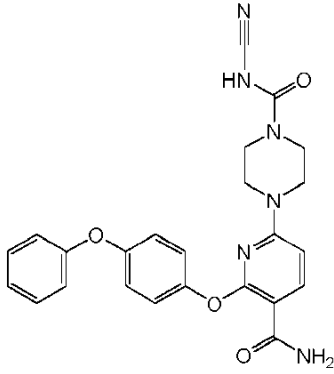
MHz, DMSO-d6) d 8.72 (s, 1H), 7.65 - 7.26 (m, 7H), 7.20 - 6.98 (m, 5H), 6.96 - 6.68 (m, 2H), 5.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.63 (m, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 0H), 4.00 - 3.47 (m, 2H), 3.11 (d, J = 10.8 Hz, 0H), 1.92 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 1.37 - 1.11 (m, 2H), 0.97 (d, J = 16.7 Hz, 2H).

Örnek 193



10 4-Nitrofenil 4-(5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-2-il) piperazin-1-karboksilat

2-(4-Fenoksi-fenoksi)-6-piperazin-1-il-nikotinamid hidroklorür (0.25 mmol; 1.00 denk; 105.00 mg) (yöntem 15A, 15B, 15C ile sentezlenmiştir), 4-nitro-fenilkloroformat (0.27 mmol; 1.10 denk; 54.54 mg) ve DIEA (0.74 mmol; 3.00 denk; 95.37 mg; 0.13 ml) ile DCM (62.40 mmol; 253.71 denk; 5300.00 mg; 4.00 ml) içerisinde birleştirildi. Reaksiyon, 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. 10 mL DCM ilave edildi ve bir doymuş bikarbonat çözeltisi ile yıkandı. Organikler toplandı, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve kuruyana kadar konsantre edilerek başlıktaki bileşik elde edildi ki bu, ilave saflaştırma yapılmadan kullanıldı (96.00 mg, %63). MS: m/z = 556 [M+H].



4-(5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-2-il)-N-siyanopiperazin-1-karboksamid (237) (referans örnek)

5

Siyanamid (0.86 mmol; 5.00 denk; 36.32 mg), THF (61.71 mmol; 357.13 denk; 4450.00 mg; 5.00 ml) içerisinde çözündürüldü ve sonra Sodyum hidrid, mineral yağ içinde %60 dispersiyon (0.43 mmol; 2.50 denk; 17.28 mg) ile işleme tabi tutuldu. Karışım, 21 dakika süreyle

10

oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra 2.5 mL kuru THF içinde 4-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-2-il]-piperazin-1-karboksilik asit 4-nitro-fenil ester (0.17 mmol; 1.00 denk; 96.00 mg) damla damla ilave edildi. Reaksiyon daha sonra 1 saat süreyle geri akışa ısıtıldı.

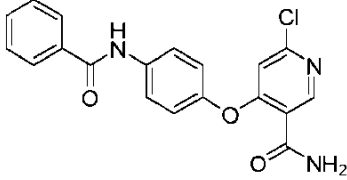
15

Reaksiyon daha sonra 1.5 mL suyla söndürüldü, sonra %10-90'lık bir CH₃CN/H₂O (%1 amonyum hidroksit) gradyanı kullanılarak ters faz üzerinde direkt olarak saflaştırıldı, böylelikle başlıktaki bileşik, bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi (22.00 mg; %27.8). HPLC:

20

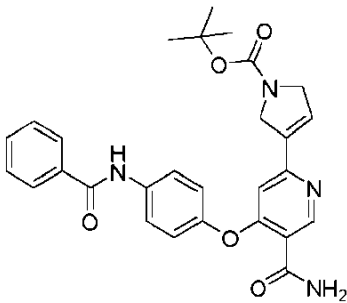
%97.1, MS: m/z = 459 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.06 (m, 5H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.29 (h, J = 4.3 Hz, 4H).

Örnek 194



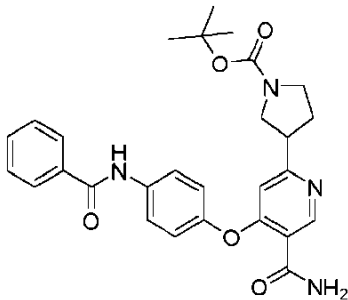
5 **4-(4-Benzamidofenoksi-6-kloronikotinamid**

DMF (5.00 ml; 10.00 V) içinde 4,6-dikloro-nikotinamid (500.00 mg; 2.59 mmol; 1.00 denk) içeren karıştırılmış bir çözeltiye, *N*-(4-hidroksi-fenil)-benzamid (669.79 mg; 3.11 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat (2611.36 mg; 7.77 mmol; 3.00 denk), oda sıcaklığında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı, TLC ile doğrulandı. Tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı, su (20 mL) ilave edilerek söndürüldü. Katı, filtre edildi ve vakum altında kurutuldu. Katı ayrıca asetonitril (25 mL) ile ezildi, filtre edildi ve vakum altında kurutulurak 4-(4-benzoilamino-fenoksi)-6-kloro-nikotinamid (900.00 mg; %94.4; tam beyaz olmayan katı) elde edildi. HPLC: %95.20 saflık. MS: $m/z = 368,0 [M+H]^+$.



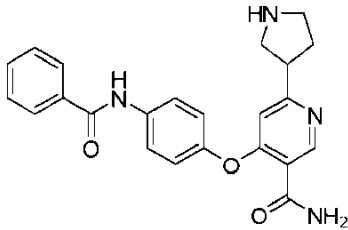
tert-Butil 3-(4-(4-benzamidofenoksi)-5-karbamoilpiridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirol-1-karboksilat

1,4-Diokan (8.10 ml; 9.00 V) ve su (0.90 ml; 1.00 V) içeren bir karışım içerisinde 4-(4-benzoilamino-fenoksi)-6-kloro-nikotinamid (900.00 mg; 2.33 mmol; 1.00 denk) ihtiva eden bir karıştırılmış çözeltiye, 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioksaborolan-2-il)-2,5-dihidro-pirol-1-karboksilik asit *tert*-butil ester (1389.21 mg; 4.66 mmol; 2.00 denk) ve sezyum karbonat (3.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve buna, bis(trifenilfosfin)paladyum (II) diklorür (81.99 mg; 0.12 mmol; 0.05 denk) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 14 saat süreyle 90°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlandığı, TLC ile doğrulandı. Tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu, bir Celite yatağından filtre edildi ve etil asetat (100 mL) ile yıkandı. Birleştirilen filtrat, su (100 mL) ve doymuş brin çözeltisi (50 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Organik solvent, indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek ham ügrün elde edildi; bu, silika jel (60-120 gözenekli) ve elüent olarak %70-80 heksan içinde etil asetat kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 3-[4-(4-benzoilamino-fenoksi)-5-karbamoil-piridin-2-il]-2,5-dihidro-pirol-1-karboksilik asit *tert*-butil ester (1000 mg; %69.7; tam beyaz olmayan katı) elde edildi. HPLC: %81.30 saflık. MS: $m/z = 501,0 [M+H]^+$.



tert-Butil 3-(4-(4-benzamidofenoksi)-5-karbamoilpiridin-2-il)pirolidin-1-karboksilat

Metanol (5.00 ml; 5.00 V) ve THF (5.00 ml; 5.00 V) içeren bir
 5 karışım içerisinde 3-[4-(4-Benzoilamino-fenoksi)-5-karbamoil-piridin-
 2-il]-2,5-dihidro-pirol-1-karboksilik asit *tert*-butil ester (1000.00 mg;
 1.62 mmol; 1.00 denk) ihtiva eden karıştırılmış çözeltiliye, karbon
 üstünde paladyum (%10 a/a) (172.85 mg; 0.16 mmol; 0.10 denk),
 10 nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 1Kg
 H₂ basıncında 4 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile izlendi.
 Reaksiyon karışımı, bir Celite pedinden filtre edildi. Celite, metanol
 ile yıkandı ve filtrat, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak 3-[4-
 (4-benzoilamino-fenoksi)-5-karbamoil-piridin-2-il]-pirolidin-1-
 karboksilik asit *tert*-butil ester (700.00 mg; 1.32 mmol; %81.5; tam
 15 beyazolmayan katı; ham ürün) elde edildi. HPLC: %95.02 saflık. MS:
 $m/z = 503,30 [M+H]^+$.

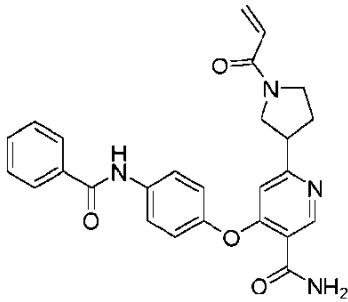


4-(4-Benzamidofenoksi)-6-(pirolidin-3-il)nikotinamid

20

1,4-Dioksan (3.50 ml; 5.00 V) içinde 3-[4-(4-benzoilamino-fenoksi)-
 5-karbamoil-piridin-2-il]-pirolidin-1-karboksilik asit *tert*-butil ester
 (700.00 mg; 1.32 mmol; 1.00 denk) içeren karıştırılmış bir çözeltiliye,
 dioksan içinde HCl (3.50 ml; 5.00 V), 0°C'de yavaş yavaş ilave edildi.
 25 Sonuçta elde edilen karışım, oda sıcaklığında 12 saat süreyle

karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı, TLC ile doğrulandı. Reaksiyon karışımı, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak tortu elde edildi. Tortu, su içinde çözündürüldü ve %10 NaHCO₃ çözeltisi ile bazlaştırıldı ve etil asetat ile özümlendi. Organik tabaka, su ile
 5 yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak ham ürün elde edildi. Ham ürün, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak 4-(4-Benzoilaminofenoksi)-6-pirolidin-3-il-nikotinamid (300.00 mg; %54.8; tam beyaz olmayan katı) elde edildi. MS: $m/z = 403,30 [M+H]^+$. HPLC: %97.29 saflık. ¹H
 10 NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.39 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.70 (bs, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H).



15

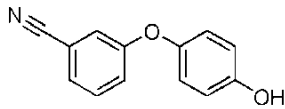
6-(1-Akriloylpirolidin-3-il)-4-(4-benzamidofenoksi)nikotinamid
(184) (referans örnek)

20 DCM (1.50 ml; 10.00 V) içinde 4-(4-benzoilamino-fenoksi)-6-pirolidin-3-il-nikotinamid (150.00 mg; 0.36 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, etil-diizopropil-amin (0.19 ml; 1.09 mmol; 3.00 denk) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımına, akriloyl klorür (0.03 ml; 0.33 mmol; 0.90 denk), 0°C'de damla damla ilave edildi.

Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı, TLC ile doğrulandı. Reaksiyon karışımı, buzlu su ile söndürüldü ve DCM (1x30ml) ile özümlendi. Organik tabaka, su, brin çözeltisi ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve
 5 indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak ham ürün elde edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM içinde metanol (%2-3) kullanılarak kolon kromatografisiyle (60-120 gözenekli) saflaştırıldı, böylelikle 6-(1-akriloil-pirolidin-3-il)-4-(4-benzoilamino-fenoksi)-nikotinamid (50.00 mg; %29.9; tam beyazolmayan katı) elde edildi. MS: $m/z = 457,20$
 10 $[M+H]^+$. HPLC: %99.77 saflık. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.38 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 6.13-6.07 (m, 1H), 5.65-5.60 (m, 1H), 3.93-3.42 (m, 5H), 2.21-1.92 (m, 2H).

15

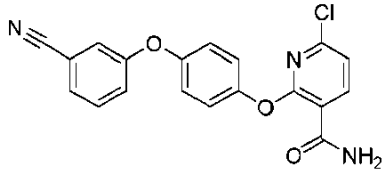
Örnek 195



20 3-(4-Hidroksifenoksi)benzonitril

0°C'de THF (10.00 ml; 10.00 V) içinde 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioksaborolan-2-il)-fenoksi]-benzonitril (1000.00 mg; 2.93 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, ilk önce sodyum
 25 hidroksid (117.06 mg; 2.93 mmol; 1.00 denk) ve ardından hidrojen peroksit (%30 çözeltili, 0.90 ml; 8.78 mmol; 3.00 denk) ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımı, 3 saat süreyle yavaş yavaş oda

sıcaklığına ılıtıldı. Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyon, buzla soğutulmuş su ilave edilerek yavaş yavaş söndürüldü ve sonra etil asetat ile özümlendi. Organik tabaka, su, sonra da brin ile yıkandı ve sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Solvent, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak 3-(4-hidroksi-fenoksi)-benzonitril (600.00 mg; %96.1; tam beyaz olmayan katı) elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDC13): δ 7.41-7.37 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.96-6.86 (m, 2H), 5.23 (s, 1H).

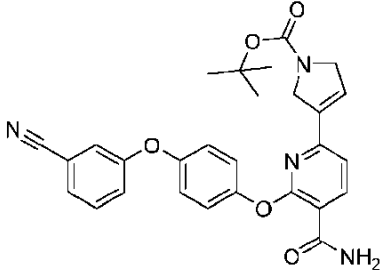


10

6-Kloro-2-(4-(3-siyanofenoksi)fenoksi)nikotinamid

DMF (5.00 ml; 10.00 V) içinde 2,6-dikloro-nikotinamid (500.00 mg; 2.62 mmol; 1.00 denk) içeren karıştırılmış bir çözeltiye, 3-(4-hidroksi-fenoksi)-benzonitril (670.16 mg; 3.14 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat (1722.97 mg; 5.24 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı, TLC ile doğrulandı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, su (20 mL) ilave edilerek söndürüldü. Katı, filtreleme yoluyla toplandı ve vakum altında kurutuldu. Katı ayrıca asetonitril (25 mL) ile ezildi ve filtre edildi ve vakum altında kurutulularak 6-kloro-2-[4-(3-siyano-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (800.00 mg; %83.6; tam beyaz olmayan katı) elde edildi. HPLC: %98.06 saflık. MS: $m/z = 364,0 [M+H]^+$.

25



tert-Butil 3-(5-karbamoil-6-(4-(3-siyanofenoksi)fenoksi)piridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirol-1-karboksilat

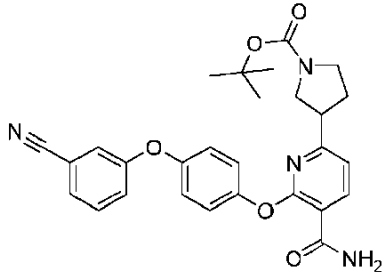
5

1,4-Diokan (7.20 ml; 9.00 V) ve su (0.80 ml; 1.00 V) içeren bir karışım içerisinde 6-kloro-2-[4-(3-siyano-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (800.00 mg; 2.14 mmol; 1.00 denk) ihtiva eden bir karıştırılmış çözeltiye, 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioksaborolan-2-il)-2,5-dihidro-pirol-1-karboksilik asit *tert*-butil ester (1278.96 mg; 4.29 mmol; 2.00 denk) ve sezyum karbonat (2117.57 mg; 6.43 mmol; 3.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra bis(trifenilfosfin)paladyum(II) diklorür (153.61 mg; 0.21 mmol; 0.10 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, 14 saat süreyle 90°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlandığı, TLC ile doğrulandı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu, bir Celite yatağından filtre edildi ve etil asetat (200 mL) ile yıkandı. Birleştirilen filtrat, su (100 mL) ve sonra da doymuş brin (150 mL) ile yıkandı ve sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Organik solvent, indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek 3-{5-karbamoil-6-[4-(3-siyano-fenoksi)-fenoksi]-piridin-2-il}-2,5-dihidro-pirol-1-karboksilik asit *tert*-butil ester (800.00 mg; %60.8; tam beyaz olmayan katı) elde edildi. HPLC: %81.20 saflık. MS: $m/z = 399,20 [M+H]^+$.

10

15

20



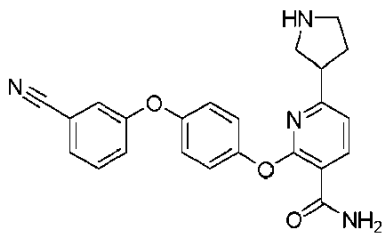
tert-Butil 3-(5-karbamoil-6-(4-(3-siyanofenoksi)fenoksi)piridin-2-il)pirolidin-1-karboksilat

5

Metanol (8.00 ml; 10.00 V) ve THF (8.00 ml; 10.00 V) içeren bir karışım içerisinde 3-{5-karbamoil-6-[4-(3-siyano-fenoksi)-fenoksi]-piridin-2-il}-2,5-dihidro-pirol-1-karboksilik asit *tert*-butil ester (800.00 mg; 1.30 mmol; 1.00 denk) ihtiva eden karıştırılmış çözeltiliye, karbon üstünde paladyum (%10 a/a) (138.67 mg; 0.13 mmol; 0.10 denk), nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 1Kg H₂ basıncında 4 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile izlendi. Reaksiyon karışımı, bir Celite yatağından filtre edildi ve metanol ile yıkandı. Filtrat, vakum altında buharlaştırılarak 3-{5-

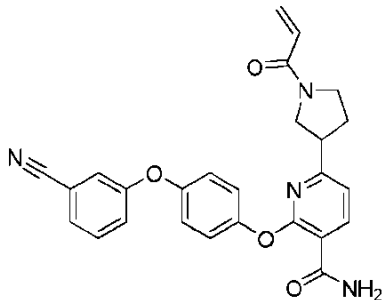
15 karbamoil-6-[4-(3-siyano-fenoksi)-fenoksi]-piridin-2-il}-pirolidin-1-karboksilik asit *tert*-butil ester (600.00 mg; %78.2; tam beyaz olmayan katı) elde edildi. HPLC: 85.01 saflık. MS: $m/z = 401,20$ $[M+H]^+$.

20



2-(4-(3-Siyanofenoksi)fenoksi)-6-(pirolidin-3-il)nikotinamid

1,4-Dioksan (6.00 ml; 10.00 V) içinde 3-{5-karbamoil-6-[4-(3-siyano-
 5 fenoksi)-fenoksi]-piridin-2-il}-pirolidin-1-karboksilik asit *tert*-butil
 ester (600.00 mg; 1.02 mmol; 1.00 denk) içeren karıştırılmış bir
 çözeltiye, Dioksan içinde HCl (6.00 ml; 10.00 V), 0°C’de yavaş yavaş
 damlalar halinde ilave edildi. Sonuçta elde edilen karışım, oda
 sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı,
 TLC ile doğrulandı. Reaksiyon karışımı, indirgenmiş basınç altında
 10 buharlaştırılarak tortu elde edildi. Tortu, su içinde çözündürüldü ve
 %10 NaHCO₃ çözeltisi ile bazlaştırıldı (pH 9’a kadar), etil asetat ile
 özümlendi, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında
 buharlaştırılarak ham ürün elde edildi. Ham ürün, flaş kromatografisi
 kullanılarak saflaştırıldı, böylelikle 2-[4-(3-Siyano-fenoksi)-fenoksi]-
 15 6-pirolidin-3-il-nikotinamid, açık yeşil bir katı halinde elde edildi (300
 mg; %71.7). MS: $m/z = 401,20 [M+H]^+$. HPLC: %97.49 saflık. ¹H
 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.10-8.08 (m, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.61-
 7.57 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.29-7.25 (m,
 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 7.68$ Hz, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H),
 20 2.95-2.90 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 1.94-1.90
 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H).



6-(1-Akrioloilpirolidin-3-il)-2-(4-(3-siyanofenoksi)fenoksi)nikotinamid (185) (referans örnek)

DCM içinde 2-[4-(3-siyano-fenoksi)-fenoksi]-6-pirolidin-3-il-nikotinamid (200.00 mg; 0.49 mmol; 1.00 denk) içeren bir

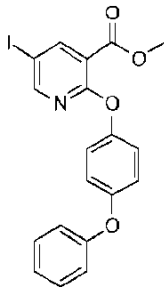
5 karıştırılmış çözeltiye, etil-diizopropil-amin (0.26 ml; 1.46 mmol; 3.00 denk) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımına, akriloil klorür (0.04 ml; 0.44 mmol; 0.90 denk), 0°C'de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı, TLC ile doğrulandı. Reaksiyon, buzlu su ilave edilerek

10 söndürüldü ve DCM (1x30ml) ile özümlendi. Organik tabaka, su, ardından brin ile yıkandı ve sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Solvent, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak ham ürün elde edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM içinde metanol (%3-4) kullanılarak flaş kromatografisiyle (60-120 gözenekli) saflaştırıldı,

15 böylelikle 6-(1-akrioloil-pirolidin-3-il)-2-[4-(3-siyano-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (60.00 mg; %27.0; tam beyazolmayan katı) elde edildi. MS: $m/z = 455,30 [M+H]^+$. HPLC: %99.44 saflık. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.14 (dd, $J = 4.08, 7.64$ Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H),

20 7.20-7.10 (m, 2H), 6.46-6.40 (m, 1H), 6.07-6.05 (m, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 3.84-3.63 (m, 1H), 3.56-3.37 (m, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H).

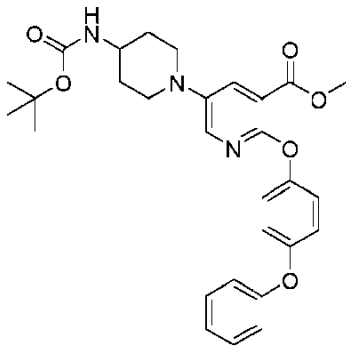
Örnek 196



5-İyodo-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester

DMF (40.00 ml; 10.00 V) içinde 2-kloro-5-iyodo-nikotinik asit metil ester (4.00 g; 12.77 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, potasyum karbonat (3.60 g; 25.55 mmol; 2.00 denk) ve 4-fenoksi-fenol (2.64 g; 14.05 mmol; 1.10 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Reaksiyon karışımı daha sonra 2 saat süreyle 90 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ve LC/MS ile izlenmiştir) reaksiyon ilk önce su (200 mL) ilave edilerek söndürüldü ve sonra dietil eter (3 x 100 mL) ile özümlendi. Organik fazlar birleştirildi, su (2 x 100 mL) ile yıkandı ve sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Solvent, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak 5-iyodo-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (4.00 g, %60.2), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi.

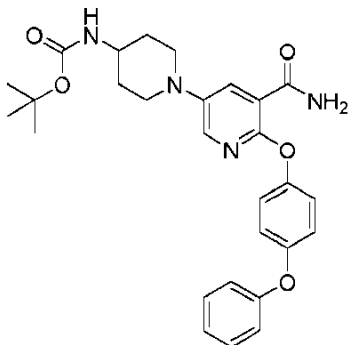
HPLC: %86 saflık. MS $m/z = 448 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 4H), 3.9 (s, 3H).



4-tert-Butoksikarbonilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] biperidinil-5'-karboksilik asit metil ester

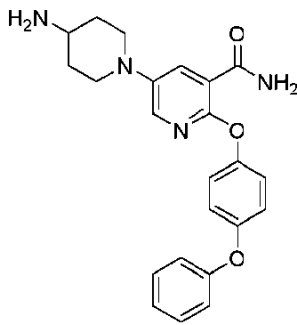
1,4-Dioksan (20.00 ml; 20.00 V) içinde 5-iyodo-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (1.00 g; 1.92 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, piperidin-4-il-karbamik asit tert-butil

ester (0.50 g; 2.31 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat, oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra disikloheksil-(2',6'-diizopropoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.05 g; 5 0.10 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, kapalı bir tüpte 16 saat süreyle 100°C'de ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanması üzerine (TLC ile izlenen şekilde) reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu. Reaksiyon karışımı, bir Celite yatağından filtre edildi; daha sonra bu, 10 EtOAc (50 L) ile yıkandı. Filtrat, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile yıkandı ve sonra sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Solvent, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Sonuçta elde edilen tortu, silika jel (60-120 gözenekli) ve bir elüent olarak (3:7 EtOAc:Pet eter kullanılarak flaş kromatografisiyle saflaştırıldı; böylelikle 4-tert-butoksikarbonilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H- 15 [1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit metil ester (800.00 mg,%66.7), bir kahverengi yarı katı halinde elde edildi. HPLC %83.3 saflık. MS m/z = 520 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.0 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.77-7.36 (m, 2H), 7.13-7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 6H), 6.87-6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.60-.3.58 (d, J = 12.6 20 Hz, 2H), 3.3 (s, 1H), 2.78-2.73 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.80-1.77 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).



[5'-Karbamoil-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il]-karbamik asit tert-butil ester

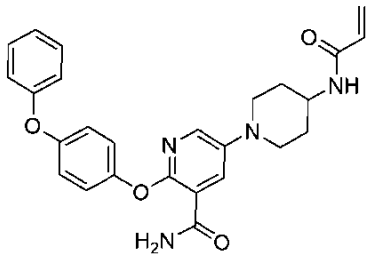
Metanolik amonyak (8.00 ml; 10.00 V) içinde 4-tert-butoksikarbonilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit metil ester (800 mg; 1.28 mmol; 1.00 denk) içeren bir çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'ye kadar ısıtıldı. Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek [5'-karbamoil-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3, 4, 5, 6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il]-karbamik asit tert-butil ester (600.00 mg, %87.2), bir sarı katı halinde elde edildi.. HPLC %94.1 saflık. MS $m/z = 505 [M+H]^+$. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91(s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73-7.36 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 4H), 6.99-6.85 (m,1H), 3.59-3.56 (s, 2H), 3.31(s, 1H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.80-1.77 (d, 2H), 1.55-1.50 (d, 2H), 1.45 (s, 9H).



20 **4-Amino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid**

DCM (10.00 ml) içinde [5'-karbamoil-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il]-karbamik asit tert-butil ester (400

mg; 0.75 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (10.00 ml), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) karışım, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM/%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek 4-amino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (380.00 mg, %95.6), bir açık kahverengi yağ halinde elde edildi. HPLC: %75.9 saflık. MS $m/z = 405 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.9 (s, 1H), 7.92-7.76 (m, 3H), 7.76-7.13 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 4H), 7.02-6.99 (m, 5H), 4.46-4.44 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.5 (s, 2H), 1.98-1.70 (m, 2H).



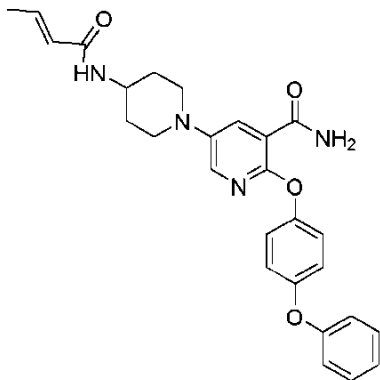
4-Akriloylamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (197) (referans örnek)

-10°C'de nitrojen altında kuru DCM (5.10 ml; 30.00 V) içinde 4-amino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (170.00 mg; 0.32 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, *N,N*-diizopropiletilamin (0.17 ml; 0.96 mmol;

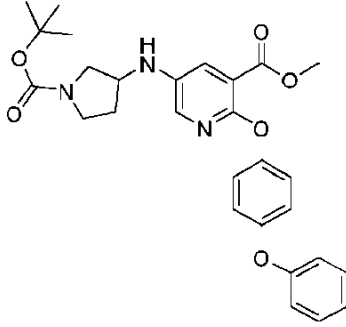
3.00 denk) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C 'de nitrojen altında 15 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra damla damla akriloil klorür (0.03 ml; 0.35 mmol; 1.10 denk) ilave edildi ve karışım, -10°C 'de 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak %0-2 DCM:MeOH kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 4-akriloilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (50.00 mg, %33.5), bir tam beyazolmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %98 saflık. MS m/z = 459 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08-8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.76-7.75 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 4H), 6.24-6.17 (m, 1H), 6.05-6.05 (m, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.77-3.59 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H).

20 Örnek 197



4-((E)-BUt-2-enoilamino)-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (200) (referans örnek)

-10°C'de nitrojen altında kuru DCM (6.00 ml; 30.00 V) içinde 4-
 5 amino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-
 karboksilik asit amid (200.00 mg; 0.38 mmol; 1.00 denk) içeren bir
 karıştırılmış çözeltiliye, *N,N*-diizopropiletilamin (0.20 ml; 1.13 mmol;
 3.00 denk) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 15
 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra (E)-but-2-enoil klorür (0.04 g; 0.38
 10 mmol; 1.00 denk) ile damla damla işleme tabi tutuldu. Reaksiyon
 karışımı daha sonra -10°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı.
 Reaksiyonun TLC'ye göre tamamlanmasından sonra reaksiyon, su (50
 mL) ile söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik
 tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat
 15 üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi.
 Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika
 jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı,
 böylelikle 4-((E-but-2-enoilamino)-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-
 tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (70.00 mg,
 20 %37.7), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %95.6
 saflık. MS $m/z = 473 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 7.92-7.86 (d, $J = 23.6$ Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.75 (s, 3H), 7.41-
 7.37 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 4H), 6.62-6.56 (m,
 1H), 5.90-5.85 (dd, $J = 15.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.62-3.59 (m, 3H), 2.83-
 25 2.78 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.83-1.76 (m, 5H), 1.50-1.47 (m, 2H).

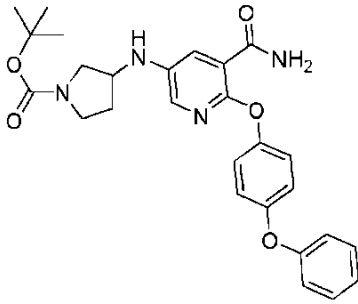
Örnek 198

5 **5-(1-*tert*-Butoksikarbonil-pirolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester**

1,4-Dioksan (15.00 ml; 15.00 V) içinde 5-iyodo-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (1.00 g; 1.92 mmol; 1.00 denk)
 10 içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 3-amino-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (0.44 g; 2.31 mmol; 1.20 denk), oda sıcaklığında nitrogen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrogen ile gazı alındı. Reaksiyon karışımı daha sonra disikloheksil-(2',4',6'-triizopropoksi-4,6-
 15 dimetoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.06 g; 0.10 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (181.54 mg; 0.19 mmol; 0.10 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ve LC/MS ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu.
 20 Reaksiyon, su (100 mL) ilave edilerek söndürüldü ve EtOAc ile özümlemlendi (3x50 mL). Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 50 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak %25 EtOAc:Pet eter

kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(1-tert-butoksikarbonil-pirolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (900.00 mg, %90.7), bir kahverengi yarı kahalinde elde edildi. HPLC: 5 %98 saflık. MS $m/z = 506 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76-7.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.12-7.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.99-6.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 5H), 6.18-6.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.39 (s, 9H).

10

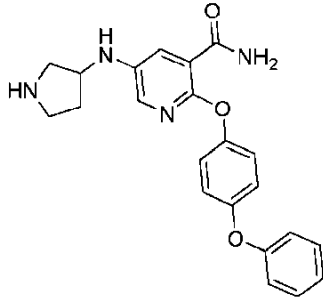


3-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-ilamino]-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester

15

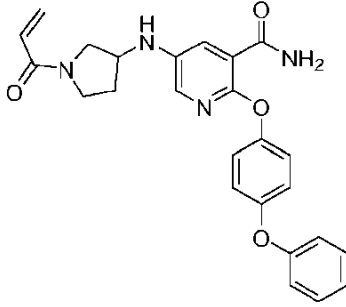
Metanolik amonyak (24.00 ml; 30.00 V) içinde 5-(1-tert-butoksikarbonil-pirolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (800.00 mg; 1.56 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'ye ısıtıldı. 20 Reaksiyon, TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek 3-[5-karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-ilamino]-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (700.00 mg, %89.6), bir sarı katı halinde elde edildi.. HPLC %98 saflık. MS $m/z = 435 [M+H]$ (t-

Butanol klivajı). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69-7.67 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.62-7.61 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 4H), 6.06-6.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.35-3.32 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 1.78-1.74 (m, 2H),
5 1.39 (s, 9H).



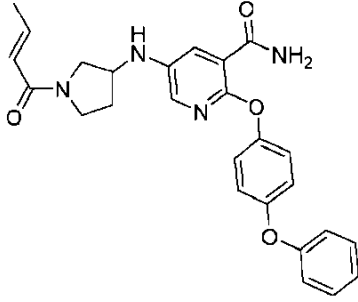
2-(4-Fenoksi-fenoksi)-5-(pirolidin-3-ilamino)-nikotinamid

10 DCM (10.00 ml) içinde 3-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-ilamino]-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butyl ester (600.00 mg; 1.21 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (10.00 ml), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında
15 karıştırıldı. Reaksiyon karışımının tamamlanmasından sonra bu, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM/%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde
20 kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek 2-(4-fenoksi-fenoksi)-5-(pirolidin-3-ilamino)-nikotinamid (400.00 mg, %68.9), bir berrak, renksiz sıvı halinde elde edildi. HPLC: %81.1 saflık. MS $m/z = 390.44$ [M+H].



**5-(1-Akrioloil-pirolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
nikotinamid (201) (referans örnek)**

Kuru DCM (6.00 ml; 30.00 V) içinde 2-(4-fenoksi-fenoksi)-5-
 5 (pirolidin-3-ilamino)-nikotinamid (200 mg; 0.41 mmol; 1.00 denk)
 içeren bir karıştırılmış çözeltiye, *N,N*-diizopropiletilamin (0.22 ml;
 1.24 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave
 edildi. Karıştırmaya, -10 °C'de nitrojen altında 15 dakika süreyle
 devam edildi. Daha sonra damla damla akriloil klorür (0.03 ml; 0.41
 10 mmol; 1.00 denk) ilave edildi ve karıştırmaya, -10°C'de 30 dakika
 süreyle devam edildi. Reaksiyonun TLC'ye göre tamamlanmasından
 sonra reaksiyon, su (50 mL) ile söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile
 özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile
 yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç
 15 altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak DCM:MeOH (%0-2)
 kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon
 kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(1-akrioloil-pirolidin-3-
 ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (50.00 mg, %27.0), bir
 tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %99.6 saflık. MS
 20 $m/z = 445$ [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69-7.63 (m,
 3H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.02-
 6.98 (m, 4H), 6.58-6.54 (m, 1H), 6.16-6.07 (m, 2H), 5.68-5.65 (m,
 1H), 4.07-3.89 (m, 1H), 3.88-3.45 (m, 4H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.92-
 1.77 (m, 1H).

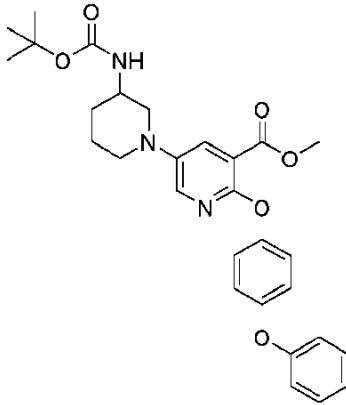
Örnek 199

**5-[1-((E)-But-2-enoil)-pirolidin-3-ilamino]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
5 nikotinamid (202) (referans örnek)**

Kuru DCM (6.00 ml; 30.00 V) içinde 2-(4-fenoksi-fenoksi)-5-(pirolidin-3-ilamino)-nikotinamid (200.00 mg; 0.42 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, *N,N*-diizopropiletilamin (0.22 ml; 1.25 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de nitrojen altında 5 dakika süreyle devam edildi. Daha sonra (E)-but-2-enoil klorür (0.04 ml; 0.42 mmol; 1.00 denk) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı daha sonra -10°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ile söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak DCM:MeOH (%0-2) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-[1-((E)-but-2-enoil)-pirolidin-3-ilamino]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (30.00 mg, %15.7), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %95.58 saflık. MS m/z = 459 [M+H]. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ7.69 (s, 2H), 7.63-7.62 (d, *J* = 2.1 Hz,

1H), 7.46-7.44(dd, $J = 7.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 4H), 6.70-6.63 (m, 1H), 6.29-6.11 (m 1H), 6.10-6.06 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.64-3.45 (m, 3H), 2.49-1.80 (m, 5H).

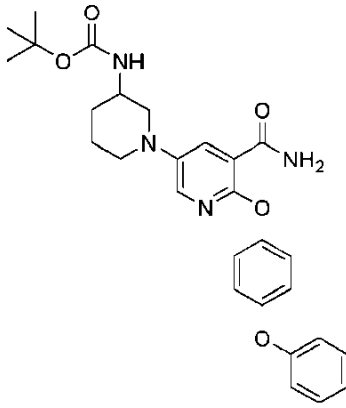
5 Örnek 200



10 3-tert-Butoksikarbonilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit metil ester

1,4-Dioksan (40.00 ml; 20.00 V) içinde 5-iyodo-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (2.00 g; 3.85 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, piperidin-3-il-karbamik asit tert-butil ester (1.00 g; 4.62 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat (2.58 g; 7.69 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra disikloheksil-(2',6'-diizopropoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.09 g; 0.19 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.36 g; 0.38 mmol; 0.10 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, kapalı bir tüpte 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanması üzerine (TLC

ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu ve Celite'den filtre edildi. Celite, EtOAc (50 mL) ile yıkandı. Filtrat, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve sonra indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak (3:7) EtOAc:Pet eter kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı; böylelikle 3-tert-butoksikarbonilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit metil ester (800.00 mg,%36.5), bir sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %91.1 saflık. MS $m/z = 520$ [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.77-7.76 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.40-7.13 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 7H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.37 (s, 9H).

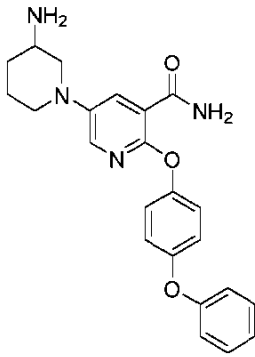


15

tert-butil (1-(5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il) piperidin-3-il)karbamat

20 Metanolik amonyak (20.00 ml; 25.00 V) içinde 3-tert-butoksikarbonilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit metil ester (800.00 mg; 1.40 mmol;

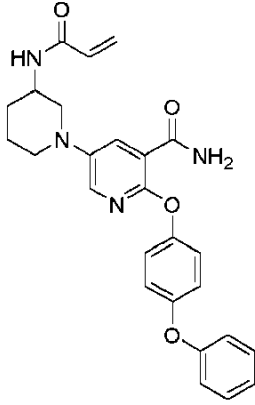
1.00 denk) içeren bir çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'ye kadar ısıtıldı. Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım, indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek 1-(5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il)-
5 pperidin-3-il)karbammat (0.60 g, %76.3), bir sarı katı halinde elde edildi.. HPLC: %94.80 saflık. MS $m/z = 505$ [M+H].



10 **4-Amino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']**
bipiridinil-5'-karboksilik asit amid

DCM (6.00 ml; 10.00 V) içinde [5'-karbamoil-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-
3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-3-il]-karbamik asit tert-butil
15 ester (600.00 mg; 1.07 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış
çözeltiye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (6.00 ml; 10.00 V), oda
sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi.
Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı.
Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım, indirgenmiş basınç
20 altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş
sulu sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve
DCM:%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin
(20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş

basınç altında konsantre edilerek 3-amino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (400.00 mg, %65.6), bir açık kahverengi zatk halinde elde edildi. HPLC: %71.20 saflık. MS $m/z = 405 [M+H]$. 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)
 5 δ 7.93-7.92 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 7.81-7.80 (t, $J = 10.9$ Hz, 3H), 7.41-7.15 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 4H), 3.63-3.38 (m, 4H), 3.03-0.00 (m, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H).



10

3-Akrioloilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (198) (referans örnek)

15 Kuru DCM (3.00 ml; 30.00 V) içinde 3-amino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (100.00 mg; 0.18 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, *N,N*-diizopropiletilamin (0.09 ml; 0.53 mmol; 3.00 denk), -10°C 'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C 'de 15
 20 dakika süreyle devam edildi. Daha sonra damla damla akriloil klorür (0.02 ml; 0.19 mmol; 1.10 denk) ilave edildi ve karıştırmaya, -10°C 'de 30 dakika süreyle devam edildi. Reaksiyonun TLC'ye göre

tamamlanmasından sonra reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabaka, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak

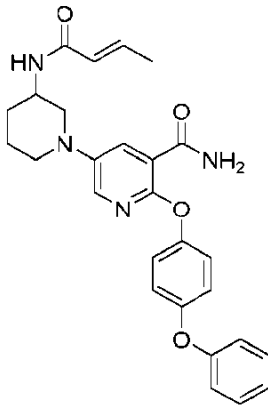
5 DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 3-akriloilamino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (25.00 mg, %29.9), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %97 saflık. MS m/z =

10 459[M+H]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.15-8.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.729-7.722 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.40-7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13-7.10 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 4H), 6.28-6.21(m, 1H), 6.11-6.07 (dd, J = 17.1,2.2 Hz, 1H),

15 5.60-5.57 (dd, J = 10.1,2.2Hz, 1H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 1H).

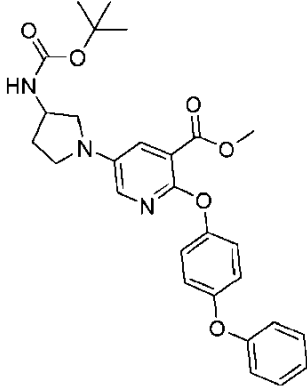
Örnek 201



3-((E)-But-2-enoilamino)-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (213) (referans örnek)

Kuru DCM (6.00 ml; 30.00 V) içinde 3-amino-6'-(4-fenoksi-fenoksi)-
 5 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (200.00
 mg; 0.38 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, *N,N*-
 diizopropiletilamin (0.20 ml; 1.13 mmol; 3.00 denk), -10°C'de
 nitrojen altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -
 10°C'de 15 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra (E)-but-2-enoil klorür
 10 (39.63 mg; 0.38 mmol; 1.00 denk) ile damla damla işleme tabi
 tutuldu. Karıştırmaya, -10°C'de 30 dakika süreyle devam edildi.
 Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir)
 reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL)
 ile özümlendi. Birleştirilen organik tabaka, brin (1 x 20 mL) ile
 15 yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre
 edildi. Ham ürün, elüent olarak DCM: MeOH (9.5:0.5) kullanılarak
 silika jek (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle
 saflaştırıldı, böylelikle 3-((E)-but-2-enoilamino)-6'-(4-fenoksi-
 fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit
 20 amid (37.00 mg,%20.2), bir tam beyazolmayan katı halinde elde
 edildi. HPLC: %95.2 saflık. MS $m/z = 473[M+H]^+$. ¹H NMR (400
 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91-7.90 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.75-7.71 (t, *J* =
 12.8 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.03-6.99 (m,
 7H), 6.64-6.58 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.50-2.49 (m,
 25 1H), 1.79-1.77 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 2H).

Örnek 202

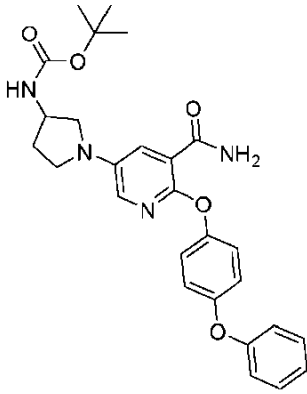


5 5-(3-tert-Butoksikarbonil-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinic asit metil ester

1,4-Dioksan (40.00 ml; 20.00 V) içinde 5-iyodo-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinic asit metil ester (2.00 g; 4.01 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, pirolidin-3-il-karbamik asit tert-butil ester (0.91 g; 4.81 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat (2.69 g; 8.01 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra tris(sibenzilidenaseton)dipaladyum(0) ve disikloheksil-(2',6'-diizopropoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.10 g; 0.20 mmol; 0.05 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, kapalı bir tüpte 16 saat süreyle 100°C'de ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlandığı, TLC ile doğrulandı. Tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu ve Celite'den geçirilerek filtre edildi. Celite, EtOAc (50 mL) ile yıkandı. Filtrat, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak (3:7) EtOAc:Pet eter

kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(3-tert-butoksikarbonil-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (1.20 g, %53.0), bir sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %84.42 saflık. MS m/z = 506[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.699-7.692 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.22-7.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.12-7.08 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 6H), 4.15 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

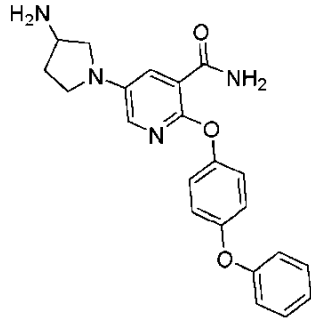
10



**{1-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-pirolidin-3-il}-
karbamik asit tert-butil ester**

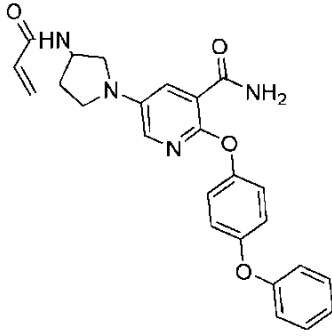
15 Metanolik amonyak (36.00 ml; 30.00 V) içinde 5-(3-tert-butoksikarbonilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (1.20 g; 2.20 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra
20 reaksiyon karışımı, vakum altında konsantre edilerek {1-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-pirolidin-3-il}-karbamik asit tert-butil ester (0.80 g, %68.7), bir sarı katı halinde elde edildi..

HPLC: %92.5 saflık. MS $m/z = 491[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56-7.55 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.22-7.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.25-3.24 (m, 1H),
 5 3.06-3.03 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.38 (s, 9H).



5-(3-Amino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid

DCM (8.00 ml; 10.00 V) içinde {1-[5-karbamoil-6-(4-fenoksi-
 10 fenoksi)-piridin-3-il]-pirolidin-3-il}-pirolidin-3-il}-karbamik asit tert-
 butil ester (800.00 mg; 1.50 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış
 çözeltiye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (4.00 ml; 5.00 V)), oda
 sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi.
 Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı.
 15 Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım, indirgenmiş basınç
 altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş
 sulu sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve
 DCM:%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin
 (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum
 20 altında konsantre edilerek 5-(3-amino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-
 fenoksi)-nikotinamid (500.00 mg, %78.2), bir açık sarı sıvı halinde
 elde edildi. HPLC: %91.60 saflık. MS $m/z = 391[M+H]^+$.



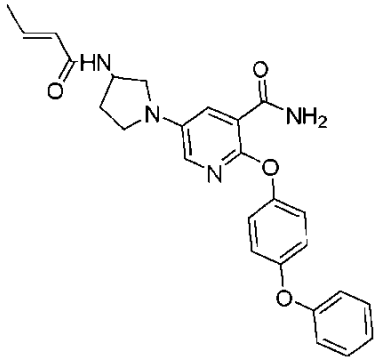
**5-(3-Akriloilamino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-
nikotinamid (196) (referans örnek)**

5

Kuru DCM (4.00 ml; 20.00 V) içinde 5-(3-amino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (200.00 mg; 0.47 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.25 ml; 1.41 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 15 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra akriloil klorür (0.04 g; 0.47 mmol; 1.00 denk) ile damla damla işleme tabi tutuldu. Karıştırmaya, -10°C'de 30 dakika daha devam edildi. Reaksiyonun TLC'ye göre tamamlanmasından sonra reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile 15 özümlendi. Birleştirilen organik tabaka, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(3-akriloil-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)- 20 nikotinamid (30.00 mg, %14.1), bir açık sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %98.36 saflık. MS $m/z = 445[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40-8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.60-7.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.13-6.98 (m, 7H), 6.26-6.07 (m,

2H), 5.60-5.57(dd, J = 9.9 , 2.2Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H).

5 Örnek 203



5-[3-((E)-But-2-enoilamino)-pirolidin-1-il]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-

10 **nikotinamid (199)** (referans örnek) Kuru DCM (6.00 ml; 30.00 V) içinde 5-(3-amino-pirolidin-1-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (200 mg; 0.47 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.25 ml; 1.41 mmol; 3.00 denk), -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 15

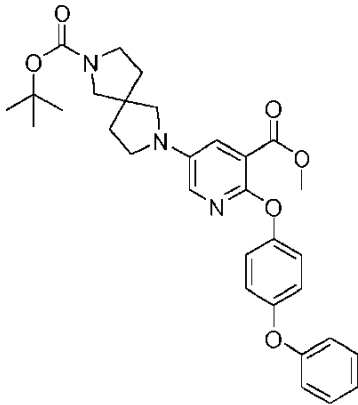
15 dakika süreyle devam edildi ve sonra reaksiyon karışımı, (E)-but-2-enoil klorür (0.05 g; 0.47 mmol; 1.00 denk) ile damla damla işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı daha sonra -10°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun TLC'ye göre tamamlanmasından sonra reaksiyon, su (50 mL) ile söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile

20 özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, birin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle

saflaştırıldı, böylelikle 5-[3-((E)-but-2-enoilamino)-pirolidin-1-il]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (90.00 mg, %40.4), bir açık sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %96.60 saflık. MS $m/z = 459[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.17 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.13-6.98 (m, 7H), 6.65-6.60 (m, 1H), 5.89 (dd, J = 15.3, 1.6Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.0(s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.33-2.34 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 4H).

Örnek 204

10

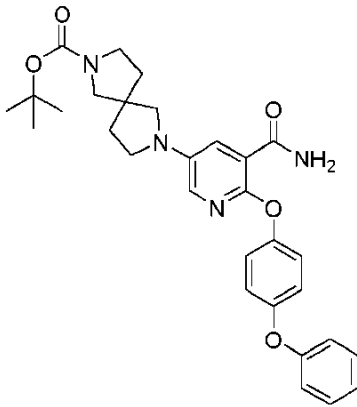


7-[5-Metoksikarbonil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-2,7-diaza-spiro[4.4]nonan-2-karboksilik asit tert-butil ester

15

1,4-Dioksan (20.00 ml; 20.00 V) içinde 5-iyodo-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (1.00 g; 1.92 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, 2,7-diaza-spiro[4.4]nonan-2-karboksilik asit tert-butil ester (0.57 g; 2.31 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat (1291.84 mg; 3.85 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve

- sonra disikloheksil-(2',6'-diizopropoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.05 g; 0.10 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (90.77 mg; 0.10 mmol; 0.05 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, kapalı bir tüpte 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı.
- 5 Reaksiyonun tamamlandığı, TLC ile doğrulandı. Tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu ve Celite'den geçirilerek filtre edildi. Celite yatağı, EtOAc (50 mL) ile yıkandı. Filtrat, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi.
- 10 Tortu, bir elüent olarak (3:7) EtOAc: Pet. eter kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı; böylelikle 7-[5-metoksikarbonil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-2,7-diaza-spiro[4.4]nonan-2-karboksilik asit tert-butil ester (400.00 mg, %31.8), bir kahverengi yarı katı halinde elde edildi. HPLC:
- 15 %63.95 saflık. MS $m/z = 546 [M+H]^+$.

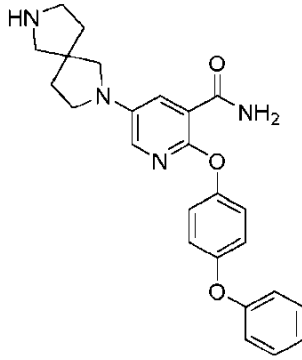


7-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-2,7-diaza-spiro[4.4]nonan-2-karboksilik asit tert-butil ester

20

Metanolik amonyak (4.00 ml; 10.00 V) içinde 7-[5-metoksikarbonil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-2,7-diaza-spiro[4.4]nonan-2-

karboksilik asit tert-butil ester (400.00 mg; 0.61 mmol; 1.00 denk) içeren bir çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'ye kadar ısıtıldı. Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım, vakum altında konsantre edilerek 7-
5 [5-karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-2,7-diaza-
spiro[4.4]nonan-2-karboksilik asit tert-butil ester (300.00 mg, %41.7), bir sarı katı halinde elde edildi.. HPLC: %45 saflık. MS $m/z = 531$ $[M+H]^+$.

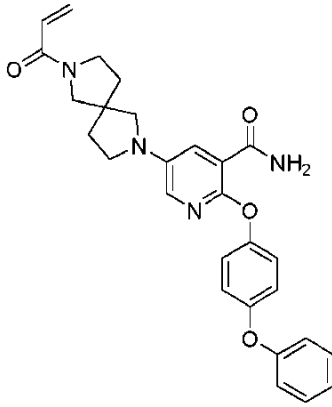


10

5-(2,7-Diaza-spiro[4.4]non-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid

DCM (10.00 ml) içinde 7-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-
15 3-il]-2,7-diaza-spiro[4.4]nonan-2-karboksilik asit tert-butil ester
(400.00 mg; 0.75 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye,
1,4-dioksan içinde 4N HCl (10.00 ml), oda sıcaklığında nitrojen
atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat
süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından
20 sonra (TLC ile izlenmiştir) karışım, indirgenmiş basınç altında
konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu
sodyum bikarbonat çözeltisi (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve
DCM:%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin

(20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (240.00 mg, %55.0), bir açık kahverengi yağ halinde elde edildi. HPLC: %73.60 saflık. MS m/z = 431 $[M+H]^+$.



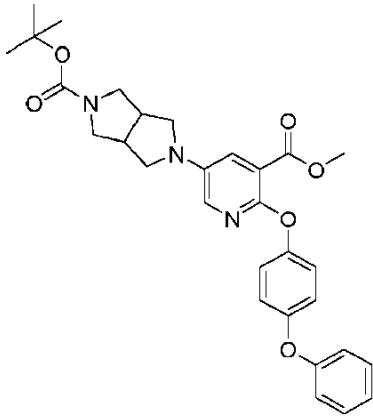
10

5-(7-Akrioloil-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (224) (referans örnek)

[0667] Kuru DCM (3.00 ml; 30.00 V) içinde 5-(2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (100.00 mg; 0.18 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.09 ml; 0.53 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 15 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra akrioloil klorür (0.02 ml; 0.19 mmol; 1.10 denk) ile damla damla işleme tabi tutuldu. Karıştırmaya, -10°C'de 30 dakika süreyle devam edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL)

ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak DCM:MeOH (%0-2) kullanılarak silika jel (60-120
 5 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(7-akriloil-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (15.00 mg, %17.2), bir uçuk sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %94.57 saflık. MS $m/z = 485[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58-7.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.573-7.570 (d, $J = 1.2$
 10 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.13-6.98 (m, 7H), 6.57-6.50 (dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz, 1H), 6.16-6.09 (m, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 3.69-3.66 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 3H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 3H), 1.90-1.85 (m, 1H).

15 Örnek 205



5-[5-Metoksikarbonil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester

20

1,4-Dioksan (30.00 ml; 15.00 V) içinde 5-iyodo-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (2.00 g; 3.85 mmol; 1.00 denk)

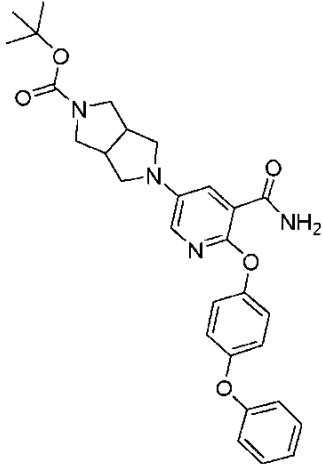
içeren bir karıştırılmış çözeltiye, heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester (1.06 g; 4.62 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat (2.58 g; 7.69 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon

5 karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra disikloheksil-(2',6'-diizopropoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.09 g; 0.19 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.18 g; 0.19 mmol; 0.05 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, kapalı bir tüpte 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun

10 tamamlandığı, TLC ile doğrulandı. Tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu ve Celite'den geçirilerek filtre edildi. Celite yatağı, EtOAc (50 mL) ile yıkandı. Organik fazlar birleştirildi, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Tortu, bir

15 elüent olarak (3:7) EtOAc:Peteter kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı; böylelikle 5-[5-metoksikarbonil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester (1.50 g,%67.4), bir

20 açık turuncu katı halinde elde edildi. HPLC: %91.90 saflık. MS $m/z = 532[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72-7.71 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 6H), 3.8 (s, 3H), 3.53-3.51 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.44-3.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20-3.15 (m, 4H), 3.0 (s, 2H), 1.4 (s, 9H).



5-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester

5

Metanolik amonyak (30.00 ml; 20.00 V) içinde 5-[5-metoksikarbonil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester (1.50 g; 2.57 mmol; 1.00 denk) içeren bir çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'ye kadar ısıtıldı.

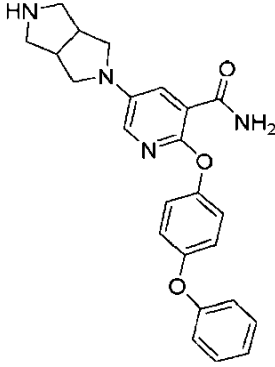
10

Reaksiyon, TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım, vakum altında konsantre edilerek 5-[5-karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-

karboksilik asit tert-butil ester (1.30 g, %91.3), bir sarı katı halinde elde edildi.. HPLC: %93.20 saflık. MS $m/z = 517 [M+H]^+$. ¹H NMR

15

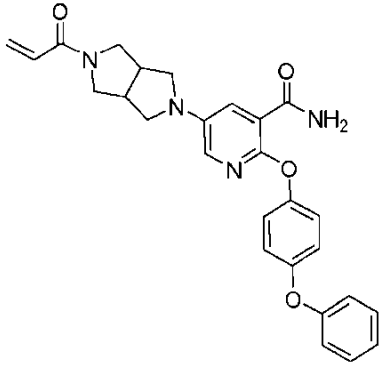
(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.7 (s, 2H), 7.59-7.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 4H), 3.52-3.51 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.51-5.42 (d, $J = 35.5$ Hz, 2H), 3.19-3.14 (m, 4H), 3.1 (s, 2H), 3.1 (s, 9H).



5-(Heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-

5 nikotinamid

DCM (10.00 ml) içinde 5-[5-karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-il]-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester (1.00 g; 1.80 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 1,4-
 10 dioksan içinde 4N HCl (10.00 ml), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) karışım, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu sodyum
 15 bikarbonat çözeltisi (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM:%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek 5-(heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (800.00mg, %83.7), bir renksiz sıvı
 20 halinde elde edildi. HPLC: %78.62 saflık. MS $m/z = 417,30 [M+H]^+$.



5-(5-Akrioloil-heksahidro-pirololo[3,4-c]pirol-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (216) (referans örnek)

5

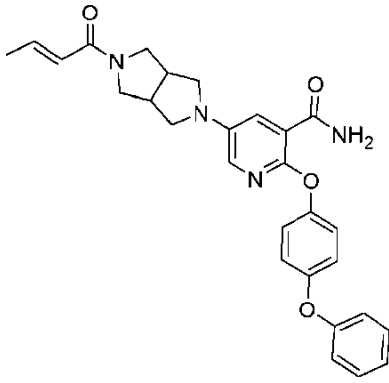
Kuru DCM (12.60 ml; 30.00 V) içinde 5-(heksahidro-pirololo[3,4-c]pirol-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (420.00 mg; 0.77 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.41 ml; 2.30 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 15 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra akriloil klorür (0.07 ml; 0.84 mmol; 1.10 denk) ile damla damla işleme tabi tutuldu. Karıştırmaya, -10°C'de 30 dakika süreyle devam edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak DCM:MeOH (%0-2) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(5-akrioloil-heksahidro-pirololo[3,4-c]pirol-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (130.00 mg, %35.4), bir açık sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %97.86 saflık. MS $m/z = 471 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H),

20

7.13-7.07 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.60-6.53 (m, 1H), 6.14-6.09 (m, 1H), 5.66-5.63 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H).

5

Örnek 206

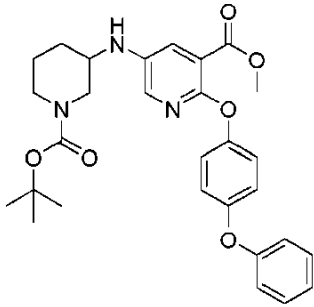


10 5-[5-((E)-But-2-enoyl)-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (217) (referans örnek)

Kuru DCM (12.00 ml; 30.00 V) içinde 5-(heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (400.00 mg; 0.88 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.47 ml; 2.64 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 15 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra (E)-but-2-enoyl klorür (0.09 g; 0.88 mmol; 1.00 denk) ile damla damla işleme tabi tutuldu. Karıştırmaya, -
20 10°C'de 30 dakika daha devam edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile

özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-[5-((E)-but-2-enoil)-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (115.00 mg, %26.1), bir açık sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %95.07 saflık. MS $m/z = 485 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.59-7.58 (d, $J = 3.12$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.13-6.97 (m, 6H), 6.68-6.63 (m, 1H), 6.27-6.23 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 3H).

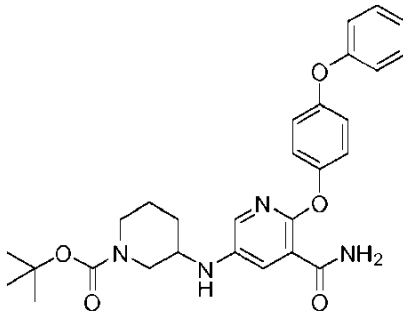
15 Örnek 207



20 5-(1-*tert*-Butoksikarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester

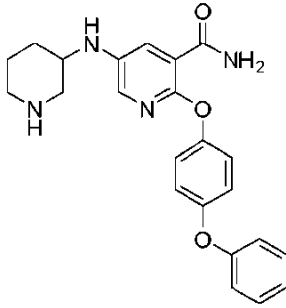
1,4-Dioksan (40.00 ml; 20.00 V) içinde 5-iyodo-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (2.00 g; 3.85 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 3-amino-piperidin-1-karboksilik asit

tert-butil ester (1.00 g; 4.62 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat (2.58 g; 7.69 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra BrettPhos (0.11 g; 0.19 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.36 g; 0.38 mmol; 0.10 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, kapalı bir tüpte 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanması üzerine (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu ve Celite'den geçirilerek filtre edildi. Celite, EtOAc (50 mL) ile yıkandı. Filtrat, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak (3:7) EtOAc:Pet eter kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(1-tert-butoksikarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (1.00 g, %45.2), bir kırmızı katı halinde elde edildi. HPLC: %90.40 saflık. MS $m/z = 464 [M+H]^+$. (t-Butanol klivajı). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.5 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 6H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 1H), 3.5 (s, 1H), 3.3 (s, 1H), 3.0 (s, 2H), 1.9 (s, 1H), 1.7 (s, 1H), 1.43-1.16 (m, 11H).



3-[5-Karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester

Etanolik amonyak (20.00 ml; 407.56 mmol; 20.00 V) içinde 5-(1-tert-butoksikarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (1.00 g; 1.74 mmol; 1.00 denk) içeren bir çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat süreyle 60 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanması üzerine karışım, vakum altında konsantre edilerek 3-[5-karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (800.00 mg, %82.5), bir sarı katı halinde elde edildi.. HPLC: %90.50 saflık. MS $m/z = 505 [M+H]^+$.



15

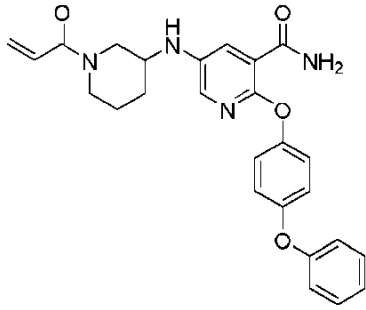
2-(4-Fenoksi-fenoksi)-5-(piperidin-3-ilamino)-nikotinamid

DCM (10.00 ml) içinde 3-[5-karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (800.00 mg; 1.49 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (10.00 ml), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) bu, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu,

20

DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM:%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek

5 2-(4-fenoksi-fenoksi)-5-(piperidin-3-ilamino)-nikotinamid (620.00 mg, %79.7), bir açık kahverengi yağ halinde elde edildi. HPLC: %90.50 saflık. MS $m/z = 405 [M+H]^+$.



5-(1-Akriloil-piperidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-

10 **nikotinamid (223) (referans örnek)**

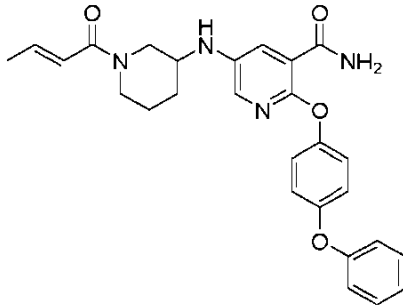
Kuru DCM (4.00 ml; 20.00 V) içinde 2-(4-fenoksi-fenoksi)-5-(piperidin-3-ilamino)-nikotinamid (200.00 mg; 0.32 mol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.08 ml; 0.48 mmol; 1.50 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C sıcaklıkta 15 dakika süreyle devam edildi ve sonra damla damla akriloil klorür (0.01 ml; 0.16 mmol; 0.50 denk) ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 30 dakika daha devam edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir)

20 reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9:2) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle

saflaştırıldı, böylelikle 5-(1-akriloil-piperidin-3-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (22.00 mg, %14.6), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %96.93 saflık. MS $m/z = 459,20 [M+H]^+$.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66-7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.48-7.47 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 4H), 6.82-6.53 (m, 1H), 6.13-6.00 (m, 1H), 5.86-5.82 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.68-5.56 (m, 1H), 4.39-3.81 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 1.99-1.98 (d, $J = 5.88$ Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.47-1.43 (m, 2H).

10

Örnek 208



15 5-[1-((E)-But-2-enoyl)-piperidin-3-ilamino]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (215) (referans örnek)

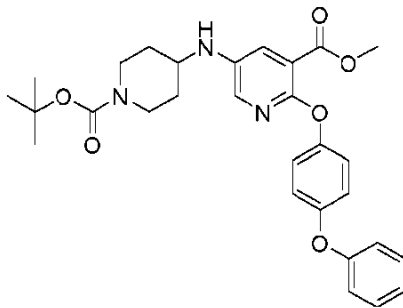
Kuru DCM (9.60 ml; 30.00 V) içinde 2-(4-fenoksi-fenoksi)-5-(piperidin-3-ilamino)-nikotinamid (320 mg; 0.64 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.34 ml; 1.92 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 15 dakika süreyle devam edildi ve sonra damla damla (E)-but-2-enoyl klorür (67.50 mg; 0.64 mmol; 1.00 denk) ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 30 dakika daha devam

edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi.

- 5 Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0,5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-[1-((E)-but-2-enoil)-piperidin-3-ilamino]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (60.00 mg, %19.3), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %95.03 saflık. MS $m/z = 473 [M+H]^+$. ¹H
- 10 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68-7.64 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 4H), 6.66-6.27 (m, 2H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.37 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.45 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H).

15

Örnek 209



- 20 **Metil 5-((1-(tert-butoksikarbonil)piperidin-4-il)amino)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinat**

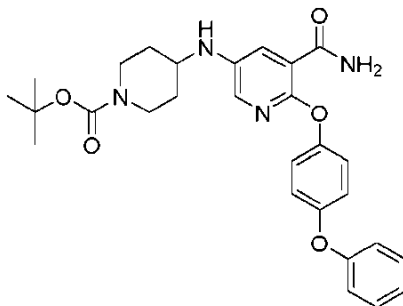
1,4-Dioksan (30.00 ml; 15.00 V) içinde 5-iyodo-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (2.00 g; 3.85 mmol; 1.00 denk)

içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 4-amino-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (0.94 g; 4.62 mmol; 1.20 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra

5 disikloheksil-(2',4',6'-triizopropoksi-4,6-dimetoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.11 g; 0.19 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.36 g; 0.38 mmol; 0.10 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir)

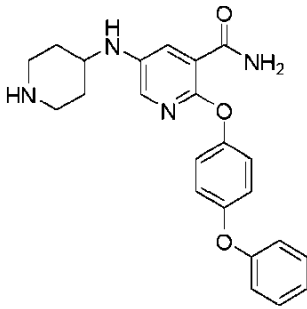
10 reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu. Reaksiyon, su (100 mL) ilave edilerek söndürüldü ve EtOAc ile özümlendi (3x50 mL). Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 50 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak %25 EtOAc:Peteter kullanılarak silika jel (60-120

15 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(1-tert-butoksikarbonil-pirolidin-4-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinik asit metil ester (1.00 g, %48.0; kahverengi yarı katı) elde edildi. HPLC: %95.86 saflık. MS: $m/z = 520,20 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.76-7.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.12-6.97 (m, 6H), 5.86 - 5.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.02-4.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.45-3.32 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.92-2.88 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).



tert-Butil 4-((5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il)amino) piperidin-1-karboksilat

Metanolik amonyak (12.00 ml; 13.33 V) içinde metil 5-((1-(tert-
 5 butoksikarbonil)piperidin-4-il)amino)-2-(4-fenoksifenoksi)nikotinat
 (0.90 g; 1.89 mmol; 1.00 denk) içeren bir çözelti, kapalı tüp içinde 16
 saat süreyle 60°C'ye ısıtıldı. Reaksiyon, TLC ile izlendi. Reaksiyonun
 tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, vakum altında konsantre
 edilerek 4-[5-karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-piridin-3-ilamino]-
 10 piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (0.80 g, %79.0) elde edildi.
 HPLC: %94.20 saflık. MS: $m/z = 505,20 [M+H]^+$. ¹H NMR (400
 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67-7.44 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.13-6.97
 (m, 9H), 5.74-5.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.85-3.80 (t, $J = 13.0$ Hz, 2H),
 3.32 (s, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.87-1.84 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H),
 15 1.25-1.19 (m, 2H).

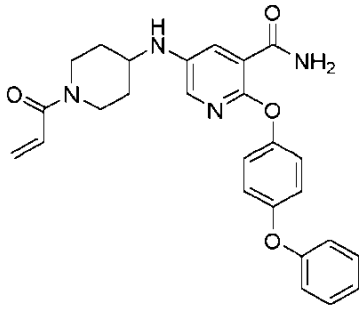


2-(4-fenoksifenoksi)-5-(piperidin-4-ilamino)-nikotinamid

20

DCM (9.00; 10.00 V ml) içinde 4-[5-karbamoil-6-(4-fenoksi-fenoksi)-
 piridin-3-ilamino]-piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (900.00
 mg; 1.62 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 1,4-
 dioksan içinde 4N HCl (9.00 ml; 10.00 V), oda sıcaklığında nitrojen

atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM/%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek 2-(4-fenoksi-fenoksi)-5-(piperidin-4-ilamino)-nikotinamid (600 mg, %69.5; açık kahverengi zambak) elde edildi. HPLC: %75.85 saflık. MS: $m/z = 405,20 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67-7.60 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.13-6.97 (m, 10H), 3.33 (s, 5H), 2.96-2.93 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.58-2.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.86-1.83 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.26-1.21 (m, 3H).



15

5-(1-Akrioloil-piperidin-4-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (252) (referans örnek)

DCM (10.00 ml; 50.00 V) içinde 2-(4-fenoksifenoksi)-5-(piperidin-4-ilamino)nikotinamid içeren karıştırılmış bir çözeltiye, trietilamin (0.20 ml; 1.12 mmol; 3.00 denk) ve akrioloil klorür (0.03 ml; 0.41 mmol; 1.10 denk) ilave edildi. İlaveden sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında nitrojen altında 1 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun

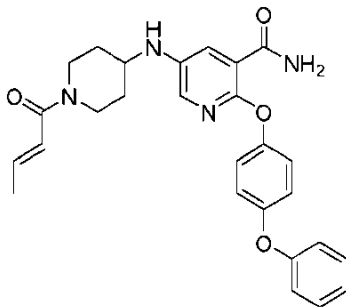
20

seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyon, su (20 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (2x50 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, sulu sodyum bikarbonat çözeltisi (%10, 20 mL) ve su (10 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak (%1-2) diklorometan içinde metanol kullanılarak silika jel (230-400 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Ürün fraksiyonları toplandı ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek 5-(1-akriloil-piperidin-4-ilamino)-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (30 mg, %16.5), bir uçuk sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %95.03 saflık. MS $m/z = 459 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68-7.64 (m, 3H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.13-6.79 (m, 8H), 6.08 (d, $J = 19.1$ Hz, 1H), 5.71-5.69 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.80-3.33 (m, 3H), 2.48 (s, 2H), 1.23 (s, 2H).

15

Örnek 210

[0687]

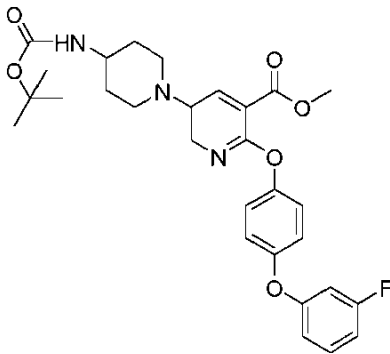


20 **5-[1-((E)-But-2-enoyl)-piperidin-4-ilamino]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (234) (referans örnek)**

DCM (10.00 ml; 50.00 V) içinde 2-(4-fenoksi-fenoksi)-5-(piperidin-4-ilamino)nikotinamid (200.00 mg; 0.37 mmol; 1.00 denk) içeren

karıştırılmış bir çözeltiye, trietilamin (0.20 ml; 1.12 mmol; 3.00 denk) ve (E)-but-2-enoil klorür (0.04 ml; 0.37 mmol; 1.00 denk) ilave edildi. İlaveden sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında nitrojen altında 1 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanma durumu, TLC ile değerlendirildi. Reaksiyon, su (20 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (2x50 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, sulu sodyum bikarbonat (%10, 20 mL) ve su (10 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak (%1-2) diklorometan içinde metanol kullanılarak silika jel (230-400 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Sonuçta elde edilen ürün fraksiyonları toplandı ve vakum altında konsantre edilerek 5-[1-((E)-but-2-enoil)-piperidin-4-ilamino]-2-(4-fenoksi-fenoksi)-nikotinamid (30.00 mg, %16.0), bir uçuk sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %96.6 saflık. MS $m/z = 473 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68-7.63 (m, 3H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.13-6.98 (m, 7H), 6.68-6.50 (m, 6H), 5.75 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.23-3.17 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 5H), 1.22 (s, 2H).

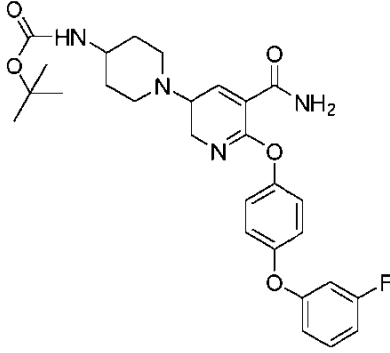
20 Örnek 211



**4-tert-Butoksikarbonilamino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit metil
ester**

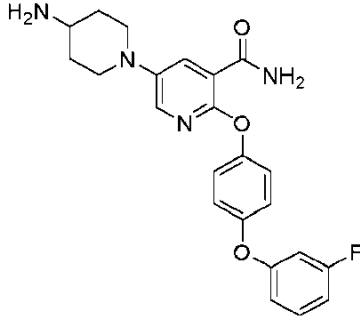
- 5 1,4-Dioksan (30.00 ml; 20.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-
fenoksi]-5-iyodo-nikotinik asit metil ester (1.50 g; 2.52 mmol; 1.00
denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, piperidin-4-il-karbamik asit
tert-butil ester (0.66 g; 3.03 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat
(1.69 g; 5.05 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi
10 altında ilave edildi. Reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen
ile gazı alındı ve sonra disikloheksil-(2',6'-diizopropoksi-bifenil-2-il)-
fosfan (0.06 g; 0.13 mmol; 0.05 denk) ve
tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.24 g; 0.25 mmol; 0.10 denk)
ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, kapalı bir tüpte 16 saat
15 süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi.
Tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına
soğutuldu ve Celite'den geçirilerek filtre edildi. Celite yatağı, EtOAc
(50 mL) ile yıkandı. Filtrat, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile
yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç
20 altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak (3:7) EtOAc: Pet. eter
kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş
kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 4-tert-butoksikarbonilamino-
6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']
bipiridinil-5'-karboksilik asit metil ester (1.00 g, %59.1), bir kırmızı
25 zank halinde elde edildi. HPLC: %80.22 saflık. MS m/z = 538
[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06-8.05 (d, J = 3.1 Hz,
1H), 7.78-7.76 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.09-7.04 (m,
4H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.87-6.79 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.59 (d,

$J = 12.8$ Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 1.80-1.78 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).



5 **{5'-Karbamoil-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il}-karbamik asit tert-butil ester**

Metanolik amonyak (20.00 ml; 20.00 V) içinde 4-tert-butoksikarbonilamino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit metil ester (1.00 g; 1.53 mmol; 1.00 denk) içeren bir çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'de ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, vakum altında konsantre edilerek {5'-karbamoil-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3, 4, 5, 5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il}-karbamik asit tert-butil ester (0.80 g, %96.4),
15 açık turuncu bir katı halinde elde edildi. HPLC: %96.10 saflık. MS $m/z = 523$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91-7.74(d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 3H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.4 (s, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.54-1.46
20 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).



4-Amino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipyridinil-5'-karboksilik asit amid

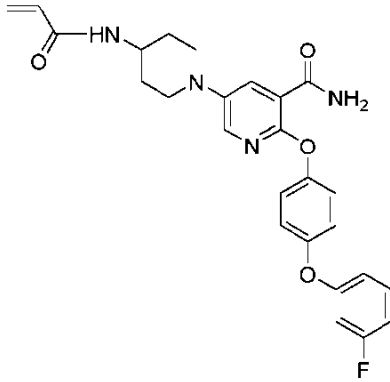
5

DCM (0.92 ml; 14.14 mmol; 10.00 denk) içinde {5'-karbamoil-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipyridinil-4-il}-karbamik asit tert-butil ester (800.00 mg; 1.44 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (3.60 ml; 14.41 mmol; 10.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) bu, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM:%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek 4-amino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipyridinil-5'-karboksilik asit amid (600.00 mg, %79.7), açık kahverengi yağ halinde elde edildi. HPLC: %96.10 saflık. MS $m/z = 423 [M+H]^+$.

10

15

20



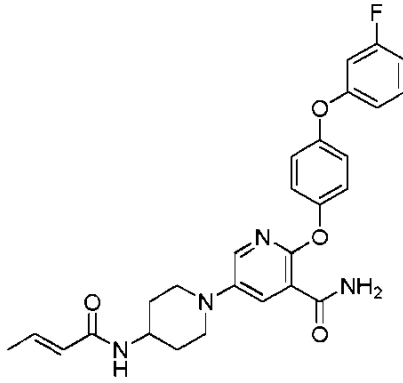
4-Akriiloilamino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (212) (referans örnek)

Kuru DCM (10.50 ml; 30.00 V) içinde 4-amino-6'-(4-fenoksi-
 5 fenoksi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid
 (350.00 mg; 0.70 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye,
 N,N-diizopropiletilamin (0.37 ml; 2.10 mmol; 3.00 denk), -10°C'de
 nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 15
 dakika süreyle devam edildi ve sonra damla damla akriloil klorür
 10 (0.06 ml; 0.77 mmol; 1.10 denk) ilave edildi. Reaksiyon karışımı daha
 sonra -10°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun
 tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL)
 ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi.
 Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum
 15 sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham
 ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel
 (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı,
 böylelikle 4-akriiloilamino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-
 tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (192.00 mg,
 20 %55.8), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC:
 %95.35 saflık. MS $m/z = 477 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-
 d6) δ 8.07-8.06 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, J = 3.08 Hz, 1H),

7.76-7.74 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.24-6.17 (m, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.62-3.60 (d, J = 12.68 Hz, 2H), 2.83-2.80 (t, J = 10.84 Hz, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H).

5

Örnek 212



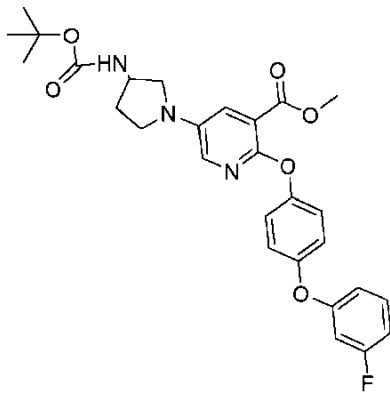
4-((E)-But-2-enamino)-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-
tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (214)
(referans örnek)

Kuru DCM (12.00 ml; 30.00 V) içinde 4-amino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik
 15 asit amid (400.00 mg; 0.77 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış
 çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.40 ml; 2.30 mmol; 3.00 denk), -
 10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -
 10°C'de 15 dakika süreyle devam edildi ve sonra damla damla (E)-
 but-2-enoil klorür (80.78 mg; 0.77 mmol; 1.00 denk) ilave edildi.
 20 Reaksiyon karışımı, -10°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı.
 Reaksiyonun tamamlanması üzerine (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon,
 su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile

özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 4-((E-but-2-enoilamino)-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (213.00 mg, %55.1), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %97 saflık. MS $m/z = 491 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94-7.93 (m, 1H), 7.84-7.83 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.87-6.87 (m, 2H), 6.80-6.57 (m, 1H), 5.88-5.86 (d, J = 16.96 Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.82-2.79(t, J = 11.48 Hz, 2H), 1.84-1.76 (m, 5H), 1.54-1.44 (m, 2H).

15

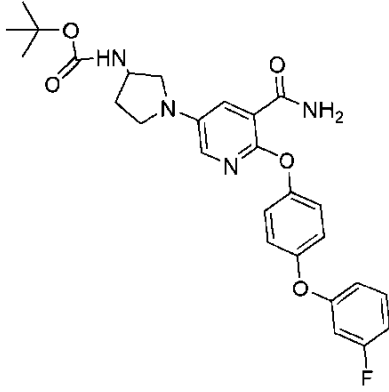
Örnek 213



20

5-(3-tert-Butoksikarbonil-pirolidin-1-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinik asit metil ester

1,4-Dioksan (40.00 ml; 20.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-
 5 fenoksi]-5-iyodo-nikotinik asit metil ester (2.00 g; 4.01 mmol; 1.00
 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, pirolidin-3-il-karbamik asit
 tert-butil ester (0.91 g; 4.81 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat
 (2.69 g; 8.01 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi
 altında ilave edildi. Reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen
 10 ile gazı alındı ve sonra tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) ve
 disikloheksil-(2',6'-diizopropoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.10 g; 0.20
 mmol; 0.05 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, kapalı
 bir tüpte 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanması
 üzerine (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına
 15 soğutuldu ve Celite'den geçirilerek filtre edildi. Celite yatağı, EtOAc
 (50 mL) ile yıkandı. Filtrat, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile
 yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç
 altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak (3:7) EtOAc:Pet eter
 kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş
 20 kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(3-tert-butoksikarbonil-
 pirolidin-1-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinik asit metil ester
 (1.20 g, %44.9), bir kırmızı zambak halinde elde edildi. HPLC: %78.57
 saflık. MS $m/z = 524 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ
 7.72-7.70(dd, $J = 3.3, -5.7$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.21-7.20 (d, J
 25 = 6.7 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.96-6.91 (m,
 3H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.51-3.32 (m, 3H), 3.08-3.04 (m,
 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.4 (s, 9H).



(1-{5-Karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-il}-pirolidin-3-il)-karbamik asit tert-butil ester

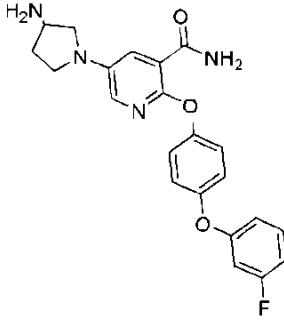
5

Metanolik amonyak (36.00 ml; 30.00 V) içinde 5-(3-tert-butoksikarbonilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinic asit metil ester (1.20 g; 1.80 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'de ısıtıldı ve ortam sıcaklığına soğutuldu. Reaksiyonun TLC'ye göre tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, vakum altında konsantre edilerek (1-{5-karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-il}-pirolidin-3-il)-karbamik asit tert-butil ester (0.90 g, %91.0), bir sarı katı halinde elde edildi.. HPLC: %93.5 saflık. MS $m/z = 509 [M+H]^+$.

15

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.7 (s, 2H), 7.58-7.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.21-7.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.96-6.92 (m, 4H), 6.85-6.79 (m, 3H), 4.2 (s, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.37-3.24 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.1 (s, 1H), 1.88-1.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.4 (s, 9H).

20



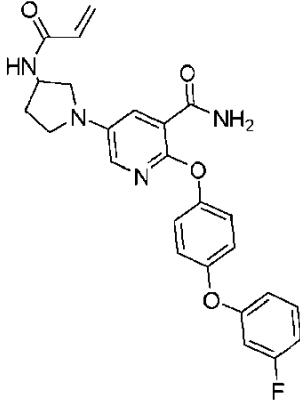
5-(3-Amino-pirolidin-1-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid

DCM (8.00 ml; 10.00 V) içinde (1-{5-karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-il}-pirolidin-3-il)-karbamik asit tert-butil ester (800.00 mg; 1.45 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (4.00 ml; 5.00 V), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı.

10 Reaksiyon karışımının tamamlanmasından sonra bu, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM: %15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve

15 vakum altında konsantre edilerek 5-(3-amino-pirolidin-1-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (0.60 g, %93.0), bir açık kahverengi zambak halinde elde edildi. HPLC: %84.04 saflık. MS $m/z = 409 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71- 7.70 (m, 2H), 7.55-7.54 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.30-7.29 (d, $J = 3.2$

20 Hz, 1H), 7.1 (s, 4H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.6 (s, 1H), 3.42-3.24 (m, 3H), 2.9 (s, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 1H).



5-(3-Akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (219) (referans örnek)

5

Kuru DCM (6.00 ml; 20.00 V) içinde 5-(3-amino-pirolidin-1-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (300.00 mg; 0.67 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.36 ml; 2.02 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla

10

ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 15 dakika süreyle devam edildi ve sonra damla damla akriloil klorür (0.05 ml; 0.67 mmol; 1.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanması üzerine (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ile söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi.

15

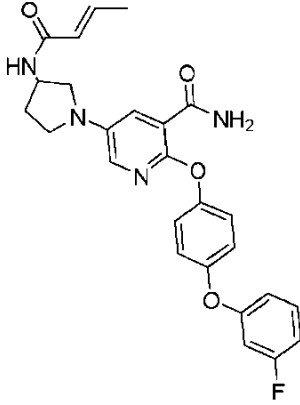
Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(3-akrioloilamino-pirolidin-1-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-

20

fenoksi]-nikotinamid (155.00 mg, %47.6), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %95.50 saflık. MS $m/z = 463 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.72-7.71 (d, $J = 2.6$ Hz,

2H), 7.60-7.59 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.09 (s, 4H),
 6.97-6.92 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.25-6.18 (m, 1H), 6.12-6.07
 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.60-5.57 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.49-
 4.42 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 1H),
 5 3.14-3.10 (dd, $J = 9.82, 4.16$ Hz, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.96-1.89
 (m, 1H).

Örnek 214



10

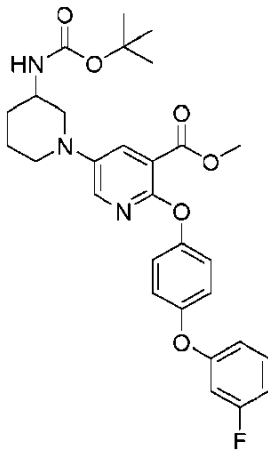
5-[3-((E)-But-2-enoilamino)-pirolidin-1-il]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (221) (referans örnek)

15 Kuru DCM (10.50 ml; 30.00 V) içinde bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.34 ml; 1.90 mmol; 3.00 denk) -10°C 'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C 'de 15 dakika süreyle devam edildi ve sonra (E)-but-2-enoil klorür (0.07 ml; 0.63 mmol; 1.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon karışımı daha sonra -
 20 10°C 'de 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile değerlendirilmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ile söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar

birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (:9.1) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-[3-((E)-
 5 but-2-enoilamino)-pirolidin-1-i]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
 nikotinamid (155.00 mg, %49.6), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %96.26 saflık. MS $m/z = 477 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17-8.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.59-7.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.35-7.34 (d, $J = 3.1$
 10 Hz, 1H), 7.09 (s, 4H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.65-6.59 (dd, $J = 11.1, 6.9$ Hz, 1H), 5.91-5.87 (dd, $J = 15.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.11-3.08 (dd, $J = 9.78, 4.20$ Hz, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.78-1.76 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 3H).

15

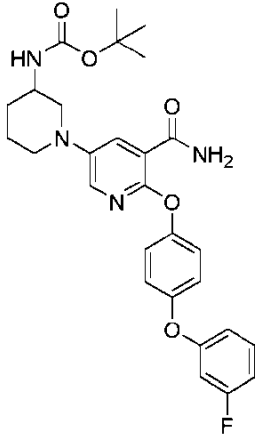
Örnek 215



20

tert-Butoksikarbonilamino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit metil ester

1,4-Dioksan (30.00 ml; 20.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-
 5 fenoksi]-5-iyodo-nikotinik asit metil ester (1.50 g; 2.77 mmol; 1.00
 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, piperidin-3-il-karbamik asit
 tert-butil ester (0.72 g; 3.33 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat
 (1.86 g; 5.55 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi
 altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20
 10 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra disikloheksil-(2',6'-
 diizopropoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.07 g; 0.14 mmol; 0.05 denk) ve
 tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.26 g; 0.28 mmol; 0.10 denk)
 ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, bir kapalı tüpte 16 saat
 süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanması üzerine (TLC
 15 ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu ve
 Celite'den geçirilerek filtre edildi. Celite, EtOAc (50 mL) ile yıkandı.
 Filtrat, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat
 üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi.
 Tortu, bir elüent olarak (3:7) EtOAc:Pet eter kullanılarak silika jel
 20 (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı;
 böylelikle tert-butoksikarbonilamino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit metil ester
 (1.20 g,%60.3), bir sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %74.91 saflık.
 MS $m/z = 538 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04-8.02
 25 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 7.77-7.76 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H),
 7.09-7.06 (m, 4H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 3.8 (s, 3H),
 3.54-3.48 (m, 3H), 2.74-2.59 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.6 (s, 1H),
 1.4 (s, 9H).



tert-butil (1-(5-karbamoil-6-(4-(3-florofenoksi)fenoksi)piridin-3-il)piperidin-3-il)karbamat

5

Metanolik amonyak (20.00 ml; 16.67 V) içinde 3-tert-butoksikarbonilamino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-

tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit metil ester (1.20 g;

1.67 mmol; 1.00 denk) içeren bir çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat

10 süreyle 60°C'ye ısıtıldı. Reaksiyon, TLC ile izlendi. Reaksiyonun

tamamlanması üzerine reaksiyon karışımı, vakum altında konsantre

edilerek tert-butil (1-(5-karbamoil-6-(4-(3-

florofenoksi)fenoksi)piridin-3-il)piperidin-3-il)karbamat (0.90 g,

%96.8), bir sarı katı halinde elde edildi.. HPLC: %94.60 saflık. MS

15 $m/z = 523 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90-7.89 (d, J

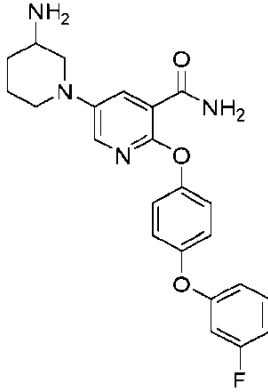
= 3.1 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.16-7.11 (m,

2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 2H), 3.56-

3.47 (m, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H),

1.56-1.54 (m, 1H), 1.38 (s, 10H).

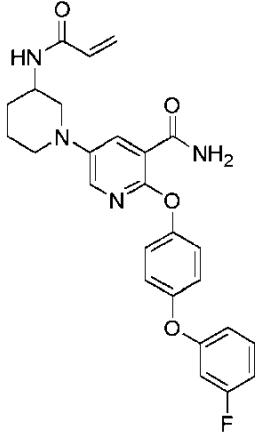
20



3-Amino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] biperidinil-5'-karboksilik asit amid

5

DCM (9.00 ml; 10.00 V) içinde {5'-karbamoil-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']biperidinil-3-il}-karbamik asit tert-butil ester (900.00 mg; 1.62 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (9.00 ml; 10.00 V),
 10 oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra bu, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM:
 15 %15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek 3-amino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] biperidinil-5'-karboksilik asit amid (800.00 mg, %83.4), açık kahverengi zatk halinde elde edildi. LCMS: %71.3
 20 saflık. MS $m/z = 423 [M+H]^+$.



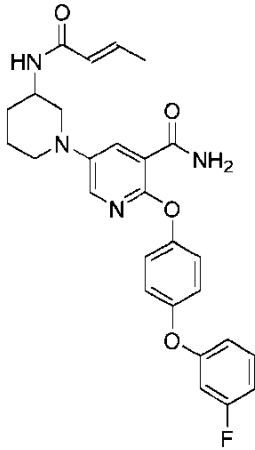
3-Akrioloilamino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (220) (referans örnek)

5

Kuru DCM (6.00 ml; 30.00 V) içinde 3-amino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (200.00 mg; 0.34 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, N,N-diizopropiletilamin (0.18 ml; 1.01 mmol; 3.00 denk), -
 10 10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 15 dakika süreyle devam edildi ve sonra damla damla akriloil klorür (0.03 ml; 0.37 mmol; 1.10 denk) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL)
 15 ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9:1) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle
 20 3-akrioloilamino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (25.00 mg, %14.9), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %95.76 saflık. MS *m/z*

= 477 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.75-7.74 (dd, *J* = 9.6, 6.2 Hz, 3H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.28-6.22 (dd, *J* = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.12-6.07 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.60-5.57 (dd, *J* = 10.06, 2.28 Hz, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 2.84-2.79 (t, *J* = 9.84 Hz, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 1H).

10 Örnek 216

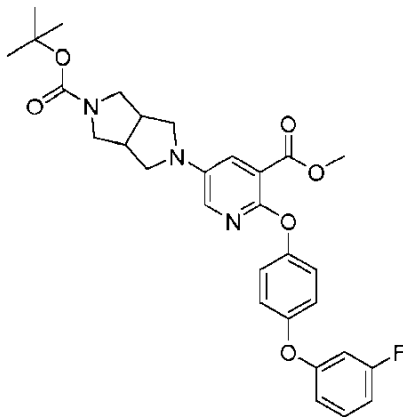


15 3-((E)-But-2-enilamino)-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (222) (referans örnek)

Kuru DCM (6.00 ml; 30.00 V) içinde 3-amino-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (200.00 mg; 0.38 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış
20 çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.20 ml; 1.13 mmol; 3.00 denk), -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -

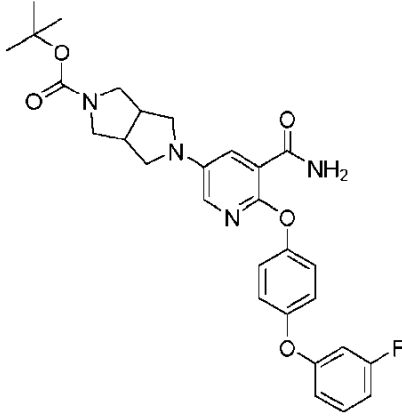
10°C'de 15 dakika süreyle devam edildi ve damla damla (E)-but-2-enoil klorür (39.63 mg; 0.38 mmol; 1.00 denk) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanması üzerine (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 3-((E-but-2-enoilamino)-6'-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-karboksilik asit amid (50.00 mg, %26.4), bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %97.18 saflık. MS $m/z = 491 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91-7.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.76-7.74 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.97-6.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 15.2, 6.9$, Hz, 1H), 5.95-5.90 (dd, $J = 15.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 5H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.44-1.41 (m, 1H).

20

Örnek 217

5-{6-[4-(3-Floro-fenoksi)-fenoksi]-5-metoksikarbonil-piridin-3-il}-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester

1,4-Dioksan (30.00 ml; 20.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-iodo-nikotinik asit metil ester (1.50 g; 2.77 mmol; 1.00
 5 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester (0.77 g; 3.33 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat (1.86 g; 5.55 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra
 10 disikloheksil-(2',6'-diizopropoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.07 g; 0.14 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.13 g; 0.14 mmol; 0.05 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, kapalı bir tüpte 16 saat süreyle 100°C'de ısıtıldı. Reaksiyonun seyri, TLC ile değerlendirildi. Tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı,
 15 oda sıcaklığına soğutuldu ve Celite'den geçirilerek filtre edildi. Celite yatağı, EtOAc (50 mL) ile yıkandı. Filtrat, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak (3:7) EtOAc:Pet eter kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde
 20 kolon kromatografisiyle saflaştırıldı; böylelikle 5-{6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-metoksikarbonil-piridin-3-il}-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester (1.20 g,%72.4), bir açık turuncu katı halinde elde edildi. HPLC: %80.53 saflık. MS $m/z = 550 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75-7.43 (m, 1H),
 25 7.40-7.08 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 4H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 4H), 3.21-3.15 (m, 4H), 0.00 (s, 9H).

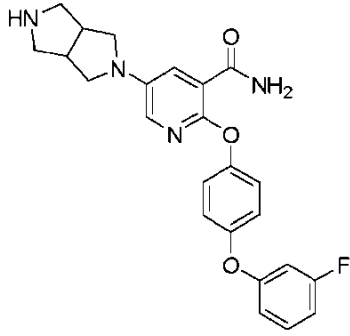


5-{5-Karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-il}-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester

5

Metanolik amonyak (24.00 ml; 20.00 V) içinde 5-{6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-il}-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester (1.20 g; 1.99 mmol; 1.00 denk) içeren bir çözelti, kapalı bir tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'de ısıtıldı.

- 10 Reaksiyonun tamamlanması üzerine (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, vakum altında konsantre edilerek 5-{5-karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-il}-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester (0.90 g, %79.0), bir sarı katı halinde elde edildi.. HPLC: %98.70 saflık. MS $m/z = 535,20 [M+H]^+$. ¹H
- 15 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.59-7.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.08 (s, 4H), 6.96-6.92 (m, 1H), 3.52-3.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).



2-[4-(3-Floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-nikotinamid

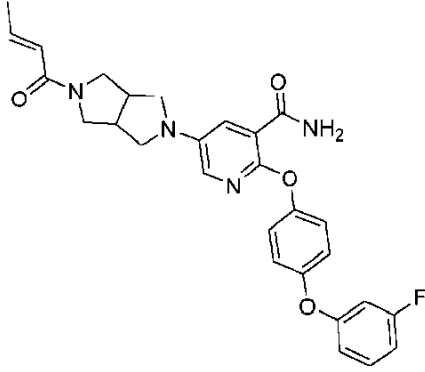
5

DCM (10.00 ml) içinde 5- $\{5$ -karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-il}-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-karboksilik asit tert-butil ester (0.90 g; 1.57 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (10.00 ml), oda sıcaklığında

10 nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) bu, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi (20 mL) ile nötralize edildi ve DCM:

15 %15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-nikotinamid (0.80 g, %92.2), bir açık kahverengi yağ halinde elde edildi. HPLC: %73.65 saflık. MS m/z =

20 435,20 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (bs, 2H) 7.65-7.64 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 4H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H).



5-[5-((E)-But-2-enoyl)-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (235) (referans örnek)

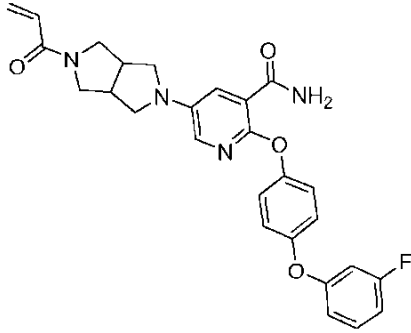
5

Kuru DCM (8.00 ml; 20.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-nikotinamid (400.00 mg; 0.84 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.45 ml; 2.53 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 15 dakika süreyle devam edildi ve sonra damla damla (E)-but-2-enoyl klorür (0.06 ml; 0.67 mmol; 0.80 denk) ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 30 dakika süreyle devam edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek 10 söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabaka birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-20 [5-((E)-but-2-enoyl)-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (100.00 mg, %23.2), bir uçuk sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %98.44 saflık. MS $m/z = 503,30 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.719-7.711 (d, J = 3.0 Hz, 1H),

7.43-7.36 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 4H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.68-6.63 (m, 1H), 6.26-6.22 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.20-3.17 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.99-2.98 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 3H).

5

Örnek 218



10 5-(5-Akrioloil-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (238) (referans örnek)

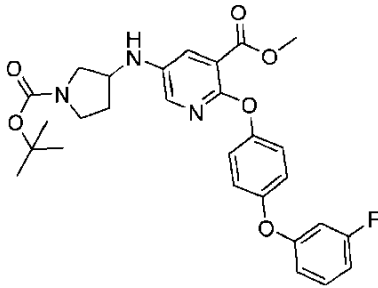
Kuru DCM (12.00 ml; 30.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-nikotinamid (400.00 mg; 0.66 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.35 ml; 1.97 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 15 dakika süreyle devam edildi. Damla damla akriloil klorür (0.05 ml; 0.66 mmol; 1.00 denk) ilave edildi ve reaksiyon karışımı, -10°C'de 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile değerlendirilmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ile söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında

konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(5-akriloil-heksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid

5 (120.00 mg, %36.7), bir uçuk sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %94.57 saflık. MS $m/z = 485,20 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58-7.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.573-7.570 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.13-6.98 (m, 7H), 6.57-6.50 (dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz, 1H), 6.16-6.09 (m, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 3.69-3.66

10 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 3H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 3H), 1.90-1.85 (m, 1H).

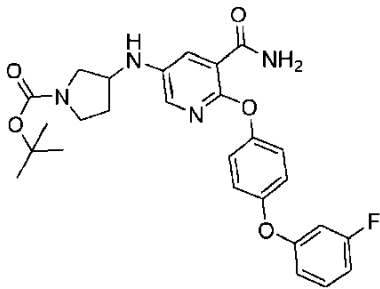
Örnek 219



5-(1-tert-Butoksikarbonil-pirolidin-3-ilamino)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinik asit metil ester

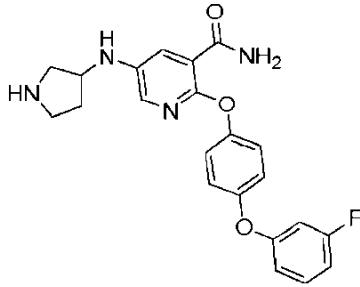
20 1,4-Dioksan (22.50 ml; 15.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-iyodo-nikotinik asit metil ester (1.50 g; 2.77 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 3-amino-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (0.63 g; 3.33 mmol; 1.20 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Reaksiyon

karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra disikloheksil-(2',4',6'-triizopropoksi-4,6-dimetoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.08 g; 0.14 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (261.77 mg; 0.28 mmol; 0.10 5 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanması üzerine (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu. Reaksiyon, su (100 mL) ilave edilerek söndürüldü ve EtOAc ile özümlendi (3x50 mL). Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 50 mL) ile yıkandı, 10 sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak %25 EtOAc:Peteter kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(1-tert-butoksikarbonil-pirolidin-3-ilamino)-2-[4-(3-floro- fenoksi)-fenoksi]-nikotinik asit metil ester (1.00 g, %67.0), bir 15 kahverengi yarı katı halinde elde edildi. HPLC %94.57 saflık. MS m/z = 524,30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77-7.76 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 4H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.20-6.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.76- 20 1.75 (d, J = 6.20 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).



3-{5-Karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-ilamino}-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester

Metanolik amonyak (30.00 ml; 30.00 V) içinde 5-(1-tert-butoksikarbonil-pirolidin-3-ilamino)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
 5 nikotinik asit metil ester (1.00 g; 1.88 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözelti, kapalı bir tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanması üzerine karışım, vakum altında konsantre edilerek 3-{5-karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
 10 piridin-3-ilamino}-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (0.80 g, %82.0; sarı katı) elde edildi.. HPLC: %98.16 saflık. MS $m/z = 453$ $[M+H]^+$ (t-Butanol klivajı). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67-7.62 (m, 2H), 7.62-7.39 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 4H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.07-6.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H),
 15 3.38-3.32 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.39 (s, 9H).



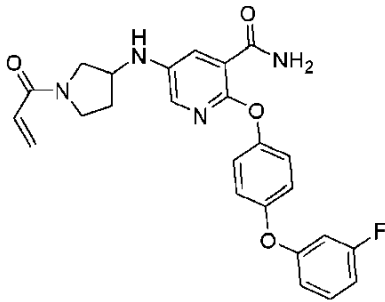
2-[4-(3-Floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(pirolidin-3-ilamino)-

nikotinamid

DCM (10.00 ml) içinde 3-{5-karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-ilamino}-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (800.00 mg; 1.55 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye,

1,4-dioksan içinde 4N HCl (10.00 ml), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımının tamamlanmasından sonra bu, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM:%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek

2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(pirolidin-3-ilamino)-nikotinamid (600.00 mg, %76.8), bir berrak, renksiz sıvı halinde elde edildi. HPLC %65.45 saflık. MS $m/z = 409 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67-7.43 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 4H), 7.11-7.08 (m, 5H), 7.06-6.34 (m, 3H), 5.91-5.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.88-2.32 (m, 3H), 1.53 -1.52(d, $J = 5.1$ Hz, 1H).



5-(1-Akriloyl-pirolidin-3-ilamino)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (253) (referans örnek)

Kuru DCM (4.00 ml; 20.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(pirolidin-3-ilamino)-nikotinamid (200.00 mg; 0.45 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletamin (0.24

ml; 1.35 mmol; 3.00 denk) -10°C 'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Karıştırılmaya, -10°C 'de 15 dakika süreyle devam edildi. Damla damla akriloil klorür (0.05 ml; 0.66 mmol; 1.00 denk) ilave edildi ve reaksiyon karışımı, -10°C 'de 30 dakika daha karıştırıldı.

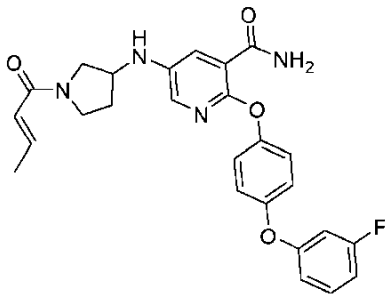
5 Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9:1) kullanılarak

10 silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(1-akriloil-pirolidin-3-ilamino)-2-[4-(3-florofenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (30.00 mg, %13.8), bir uçuk kahverengi katı halinde elde edildi. HPLC: %95.45 saflık. MS $m/z = 463$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68-7.47 (m, 3H), 7.46-7.39 (m,

15 1H), 7.12-7.07 (m, 5H), 6.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.16-6.08 (m, 2H), 5.66 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 3.32-3.15 (m, 2H), 2.49-1.23 (m, 2H).

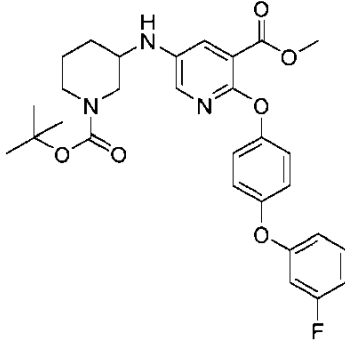
Örnek 220

20



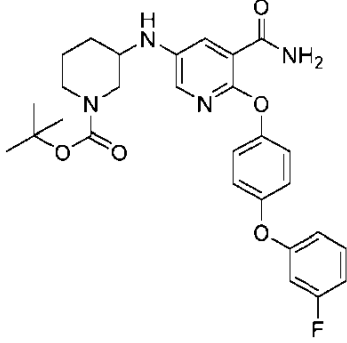
5-[1-((E)-But-2-enoil)-pirolidin-3-ilamino]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (229) (referans örnek)

Kuru DCM (10.00 ml; 20.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-
 5 fenoksi]-5-(pirolidin-3-ilamino)-nikotinamid (500.00 mg; 1.12 mmol;
 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin
 (0.59 ml; 3.36 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla
 damla ilave edildi. Karıştırmaya, 15 dakika süreyle devam edildi ve
 sonra damla damla (E)-but-2-enoil klorür (0.08 ml; 0.90 mmol; 0.80
 10 denk) ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 30 dakika süreyle devam
 edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile
 değerlendirilmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ile söndürüldü ve DCM (3
 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20
 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında
 15 konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9:1)
 kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon
 kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-[1-((E)-but-2-enoil)-
 pirolidin-3-ilamino]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid
 (100.00 mg, 0.21 mmol; %18.4), bir uçuk kahverengi katı halinde elde
 20 edildi. HPLC: %94.73 saflık. MS $m/z = 477 [M+H]^+$. ¹H NMR (400
 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 2H), 7.64-7.63 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.47-
 7.39 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 4H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.85-6.79 (m,
 2H), 6.70-6.63 (m, 1H), 6.29-6.25(d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.12-6.06 (dd,
 $J = 16.7, 6.9$ Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.86-3.42 (m, 4H), 2.21-2.07
 25 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 4H).

Örnek 221**5-(1-tert-Butoksikarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-[4-(3-floro-****fenoksi)-fenoksi]-nikotinik asit metil ester**

1,4-Dioksan (30.00 ml; 20.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-
fenoksi)fenoksi]-5-iyodo-nikotinik asit metil ester (1.50 g; 2.77 mmol;
1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 3-amino-piperidin-1-
10 karboksilik asit tert-butil ester (0.72 g; 3.33 mmol; 1.20 denk) ve
sezyum karbonat (1.86 g; 5.55 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında
nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Reaksiyon karışımının 20
dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra BrettPhos (0.08 g; 0.14
mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.26 g;
15 0.28 mmol; 0.10 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı,
kapalı bir tüpte 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun
tamamlanması üzerine (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, oda
sıcaklığına soğutuldu ve Celite'den geçirilerek filtre edildi. Celite
daha sonra EtOAc (50 mL) ile yıkandı. Filtrat, su (1x50 mL) ve brin
20 (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve
indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak
(3:7) EtOAc:Peteter kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde
kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-(1-tert-

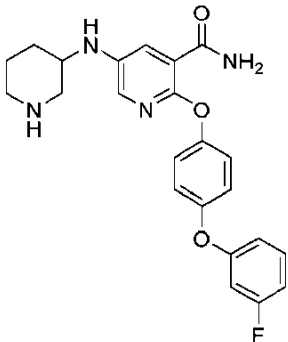
butoksikarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
 nikotinik asit metil ester (1.30 g, %73.1), bir kırmızı katı halinde elde
 edildi. HPLC: %83.85 saflık. MS $m/z = 552 [M+H]^+$.



5

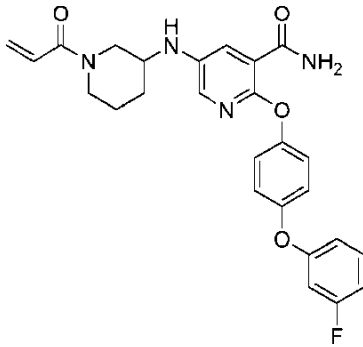
**3-{5-Karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-ilamino}-
 piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester**

Metanolik amonyak (20.00 ml; 40.7.56 mmol; 15.38 V) içinde 5-(1-
 10 tert-butoksikarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-
 fenoksi]-nikotinik asit metil ester (1.30 g; 2.19 mmol; 1.00 denk)
 içeren bir çözelti, kapalı bir tüp içinde 16 saat süreyle 60 °C'ye ısıtıldı.
 Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanması
 üzerine karışım, vakum altında konsantre edilerek 3-{5-karbamoil-6-
 15 [4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-ilamino}-piperidin-1-
 karboksilik asit tert-butil ester (1.10 g, %75.1), bir sarı katı halinde
 elde edildi.. HPLC: %78.04 saflık. MS $m/z = 523 [M+H]^+$.



2-[4-(3-Floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(piperidin-3-ilamino)-nikotinamid

DCM (10.00 ml) içinde 3-{5-karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-ilamino}-piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester
 5 (1.00 g; 1.49 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (10.00 ml), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) bu, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi.
 10 Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM: %15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(piperidin-3-ilamino)-nikotinamid (500.00
 15 mg, %57.7), bir açık kahverengi yağ halinde elde edildi. HPLC: %66.40 saflık. MS $m/z = 423,30 [M+H]^+$.



1'-Akrilolil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-1',2',3',4',5',6'-

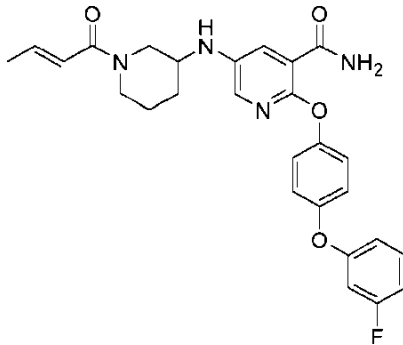
heksahidro[3,3']bipiridinil-5- karboksilik asit amid (251) (referans örnek)

DCM (10.00 ml; 50.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(piperidin-3-ilamino)-nikotinamid (200.00 mg; 0.31 mmol; 1.00 denk) içeren karıştırılmış bir çözeltiliye, trietilamin (0.17 ml; 0.94 mmol; 3.00

denk) ve ariloil klorür (0.03 ml; 0.35 mmol; 1.10 denk) ilave edildi. İlaveden sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında nitrojen altında 1 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyon, su (20 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (2x50 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, bir sulu sodyum bikarbonat çözeltisi (%10, 20 mL) ve su (10 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak (%1-2) diklorometan içinde metanol kullanılarak silika jel (230-400 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Sonuçta elde edilen ürün fraksiyonları birleştirildi ve vakum altında konsantre edilerek 1'-akriloil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[3,3']bipiridinil-5-karboksilik asit amid (30.00 mg, %20.2), bir uçuk sarı katı halinde elde edildi. HPLC: %96.61 saflık. MS $m/z = 477[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67-7.69 (d, $J = 17.1$ Hz, 3H), 7.48-7.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 3H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.85-6.59 (m, 3H), 6.12-5.99 (m, 1H), 5.88-5.83 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.68-5.56(m, 1H), 4.39-3.81 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.47-1.43 (m, 2H).

20

Örnek 222



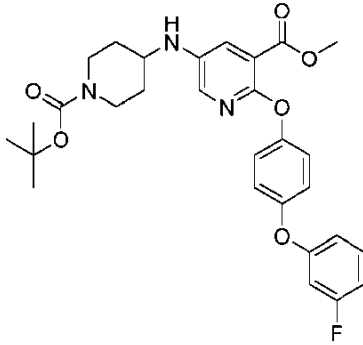
(E)-5-((1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)amino)-2-(4-(3-florofenoksi)fenoksi)nikotinamid (231) (referans örnek)

Kuru DCM (16.50 ml; 30.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-
 5 fenoksi]-5-(piperidin-3-ilamino)-nikotinamid (550.00 mg; 0.84 mmol;
 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin
 (0.22 ml; 1.26 mmol; 1.50 denk) -10°C'de nitrojen altında damla
 damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 15 dakika süreyle
 karıştırıldı ve sonra (E)-but-2-enoil klorür (44.33 mg; 0.42 mmol; 0.50
 10 denk) ile damla damla işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı daha
 sonra -10°C'de 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyonun
 tamamlanmasından sonra (TLC ve LC/MS ile izlenmiştir) reaksiyon,
 su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile
 özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile
 15 yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre
 edildi. Ham ürün, preparatif HPLC (SUNFIRE C8 kolonu (30 x 250),
 10 mikron; Mobil Faz A: su içinde %0.1 TFA, Mobil faz B:
 Asetonitril; Akış: 20ml/dak) yoluyla saflaştırıldı. Ürün fraksiyonları
 birleştirildi ve konsantre edildi. Tortu, DCM (25mL) ile seyreltildi,
 20 sulu NaHCO₃ çözeltisi (20 ml), su ve brin ile yıkandı ve sonra Na₂SO₄
 üzerinde kurutuldu. Solvent, indirgenmiş basınç altında konsantre
 edildi. Sonuçta elde edilen sarı yapışkan katı, bir Genevac
 buharlaştırıcı kullanılarak 12 saat süreyle kurutuldu, böylelikle 5-[1-
 ((E)-but-2-enoil)-piperidin-3-ilamino]-2-[4-(3-floro-fenoksi)fenoksi]-
 25 nikotinamid (65.00 mg, %15.5), bir uçuk sarı katı halinde) elde edildi.
 HPLC %98.18 saflık. MS *m/z* = 491,20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ 7.68-7.48 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.13-7.06 (m,
 4H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.68-6.27 (m, 2H), 5.84-

5.74 (m, 1H), 4.39-3.80 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.46-1.39 (m, 2H).

Örnek 223

5

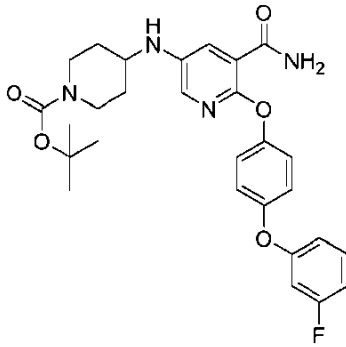


5-(1-*tert*-Butoksikarbonil-piperidin-4-ilamino)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinik asit metil ester

10

1,4-Dioksan (22.50 ml; 15.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-iyodo-nikotinik asit metil ester (1.50 g; 2.77 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 4-amino-piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (0.68 g; 3.33 mmol; 1.20 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra disikloheksil-(2',4',6'-triizopropoksi-4,6-dimetoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.08 g; 0.14 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.26 g; 0.28 mmol; 0.10 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlendiği gibi) reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu. Reaksiyon, su (100 mL) ilave edilerek söndürüldü ve EtOAc ile özümlendi (3x50 mL).

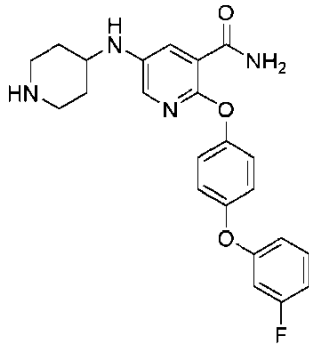
Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 50 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak %25 EtOAc:Peteter kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-
 5 (1-tert-butoksikarbonil-piperidin-4-ilamino)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-
 fenoksi]-nikotinik asit metil ester (850.00 mg, %33.4), bir kahverengi
 yarı katı halinde elde edildi. HPLC: %58.60 saflık. MS $m/z = 537,70$
 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H),
 7.49-7.48 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.07-6.91 (m, 5H),
 10 6.83-6.78 (m, 2H), 5.89-5.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (s,
 2H), 1.87-1.85 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.25-1.17 (m, 3H).



15 **4-{5-Karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-ilamino}-
 piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester**

Metanolik amonyak (12.00 ml; 13.33 V) içinde 4-{5-karbamoil-6-[4-
 (3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-ilamino}-piperidin-1-karboksilik
 20 asit tert-butil ester (900.00 mg; 0.98 mmol; 1.00 denk) içeren bir
 çözelti, kapalı bir tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'ye ısıtıldı.
 Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından
 sonra karışım, vakum altında konsantre edilerek 4-{5-karbamoil-6-[4-

(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-ilamino}-piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (600.00 mg, %80.4) elde edildi. HPLC %68.75 saflık. MS $m/z = 466,70 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67-7.63 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 5.75 -5.73(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.85-3.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 1.87-1.85 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.23-1.20 (m, 3H).

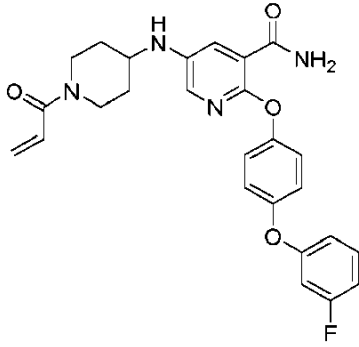


10 **2-[4-(3-Floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(piperidin-4-ilamino)-nikotinamid**

DCM (9.00; 10.00 V ml) içinde 4-{5-karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-ilamino}-piperidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (0.60 g; 1.08 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (6.00 ml; 10.00 V), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile seyreltildi, doymuş sodyum bikarbonat (20 mL) ilave edilerek nötralize edildi ve DCM:%15 MeOH (3 x 20 mL) ile özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum

altında konsantre edilerek 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(piperidin-4-ilamino)-nikotinamid (0.50 g, %54.8), bir açık kahverengi zank halinde elde edildi. HPLC: %68.75 saflık. MS m/z = 423,0 $[M+H]^+$.

5



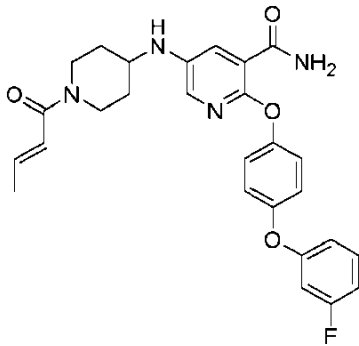
5-(1-Akrioloil-piperidin-4-ilamino)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (228) (referans örnek)

10

Kuru DCM (6.00 ml; 30.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-(piperidin-4-ilamino)-nikotinamid (200.00 mg; 0.24 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiliye, N,N-diizopropiletilamin (0.13 ml; 0.71 mmol; 3.00 denk) -10°C 'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C 'de 15 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra akriloil klorür (0.02 ml; 0.24 mmol; 1.00 denk) ile damla damla işleme tabi tutuldu. Karıştırmaya, -10°C 'de 30 dakika süreyle devam edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ve LC/MS ile izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek 20 söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Tortu, preparatif HPLC (SUNFIRE C8 kolonu (30 x 250), 10 mikron; Mobil Faz A: su içinde

%0.1 TFA, B: Asetonitril; Akış: 20ml/dak) yoluyla saflaştırıldı. Ürün fraksiyonları birleştirildi ve konsantre edildi. Tortu, DCM (25mL) ile seyreltildi, sulu NaHCO₃ çözeltisi (20 ml), su ve brin çözeltisi ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Solvent, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Sonuçta elde edilen sarı yapışkan katı, bir Genevac buharlaştırıcı kullanılarak 12 saat süreyle kurutuldu, böylelikle 5-(1-akriloil-piperidin-4-ilamino]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (17.00 mg, %14.7), bir uçuk sarı katı halinde) elde edildi. HPLC: %97.08 saflık. MS $m/z = 477 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67-7.64 (m, 3H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 4H), 6.96-6.93 (dd, $J = 7.2, 0.7$ Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 3H), 6.10-6.06 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.78-5.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.67-5.64 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.26-4.23 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.00-3.96 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.25-3.19 (t, $J = 11.40$ Hz, 1H), 2.94-2.88 (t, $J = 11.16$ Hz, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.24 (d, $J = 13.76$ Hz, 2H).

Örnek 224

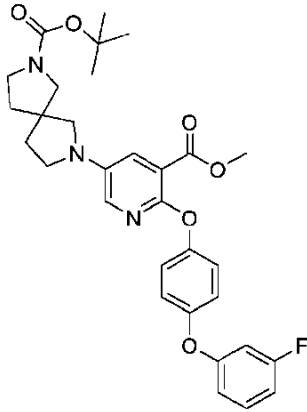


5-[1-((E)-But-2-enoil)-piperidin-4-ilamino]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (230) (referans örnek)

Kuru DCM (9.00 ml; 30.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
 5 5-(piperidin-4-ilamino)-nikotinamid (300.00 mg; 0.54 mmol; 1.00
 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropilettilamin (0.29
 ml; 1.62 mmol; 3.00 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla
 ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C'de 15 dakika süreyle devam edildi ve
 sonra damla damla (E)-But-2-enoil klorür (56.91 mg; 0.54 mmol; 1.00
 10 denk) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 30 dakika daha
 karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile
 izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM
 (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20
 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında
 15 konsantre edildi. Ham ürün, preparatif HPLC'ye (SUNFIRE C8
 kolonu (30 x 250), 10 mikron; Mobil Faz A: su içinde %0.1 TFA,
 Mobil faz B: Asetonitril; Akış: 20ml/dak) tabi tutuldu. Ürün
 fraksiyonları birleştirildi ve konsantre edildi. Tortu, DCM (25mL) ile
 seyreltildi, sulu NaHCO₃ çözeltisi (20 ml), su ve berin çözeltisi ile
 20 yıkandı ve sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Solvent, indirgenmiş
 basınç altında buharlaştırıldı. Sonuçta elde edilen sarı yapışkan katı,
 bir Genevac buharlaştırıcıda 12 saat süreyle kurutuldu, böylelikle 5-
 [1-((E)-but-2-enoil)-piperidin-4-ilamino]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-
 fenoksi]-nikotinamid (15.00 mg, %5.6), bir uçuk sarı katı halinde)
 25 elde edildi. HPLC %97.99 saflık. MS *m/z* = 491 [M+H]⁺. ¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66-7.64 (m, 3H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.12-
 7.06 (m, 4H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.68-6.63 (m,
 1H), 6.53-6.49 (dd, *J* = 14.9 ,1.6Hz, 1H), 5.77-5.75 (d, *J* = 8.3, Hz,

1H), 4.24-4.22 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.99-3.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.52-3.49 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.2 (s, 3H).

5 Örnek 225

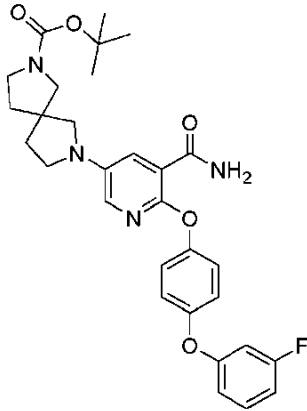


tert-butyl 7-(6-(4-(3-florofenoksi)fenoksi)-5-(metoksikarbonil)

piridin-3-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-karboksilat

1,4-Dioksan (30.00 ml; 20.00 V) içinde 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-iyodo-nikotinik asit metil ester (1.50 g; 2.77 mmol; 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, 2,7-diaza-spiro[4.4]nonan-2-
 15 karboksilik asit tert-butil ester (0.82 g; 3.33 mmol; 1.20 denk) ve sezyum karbonat (1.86 g; 5.55 mmol; 2.00 denk), oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında ilave edildi. Sonuçta elde edilen reaksiyon karışımının 20 dakika süreyle nitrojen ile gazı alındı ve sonra disikloheksil-(2',6'-diizopropoksi-bifenil-2-il)-fosfan (0.07 g; 0.14
 20 mmol; 0.05 denk) ve tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0) (0.13 g; 0.14 mmol; 0.05 denk) ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı, kapalı bir tüpte 16 saat süreyle 100°C'de ısıtıldı. Reaksiyonun

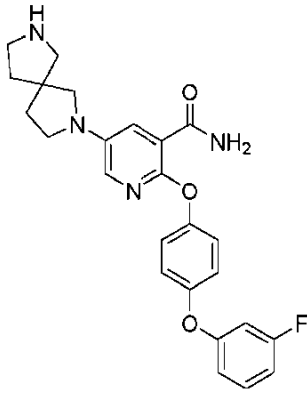
tamamlanması üzerine (TLC ile izlenmiştir) karışım, oda sıcaklığına soğutuldu ve Celite'den geçirilerek filtre edildi. Celite yatağı, EtOAc (50 mL) ile yıkandı. Filtrat, su (1x50 mL) ve brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, bir elüent olarak (3:7) EtOAc:Pet eter kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı; böylelikle 7-{6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-5-metoksikarbonil-piridin-3-il}-2,7-diaza-spiro[4.4]nonan-2-karboksilik asit tert-butil ester (0.70 g,%26.8), bir kahverengi yarı katı halinde elde edildi. HPLC: %59.74 saflık. MS: $m/z = 563,70 [M+H]^+$.



tert-butil 7-(5-karbamoil-6-(4-(3-florofenoksi)fenoksi)piridin-3-il)-2,7-diazaspiro[4.4] nonan-2-karboksilat

Metanolik amonyak (14.00 ml; 20.00 V) içinde 7-{6-[4-(3-Floro-fenoksi)-fenoksi]-5-metoksikarbonil-piridin-3-il}-2,7-diaza-spiro[4.4]nonan-2-karboksilik asit tert-butil ester (0.70 g; 0.74 mmol; 1.00 denk) içeren bir çözelti, kapalı tüp içinde 16 saat süreyle 60°C'de ısıtıldı. Reaksiyonun seyri, TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım, vakum altında konsantre edilerek 7-

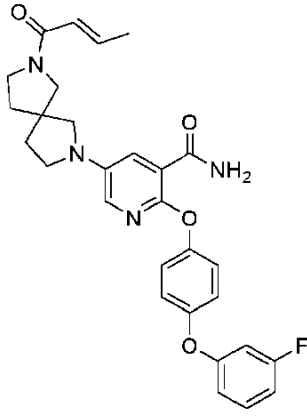
{5-karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-piridin-3-il}-2,7-diaza-
 spiro[4.4]nonan-2-karboksilik asit tert-butil ester (0.50 g, %99.6), bir
 sarı katı halinde elde edildi.. HPLC: %81.12 saflık. MS: $m/z = 493,70$
 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (bs, 1H), 7.57-7.37
 5 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.08 (s, 4H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.82-6.78
 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 4H), 1.98-1.93 (m, 2H),
 1.87-1.84 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).



10 **2-(4-(3-Florofenoksi)fenoksi)-5-(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-
 il)nikotinamid**

DCM (10.00 ml) içinde 7-{5-karbamoil-6-[4-(3-floro-fenoksi)-
 fenoksi]-piridin-3-il}-2,7-diaza-spiro[4.4]nonan-2-karboksilik asit
 15 tert-butil ester (400.00 mg; 0.69 mmol; 1.00 denk) içeren bir
 karıştırılmış çözeltiye, 1,4-dioksan içinde 4N HCl (10.00 ml), oda
 sıcaklığında nitrojen atmosferi altında damla damla ilave edildi.
 Reaksiyon karışımı, 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı.
 Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) karışım,
 20 indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, DCM (50 mL) ile
 seyreltildi, doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi (20 mL) ilave
 edilerek nötralize edildi ve DCM:%15 MeOH (3 x 20 mL) ile

özümlendi. Organik tabaka, brin (20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, bir elüent olarak DCM:MeOH (9.5:0.5) kullanılarak silika jel (60-120 gözenekli) üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı, böylelikle 5-
 5 (2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-
 nikotinamid (0.30 g, %44.4; açık kahverengi yağ) elde edildi. HPLC: %45.50 saflık. MS: $m/z = 449,30 [M+H]^+$.



10

(E)-5-(7-(but-2-enoyl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)-2-(4-(3-florofenoksi)fenoksi)nikotinamid (232) (referans örnek)

Kuru DCM (3.00 ml; 20.00 V) içinde 5-(2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il)-
 15 2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (150.00 mg; 0.15 mmol;
 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin
 (0.04 ml; 0.23 mmol; 1.50 denk) -10°C 'de nitrojen altında damla
 damla ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C 'de 15 dakika süreyle devam
 edildi ve sonra damla damla (E)-but-2-enoyl klorür (0.01 ml; 0.08
 20 mmol; 0.50 denk) ilave edildi. Karıştırmaya, -10°C 'de 30 dakika
 süreyle devam edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile
 izlenmiştir) reaksiyon, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM

(3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, preparatif HPLC (SUNFIRE C8 kolonu (30 x 250), 10 mikron; Mobil Faz A: su içinde %0.1 TFA, Mobil faz

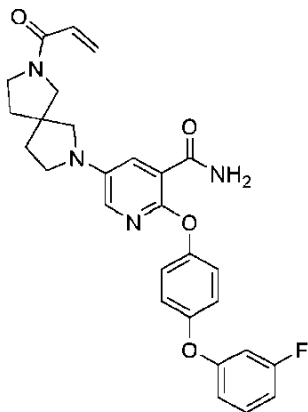
5 B: Asetonitril; Akış: 20ml/dak) yoluyla saflaştırıldı. Ürün fraksiyonları konsantre edildi ve tortu, DCM (25 mL) ile seyreltildi. DCM çözeltisi, sulu NaHCO₃ çözeltisi (20 ml), su ve berin çözeltisi ile yıkandı ve sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Solvent, indirgenmiş basınç altında buharlaştırıldı. Sonuçta elde edilen sarı yapışkan katı,

10 bir Genevac buharlaştırıcıda 12 saat süreyle kurutuldu, böylelikle 5-[7-((E)-but-2-enoil)-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il]-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (15.00 mg, %18.8), bir uçuk sarı katı halinde) elde edildi. HPLC: %99.70 saflık MS: $m/z = 517.30 [M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 2H), 7.58 -7.57(t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.08 (s, 4H), 6.96-6.92

15 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.70-6.63 (m, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 3.65-3.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 3H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 3H), 1.97-1.94 (m, 3H), 1.89-1.79 (m, 4H).

20 **Örnek 226**



5-(7-akriloil-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-[4-(3-florofenoksi)fenoksi]nikotinamid (233) (referans örnek)

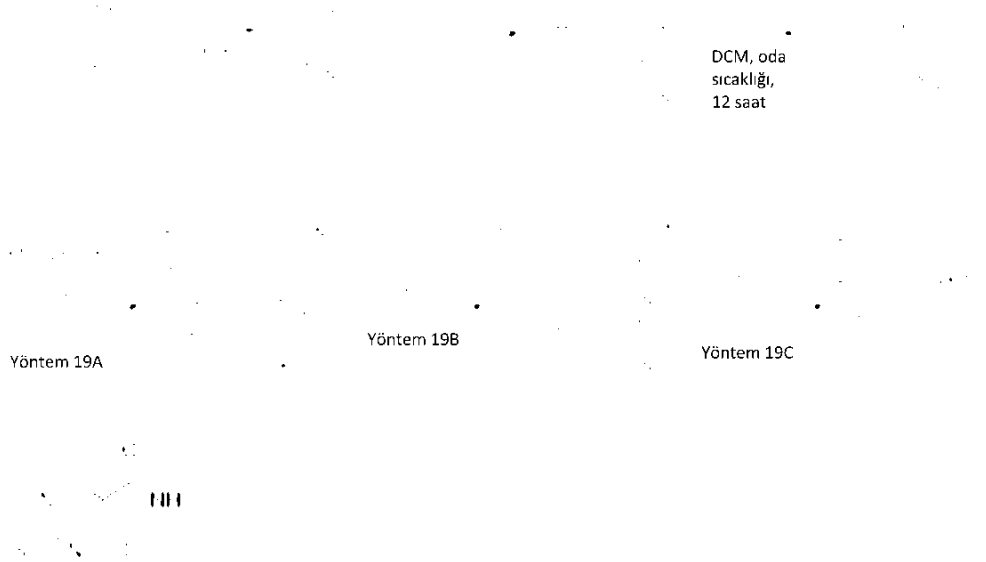
Kuru DCM (3.00 ml; 20.00 V) içinde 5-(2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (150.00 mg; 0.15 mmol; 5 1.00 denk) içeren bir karıştırılmış çözeltiye, N,N-diizopropiletilamin (0.04 ml; 0.23 mmol; 1.50 denk) -10°C'de nitrojen altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -10°C'de 15 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra akriloil klorür (0.01 ml; 0.08 mmol; 0.50 denk) ile damla damla işleme tabi tutuldu. Karıştırmaya, -10°C'de 30 dakika 10 süreyle devam edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ve LC/MS ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, su (50 mL) ilave edilerek söndürüldü ve DCM (3 x 30 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, brin (1 x 20 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham ürün, preparatif 15 HPLC (SUNFIRE C8 kolonu (30 x 250), 10 mikron; Mobil Faz A: su içinde %0.1 TFA, Mobil faz B: Asetonitril; Akış: 20ml/dak) yoluyla saflaştırıldı. Ürün fraksiyonları birleştirildi ve konsantre edildi. Tortu, DCM (25 mL) ile seyreltildi, sulu NaHCO₃ çözeltisi (20 ml), su ve brin ile yıkandı ve sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Solvent daha 20 sonra indirgenmiş basınç altında buharlaştırıldı. Sonuçta elde edilen sarı yapışkan katı, bir Genevac buharlaştırıcıda 12 saat süreyle kurutuldu, böylelikle 5-(7-akriloil-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(3-floro-fenoksi)-fenoksi]-nikotinamid (15.00 mg), bir uçuk sarı katı halinde) elde edildi. HPLC: %98.06 saflık. MS: $m/z = 503,30 [M+H]^+$. 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58-7.57 (dd, $J = 3.0, 1.2, \text{ Hz}$, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.08 (s, 4H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.62-6.51 (m, 1H), 6.16-6.09 (m, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 3.69-

3.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.44-3.23 (m, 5H), 2.00-1.95 (m, 3H), 1.90-1.85 (m, 1H).

Örnek 227

5

Şema 19

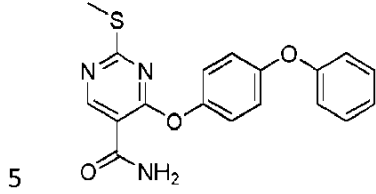


4-kloro-2-(metilsülfanil)pirimidin-5-karboksamid):

- 10 Manyetik karıştırma çubuğu içeren 250mL'lik tabanı yuvarlak bir şişede 4-hidroksi-2-(metilsülfanil)pirimidin-5-karboksilik asit (12 g; 64.45 mmol; 1.00 denk), tiyonil klorür (120 mL) içinde süspanse edildi. Sonuçta elde edilen çözelti, 80°C'de 18 saat süreyle karıştırıldı ve sonra indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek asit kloür ara
- 15 maddesi elde edildi.

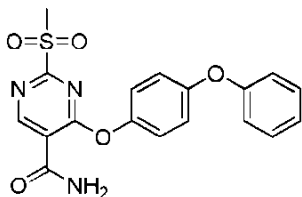
Yukarıda hazırlanmış olan asit klorür, dioksan (10 mL) içinde çözündürüldü; bu, damla damla $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 'ye (100 mL) 0°C'de

yavaşça ilave edildi. Çökeltme oldu ve sonra katılar, filtreleme yoluyla toplandı ve katı, bir IR kutucuda kurutularak 8 g (%61) 4-kloro-2-(metilsülfanil)pirimidin-5-karboksamid, bir beyaz katı halinde elde edildi.



2-(metilsülfanil)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid:

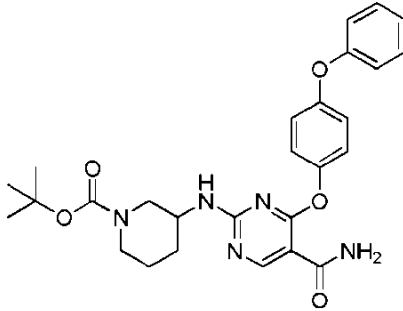
Manyetik karıştırma çubuğu içeren 100 mL'lik tabanı yuvarlak bir şişede 4-kloro-2-(metilsülfanil)pirimidin-5-karboksamid (4,50 g; 22.10 mmol; 1.00 denk), 45 mL N,N-dimetilformamid içinde çözüldürüldü. Karıştırılmakta olan çözeltiye, 4-fenoksifenol (4.11 g, 22.07 mmol, 1.00 denk) ve Cs₂CO₃ (14.40 g, 44.20 mmol, 2.00 denk), oda sıcaklığında ilave edildi. Sonuçta elde edilen çözelti, 50°C'de 3 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon daha sonra 50 mL su ilave edilerek söndürüldü ve karışım, etil asetat (3x50 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, diklorometan içinde metanol (%1 ila %15 arasında gradyan) ile elüte edilerek bir silika jel kolonunda saflaştırıldı, böylelikle 3g (%38) 2-(metilsülfanil)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid, bir beyaz katı halinde elde edildi.



2-metansülfonil-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 250 mL'lik tabanı yuvarlak bir şişede 2-(metilsülfanil)-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (2.00 g; 5.66 mmol; 1.00 denk), 200 mL diklorometan içinde 5 çözündürüldü. Karıştırılmakta olan çözeltiliye, mCPBA (2.44 g, 14.14 mmol, 2.50 denk), 0°C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, sodyum bikarbonat çözeltisi (100 mL) ilave edilerek söndürüldü ve karışım, 10 etil asetat (3x100 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek 2 g (%92, ham verim) 2-metansülfonil-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid, bir beyaz katı halinde elde edildi.

15 **Yöntem 19A**

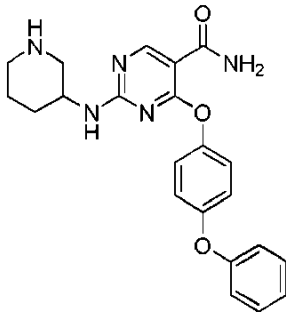


tert-butil 3-[[5-karbamoil-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-2-ill]amino]piperidin-1-karboksilat:

20

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 50mL'lik tabanı yuvarlak bir şişede 2-metansülfonil-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (500 mg; 1.3 mmol; 1.00 denk), 10 mL N,N-dimetilformamid içinde

çözündürüldü. Karıştırılmakta olan çözeltiliye, tert-butil 3-aminopiperidin-1-karboksilat (390 mg, 1.9 mmol, 1.50 denk) ve DIEA (260 mg, 2.0 mmol, 1.60 denk), oda sıcaklığında ilave edildi. Sonuçta elde edilen çözelti, 100 °C’de 2 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon daha sonra 10 mL su ilave edilerek söndürüldü ve karışım, etil asetat (3x20 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, diklorometan içinde metanol (%1 ila %15 arasında gradyan) ile elüte edilerek bir silika jel kolonunda saflaştırıldı, böylelikle 463 mg (2 adımda %61) tert-butil [[5-karbamoil-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-2-il]amino]piperidin-1-karboksilat, bir sarı katı halinde elde edildi.



15

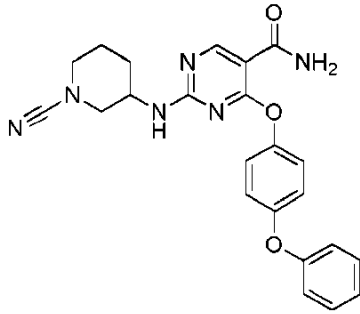
Yöntem 19B

4-(4-fenoksifenoksi)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-5-karboksamid:

20

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 25 mL’lik tabanı yuvarlak bir şişede, tert-butil 3-[[5-karbamoil-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-2-il]amino]piperidin-1-karboksilat (140 mg, 0.28 mmol, 1.00 denk),

metanol içinde bir HCl çözeltisi (4N, 10 mL) içerisinde çözündürüldü. Sonuçta elde edilen karışım, 2 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent, indirgenmiş basınç altında çıkarılarak 120 mg (ham verim) 4-(4-fenoksifenoksi)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-5-
5-karboksamid, bir sarı katı halinde elde edildi.



Yöntem 19C

10

2-[(1-siyanopiperidin-3-il)amino]-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (239) (referans örnek)

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 25 mL'lik tabanı yuvarlak bir
15 şişede, 4-(4-fenoksifenoksi)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-5-karboksamid (50 mg, 0.12 mmol, 1.00 denk), diklorometan (4 mL) ve su (1 mL) içinde çözündürüldü. Karıştırılmakta olan çözeltiliye, siyanojen bromür (19.6 mg, 0.19 mmol, 1.50 denk) ve sodyum bikarbonat (41 mg, 0.49 mmol, 4.00 denk), oda sıcaklığında ilave
20 edildi. Sonuçta elde edilen karışım, 2 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra diklorometan (3 x 5 mL) ile özümlendi ve organik tabakalar birleştirildi, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi.

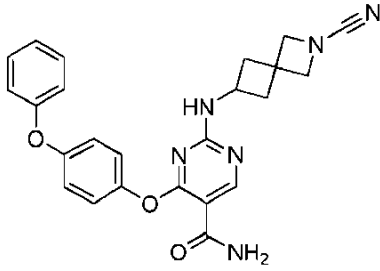
Tortu (60 mg), prep-HPLC yoluyla saflaştırıldı: kolon: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150mm, 5 um; mobil fazlar: su içinde MeCN (10 mM NH₄HCO₃ ile); yöntem: 8 dakika içinde %30 ila %75 arasında gradyan. Ürün fraksiyonları birleştirildi ve liyofilize edilerek 40 mg

5 (%75) 2-[(1-siyano-piperidin-3-il)amino]-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid, bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi. HPLC: %99.3 saflık. MS: $m/z = 431,1 [M+H]^+$. VT ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 353K, ppm): δ 8.68 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 7H), 3.55 (br s, 1H),

10 3.32-3.18 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H).

Örnek 228

15



2-[(2-siyano-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)amino]-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid (242) (referans örnek)

20

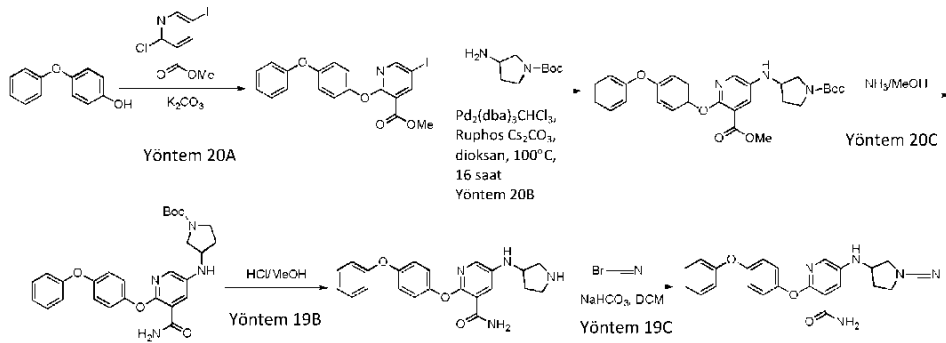
2-[(2-siyano-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)amino]-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid 17 mg (%8), 2-metansülfonil-4-(4-fenoksifenoksi)pirimidin-5-karboksamid, tert-butil 6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-karboksilat, MeOH içinde HCl (4N)

ve siyanojen bromürden, yöntem 19A, 19B ve 19C kullanılarak hazırlandı. HPLC: %99.0 saflık. MS: $m/z = 443,1 [M+H]^+$. VT $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 353K, ppm): δ 8.64 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 7H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.11-2.09 (m, 2H).

Örnek 229

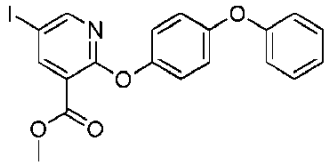
Şema 20

10



Yöntem 20A

15



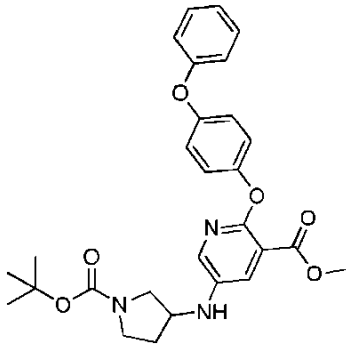
Metil 5-iyodo-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksilat:

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 250 mL'lik tabanı yuvarlak bir şişede, metil 2-kloro-5-iyodopiridin-3-karboksilat (5.00 g; 16.81 mmol; 1.00 denk), N,N-dimetilformamid (100 mL) içinde N_2

atmosferi altında çözüldürüldü. Karıştırılmakta olan çözeltiliye, 4-fenoksifenol (3.13 g, 16.81 mmol, 1.00 denk) ve potasyum karbonat (4.65 g, 33.65 mmol, 2.00 denk), oda sıcaklığında ilave edildi. Sonuçta elde edilen karışım, 90°C’de 2 saat süreyle karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu ve 150 mL H₂O ile söndürüldü. Çökeltme oldu ve sonra katılar, filtreleme yoluyla toplandı ve indirgenmiş basınç altında 100°C’lik bir fırında kurutulularak 5 g (%65) metil 5-iyodo-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksilat, bir beyaz katı halinde elde edildi.

10

Yöntem 20 B



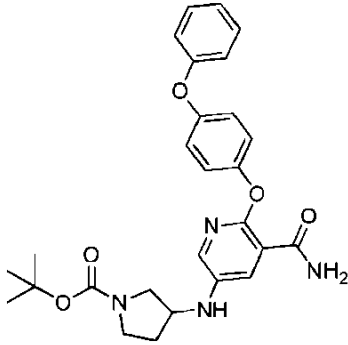
15 **Metil 5-((1-((tert-butoksi)karbonil]pirolidin-3-il]amino)-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksilat:**

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 25 mL’lik tabanı yuvarlak bir şişede, metil 5-iyodo-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksilat (447.00 mg; 1.00 mmol; 1.00 denk), 5 mL dioksan içinde çözüldürüldü. Karıştırılmakta olan çözeltiliye, tert-butil 3-aminopirrolidin-1-karboksilat (223.39 mg, 1.20 mmol, 1.20 denk), Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (51.73 mg, 0.05 mmol), RuPhos (46.64 mg, 0.10

20

mmol, 0.10 denk) ve Cs₂CO₃ (651.31 mg, 2.00 mmol, 2.00 denk), N₂ atmosferi altında oda sıcaklığında ilave edildi. Sonuçta elde edilen karışımın 5 dakika süreyle N₂ akışıyla gazı alındı ve sonra 90°C’de 16 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, 20 mL H₂O ile seyreltildi ve etil asetat (3 x 10 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, petrol eter içinde etil asetat (%5 ila %30 arasında gradyan) ile elüte edilerek bir silika jel kolonunda saflaştırıldı, böylelikle 70 mg (%13) metil 5-([1-[(tert-butoksi)karbonil]pirolidin-3-il]amino)-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksilat, kahverengi yağ halinde elde edildi.

Yöntem 20C

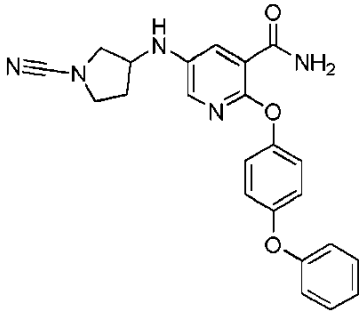


15

Tert-butil 3-[[5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il]amino]pirolidin-1-karboksilat:

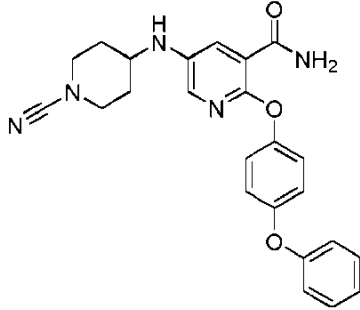
20 Manyetik karıştırma çubuğu içeren 10 mL’lik sızdırmaz hale getirilmiş bir tüpte, metil 5-([1-[(tert-butoksi)karbonil]pirolidin-3-il]amino)-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksilat (70 mg, 0.14 mmol, 1.00 denk), metanol içinde bir NH₃ çözeltisi (%10, 2 mL)

içerisinde, oda sıcaklığında çözündürüldü. Sonuçta elde edilen çözelti daha sonra 50°C'de 16 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek 55 mg (%77, ham verim) tert-butil 3-[[5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il]amino]pirolidin-1-karboksilat, bir sarı katı halinde elde edildi.

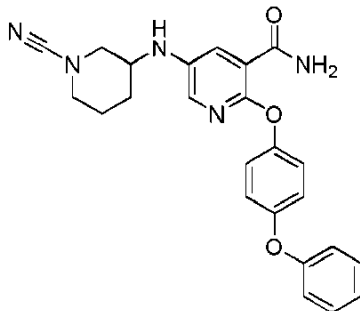


10 **5-[(1-siyanopirrolidin-3-il)amino]-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid (243) (referans örnek)**

5-[(1-siyanopirrolidin-3-il)amino]-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid 30 mg (%65), tert-butil 3-[[5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il]amino]pirolidin-1-karboksilat, MeOH içinde HCl (4N) ve siyanojen bromürden, yöntem 19B ve 19C kullanılarak hazırlandı. HPLC: %99.4 saflık. MS: $m/z = 416,1$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.71-7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.14-6.99 (m, 7H), 6.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H); 1.86-1.85 (m, 1H).

ÖRNEK 230**5-[(1-siyanopiperidin-4-il)amino]-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-****5 karboksamid (246) (referans örnek)**

5-[(1-siyanopiperidin-4-il)amino]-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-
 karboksamid 30 mg (%51), metil 5-iyodo-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-
 3-karboksilat, tert-butil 4-aminopiperidin-1-karboksilat, metanol
 10 içinde NH₃ (10%), MeOH içinde HCl (4N) ve siyanojen bromürden,
 yöntem 20B, 20C, 19B ve 19C kullanılarak hazırlandı. HPLC: %99.4
 saflık. MS: $m/z = 430,2 [M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆,
 ppm): δ 7.70-7.67 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.16-
 7.08 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 4H), 5.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.52-3.41(m,
 15 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 1.90-
 1.75 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.39-1.37(m, 1H).

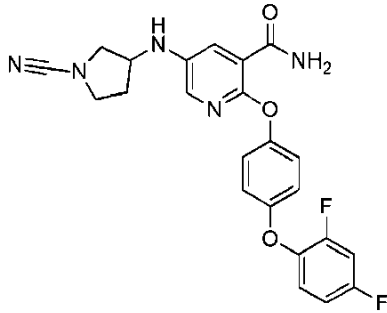
Örnek 231

5-[(1-siyanopiperidin-3-il)amino]-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid (247) (referans örnek)

5-[(1-siyanopiperidin-3-il)amino]-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid 20 mg (%62), metil 5-iyodo-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksilat, tert-butil 3-aminopiperidin-1-karboksilat, metanol içinde NH₃ (10%), MeOH içinde HCl (4N) ve siyanojen bromürden, yöntem 20B, 20C, 19B ve 19C kullanılarak hazırlandı. HPLC: %99.8 saflık. MS: $m/z = 430,2 [M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.73-7.64 (m, 3H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.14-6.99 (m, 7H), 5.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 3H), 3.17-3.11 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 2H).

Örnek 232

15



5-[(1-siyanopirolidin-3-il)amino]-2-[4-(2,4-diflorofenoksi)fenoksi]piridin-3-karboksamid (250) (referans örnek)

20

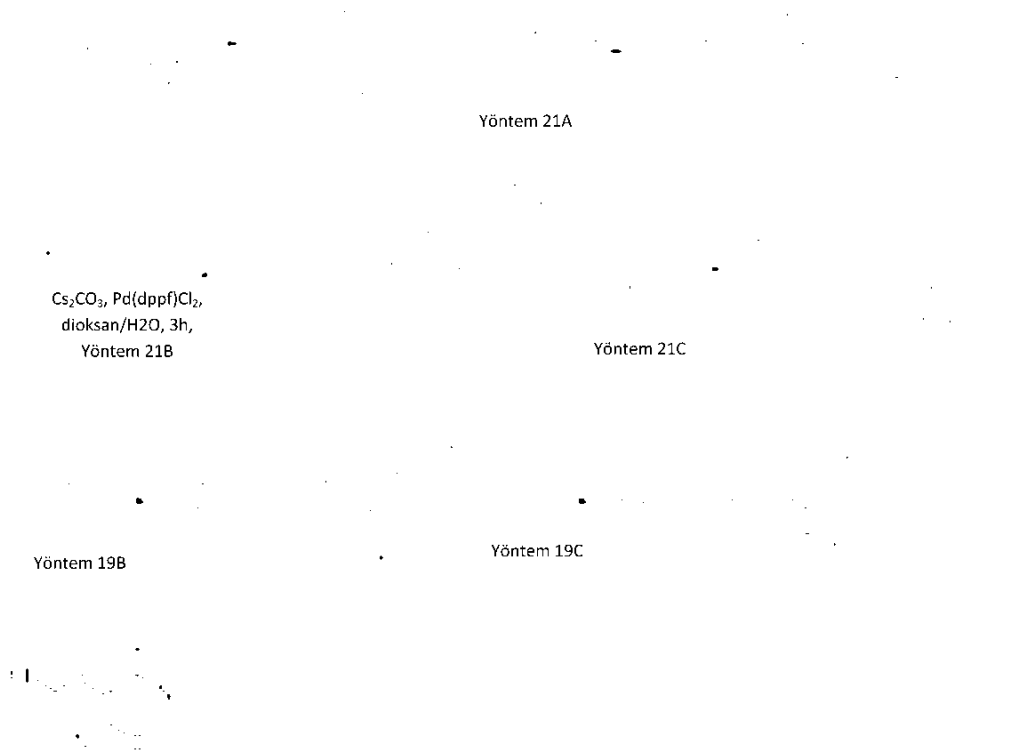
5-[(1-siyanopirolidin-3-il)amino]-2-[4-(2,4-diflorofenoksi)fenoksi]piridin-3-karboksamid 20 mg (%19), metil 2-

kloro-5-iyodopiridin-3-karboksilat, 4-(2,4-diflorofenoksi)fenol, tert-butil 3-aminopiperidin-1-karboksilat, metanol içinde NH₃ (10%), MeOH içinde HCl (4N) ve siyanojen bromürden, yöntem 20A, 20B, 20C, 19B ve 19C kullanılarak hazırlandı. HPLC: %99.0 saflık. MS: $m/z = 452,2 [M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.69-7.67 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.11-6.10 (s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.82-1.81 (m, 1H).

10

Örnek 233

Şema 21



15

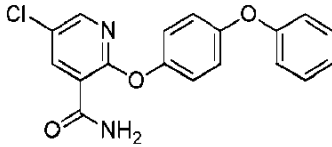
2,5-Dikloropiridin-3-karboksamid

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 250 mL'lik tabanı yuvarlak bir şişede, 2,5-dikloropiridin-3-karboksilik asit (10.00 g, 52.08 mmol, 1.00 denk), 60 mL diklorometan içinde, 0°C'de çözündürüldü. Karıştırılmakta olan çözeltiliye, N,N-dimetilformamid (0.56 mL) içinde oksalik diklorür (6.61 g, 52.08 mmol, 1.00 denk) içeren bir çözelti, 0°C'de 25 dakika zarfında damla damla ilave edildi. Sonuçta elde edilen çözelti, oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek asit klorür ara maddesi elde edildi.

Yukarıda hazırlanmış olan asit klorür, dioksan (10 mL) içinde çözündürüldü; bu, damla damla 100 mL NH₃.H₂O'ye 0°C'de yavaşça ilave edildi. Çökeltme oldu ve sonra katılar, filtreleme yoluyla toplandı ve katı, bir IR kutucuda kurutulularak 9.6 g (%94) 2,5-dikloropiridin-3-karboksamid, bir tam beyaz olmayan katı halinde elde edildi.

Yöntem 21A

20



5-kloro-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid

25 Manyetik karıştırma çubuğu içeren 50 mL'lik tabanı yuvarlak bir şişede, 2,5-dikloropiridin-3-karboksamid (2.00 g; 10.47 mmol; 1.00

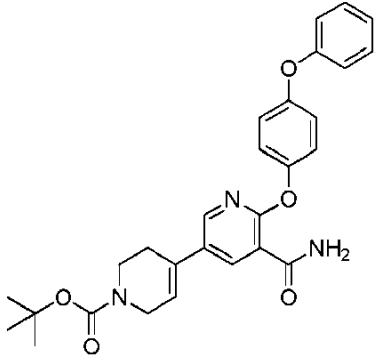
denk), 10 mL N,N-dimetilformamid içinde çözüldürüldü. Karıştırılmakta olan çözeltiye, 4-fenoksifenol (2.05 g, 11.01 mmol, 1.10 denk) ve Cs₂CO₃ (7.51 g, 23.05 mmol, 2.20 denk) ilave edildi. Elde edilen çözelti, 16 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı.

5 Reaksiyon karışımı daha sonra 5 mL H₂O ile seyreltildi ve etil asetat (3x10 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, petrol eter içinde etil asetat (%5 ila %45 arasında gradyan) ile elüte edilerek bir silika jel kolonunda

10 saflaştırıldı, böylelikle 2.95 g (%83) 5-kloro-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid, bir beyaz katı halinde elde edildi.

Yöntem 21B

15



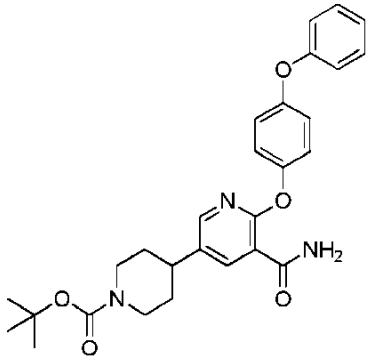
Tert-butil 4-[5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-karboksilat:

20

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 30mL'lik bir mikrodalga flakonda, 5-kloro-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid (100.00 mg, 0.29 mmol, 1.00 denk), tert-butil 4-(tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-

1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-karboksilat (108.89 mg, 0.35 mmol, 1.20 denk), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (23.97 mg, 0.03 mmol, 0.10 denk) ve Cs₂CO₃ (210.35 mg, 0.65 mmol, 2.20 denk), dioksan (2 mL) ve su (0.2 mL) içinde karıştırıldı. Sonuçta elde edilen karışım, 140°C’de 3 saat süreyle mikrodalga ışımasına tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı daha sonra 5 mL H₂O ile seyreltildi ve etil asetat (3 x 10 mL) ile özümlendi. Organik tabakalar birleştirildi, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortu, petrol eter içinde etil asetat (%5 ila %45 arasında gradyan) ile elüte edilerek bir silika jel kolonunda saflaştırıldı, böylelikle 105 mg (%73) tert-butil 4-[5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-karboksilat, bir açık sarı katı halinde elde edildi.

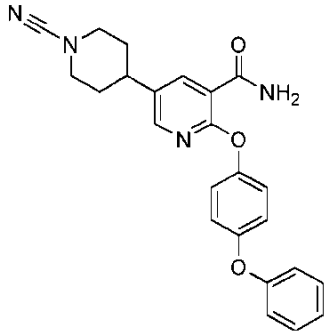
15 Yöntem 21C



20 Tert-Butil 4-[5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il]piperidin-1-karboksilat

Manyetik karıştırma çubuğu içeren 50 mL’lik tabanı yuvarlak bir şişede, tert-butil 4-[5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il]-

1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-karboksilat (623.00 mg, 1.28 mmol, 1.00 denk), metanol (10 mL) içinde çözündürüldü. Karıştırılmakta olan çözeltiye, karbon üstünde paladyum (271.97 mg, 2.56 mmol, 2.00 denk), N₂ atmosferi altında ilave edildi. Daha sonra tabanı yuvarlak
 5 şişenin havası alındı ve hidrojen dolduruldu. Bu prosedür, 3 kez tekrarlandı. Reaksiyon karışımı daha sonra 1.5 saat süreyle oda sıcaklığında H₂ atmosferi altında karıştırıldı. Süspansiyon, bir Celite pedinden geçirilerek filtre edildi ve filtrat, indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek 434 mg (%69, ham verim) tert-butil 4-[5-
 10 karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-il]piperidin-1-karboksilat, bir beyaz katı halinde elde edildi.

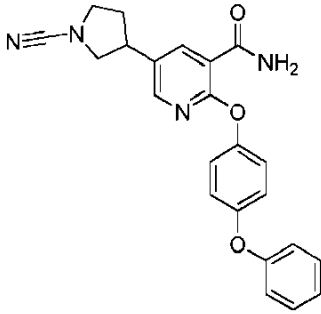


15 **5-(1-siyanopiperidin-4-il)-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid (244) (referans örnek)**

5-(1-siyanopiperidin-4-il)-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid
 30 mg (%19), tert-butil 4-[5-karbamoil-6-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-
 20 il]piperidin-1-karboksilat, MeOH içinde HCl (4N) ve siyanojen bromürden, yöntem 19B ve 19C kullanılarak hazırlandı. HPLC: %99.4 saflık. MS: $m/z = 415,0 [M+H]^+$. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.11-8.10 (m, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H),

7.43-7.38 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.14-7.02 (m, 4H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 4H).

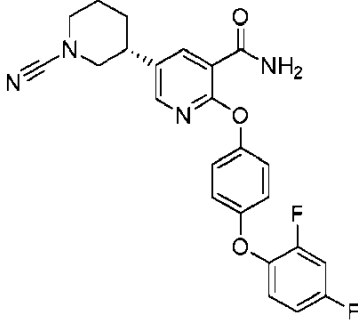
5 **Örnek 234**



5-(1-siyanopirolidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-

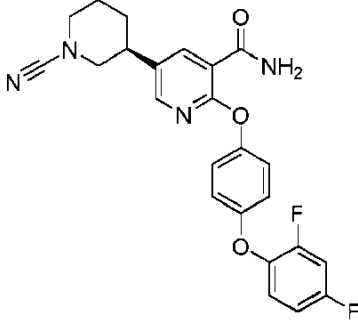
10 **karboksamid (245) (referans örnek)**

5-(1-siyanopirolidin-3-il)-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid
 25 mg (%13), 5-kloro-2-(4-fenoksifenoksi)piridin-3-karboksamid,
 tert-butil 3-(tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-
 15 1-karboksilat, Pd/C, MeOH içinde HCl (4N) ve siyanojen bromürden,
 yöntem 21B, 21C, 19B ve 19C kullanılarak hazırlandı. HPLC: %98.3
 saflık. MS: $m/z = 401,1 [M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 ,
 ppm): δ 8.15-8.09(m, 2H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H),
 7.21-7.14 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 4H), 3.79-3.74 (m, 5H), 2.25-2.22
 20 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H).

Örnek 235

- 5 **5-[(3R)-1-siyanopiperidin-3-il]-2-[4-(2,4-diflorofenoksi)fenoksi]piridin-3-karboksamid (248) (referans örnek)**

5-[(3R)-1-siyanopiperidin-3-il]-2-[4-(2,4-
 10 diflorofenoksi)fenoksi]piridin-3-karboksamid (20 mg, %13 genel verim), 2,5-dikloropiridin-3-karboksamid, 4-(2,4-diflorofenoksi)fenol, tert-butil 5-(tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-karboksilat, Pd/C, MeOH içinde HCl (4N) ve siyanojen bromürden, yöntem 21A, 21B, 21C, 19B ve 19C
 15 kullanılarak hazırlandı. Rasemik karışım daha sonra şiral HPLC yoluyla saflaştırılarak enantiyomerler ayrıldı. HPLC: %98.6 saflık. MS: $m/z = 451,1 [M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.46-7.28 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.28-
 20 3.14 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 4H).

Örnek 236

5

5-[(3S)-1-siyanopiperidin-3-il]-2-[4-(2,4-diflorofenoksi)fenoksi]piridin-3-karboksamid (249) (referans örnek)

10 5-[(3S)-1-siyanopiperidin-3-il]-2-[4-(2,4-diflorofenoksi)fenoksi]piridin-3-karboksamid (20 mg, %13 genel verim), 2,5-dikloropiridin-3-karboksamid, 4-(2,4-diflorofenoksi)fenol, tert-butil 5-(tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-karboksilat, Pd/C, MeOH içinde HCl (4N) ve
 15 siyanojen bromürden, yöntem 21A, 21B, 21C, 19B ve 19C kullanılarak hazırlandı. Rasemik karışım daha sonra şiral HPLC yoluyla saflaştırılarak enantiyomerler ayrıldı. PLC: %94.6 saflık. MS: $m/z = 451,1 [M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.12-8.09 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 3H), 7.01- 6.99 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 3.14-3.12 (m,
 20 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 3H).

Örnek 237

Deney A: BTK IC50 Enzim Deneyi

- 5 Aşağıda BTK enzimine yönelik bileşiklerin içsel potansını ölçmek için bir mikro-akışkan, kapalı çip mobilite kayma kinaz deneyi tarif edilir. Mevcut buluşa ait düzeneklerle tarif edilen bileşikler, bu protokol kullanılarak deneye tabi tutuldu ve bundan gelen veriler, Tablo 2’de, etiketli kolon içerisine kaydedilmiştir: "Zamana Bağlı
- 10 BTK Enzim Deneyi IC₅₀". Bu IC₅₀ değerleri, şu şekilde aralıklarda bildirilmiştir: A < 100nM, B < 1µM ve C > 1µM.

CarnaBio USA, Inc., Natick, MA’dan tam uzunlukta insan BTK (08-080), 1.6X ATP ve uygun kinKDR peptit substratı (FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂) içeren 2.5X stoklar, 25 mM MgCl₂,

15 %0.015 Brij-35 (30%), 100 mM HEPES, pH 7.5 ve 10 mM DTT’den oluşan kinaz reaksiyonu tamponu içinde hazırlandı.

5 uL enzim tamponu ve 7.5 uL ATP/kinKDR peptit substratı karışımı,

20 Matrix (#115304) 384 oyuklu, steril, polipropilen plakalara (Thermo Fisher Scientific, Hudson, NH), %100 DMSO içinde hazırlanmış, 125 nL seri seyreltilmiş bileşikler ile ilave edildi ve 90 dakika süreyle 27C’de inkübe edildi. İnkübasyon süresinin ardından reaksiyonlar, 100 mM HEPES, pH 7.5, %0.015 Brij-35 (30%), %0.277 Kaplama

25 Reaktif maddesi #3 (Caliper Life Sciences, Mountain View, CA), %5 DMSO’dan oluşan 60 uL durdurma tamponu ilave edilerek durduruldu. Durdurulan reaksiyonlar, -2 PSI, -3000 V/-700 V’de, Caliper Life Sciences, PerkinElmer Company (Hopkinton, MA)’dan

bir LabChip 3000 plaka okuyucuda izlendi ve aktivite, substrat ile peptit fosforilasyonundan kaynaklanan ürün arasındaki yük/kütle farkını ölçen kapalı çip mobilite kayma deneyi ile ölçüldü. IC₅₀ ve etkinlik, log [İnhibitör] vs. Aktivite %'si GeneData Tarayıcıda (Basel, İsviçre) çizilerek belirlendi. Mevcut buluşa ait düzeneklerle tarif edilen bileşikler, bu protokol kullanılarak deneye tabi tutuldu ve bundan gelen veriler, Tablo 2'de, etiketli kolon içerisine kaydedilmiştir: "Zamana Bağlı PBMC BTK Enzim Deneyi IC₅₀". Bu IC₅₀ değerleri, şu şekildeki aralıklarda bildirilmiştir: A < 100nM, B < 10 luM ve C > luM. I < luM ve II > luM.

Deney B: Zamana Bağlı PMBC IC₅₀ Deneyi

Mevcut buluşa ait düzeneklerle tarif edilen bileşikler, bir zamana bağlı PMBC deneyi kullanılarak deneye tabi tutuldu. Bundan gelen veriler, Tablo 2'de, etiketli kolon içerisine kaydedilmiştir: "Zamana Bağlı PMBC Deneyi IC₅₀". Bu IC₅₀ değerleri, şu şekildeki aralıklarda bildirilmiştir: I < luM ve II > luM.

Deney C: Zamana Bağlı İnsan Tam Kan IC₅₀ Deneyi

Mevcut buluşa ait düzeneklerle tarif edilen bileşikler, bir insan tam kan deneyi kullanılarak deneye tabi tutuldu. Bundan gelen veriler, Tablo 2'de, etiketli kolon içerisine kaydedilmiştir: "Zamana Bağlı İnsan Tam Kan BTK Enzim Deneyi IC₅₀". Bu IC₅₀ değerleri, şu şekildeki aralıklarda bildirilmiştir: I < 1uM ve II > luM.

Veriler aşağıya göre yorumlanır:

+	> 5 μM ;		
++	>1-5 μM ;		
+++	0.1-1 μM ;		
++++	< 0.1 μM .		
Bileşik numarası	Deney A	Deney B	Deney C
63	++++		
86	+++		
177	++++	+	
191	++++	+	

Örnek 238

5

Farmasötik preparasyonlar

(A) Enjeksiyon flakonları: 3 l'lik iki kez damıtılmış su içinde buluşa uygun 100 g etken madde ve 5 g disodyum hidrojen fosfat ihtiva eden bir çözeltinin pH'si, 2N hidroklorik asit kullanılarak 6.5'e ayarlanır, steril filtre edilir, enjeksiyon flakonlarına aktarılır, steril koşullar altında liyofilize edilir ve steril koşullar altında sızdırmaz şekilde kapatılır. Her bir enjeksiyon şişesi, 5 mg aktif muhteviyat ihtiva eder.

(B) Fitiller: Buluşa uygun 20 g etken madde ihtiva eden bir karışım, 100 g soya lesitin ve 1400 g kakao yağı ile eritilir, kalıplar içerisine dökülür ve soğumaya bırakılır. Her bir fitil, 20 mg aktif muhteviyat ihtiva eder.

(C) Çözelti: 940 ml iki kez damıtılmış su içinde 1 g buluşa ait etken madde, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ve 0.1 g benzalkonyum klorürden bir çözelti hazırlanır. pH, 6.8'e ayarlanır ve çözelti, 1 l yapılır ve ışına tabi tutularak sterilize edilir. Bu çözelti, göz damlaları şeklinde kullanılabilir.

(D) Merhem: Buluşa ait 500 mg aktif muhteviyat, aseptik koşullar altında 99.5 g Vazelin ile karıştırılır.

(E) Tabletler: 1 kg buluşa uygun etken madde, 4 kg laktoz, 1.2 kg patates nişastası, 0.2 kg talk ve 0.1 kg magnezyum stearat ihtiva eden bir karışım preslenerek, her bir tabletin 10 mg etken madde ihtiva edeceği bilindik bir şekilde tabletler elde edilir.

(F) Kaplı tabletler: Tabletler, Örnek E'ye benzer bir şekilde preslenir ve daha sonra bir sukroz, patates nişastası, talk, kitre ve boya kaplaması ile klasik bir şekilde kaplanır.

(G) Kapsüller: Buluşa uygun 2 kg etken madde, her bir kapsül 20 mg etken madde ihtiva edecek şekilde klasik bir yolla sert jelatinli kapsüller içerisine dahil edilir.

(H) Ampuller: 60 l'lik iki kez damıtılmış su içinde buluşa uygun 1 kg etken madde ihtiva eden bir çözelti, steril filtre edilir, ampuller içerisine aktarılır, steril koşullar altında liyofilize edilir ve steril koşullar altında sızdırmaz şekilde kapatılır. Her bir ampul, 10 mg etken madde ihtiva eder.

(I) İnhalasyon spreyi: Buluşa uygun 14 g etken madde, 10 l izotonik NaCl çözeltisi içinde çözündürülür ve çözelti, bir pompa mekanizmasına sahip, ticari olarak temin edilebilen sprey kaplarına aktarılır. Çözelti, ağız veya burna püskürtülebilir. Bir püskürtme atışı (yaklaşık 0.1 ml), yaklaşık 0.14 mg'ik doza karşılık gelir.

TARIFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- US 4650750 A [0117]
- US 4709016 A [0117]
- US 53608191 B [0117]
- US 5516931 A [0117]
- US 5602273 A [0117]
- US 5604104 A [0117]
- US 5610020 A [0117]
- US 5650270 A [0117]

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

10

- **T. HUNTER.** *Cell*, 1987, vol. 50, 823-829 [0002]
- **RASTETTER et al.** *Annu Rev Med*, 2004, vol. 55, 477 [0003]
- **ISLAM; SMITH.** *Immunol. Rev.*, 2000, vol. 178, 49 [0004]
- **FELDHahn et al.** *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 201, 1837 [0004]
- **KHAN et al.** *Immunity*, 1995, vol. 3, 283 [0005]
- **ELLMEIER et al.** *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 192, 1611 [0005]
- **ROSEN et al.** *New Eng. J. Med.*, 1995, vol. 333, 431 [0005]
- **LINDVALL et al.** *Immunol. Rev.*, 2005, vol. 203, 200 [0005]
- **JANSSON ; HOLMDAHL.** *Clin. Exp. Immunol.*, 1993, vol. 94, 459 [0006]
- **Z. PAN et al.** *Chem. Med Chem.*, 2007, vol. 2, 58-61 [0006]
- **IWAKI et al.** *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, 40261 [0007]
- **HORWOOD et al.** *J Exp Med*, 2003,
- **THOMAS SORRELL.** *Organic Chemistry.* University Science Books, 1999 [0012]
- **March's Advanced Organic Chemistry.** John Wiley & Sons, 2001 [0012]
- **S. M. BERGE et al.** *pharmaceutically acceptable salts in detail.* *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, vol. 66, 1-19 [0026]
- **HANZLIK et al.** *J. Org. Chem.*, 1990, vol. 55, 3992-3997 [0034]
- **REIDER et al.** *J. Org. Chem.*, 1987, vol. 52, 3326-3334 [0034]
- **FOSTER.** *Adv. Drug Res.*, 1985, vol. 14, 1-40 [0034]
- **GILLETTE et al.** *Biochemistry*, 1994, vol. 33 (10), 2927-2937 [0034]
- **JARMAN et al.** *Carcinogenesis*, 1993, vol. 16 (4), 683-688 [0034]
- **VASSILEV et al.** *J. Biol. Chem.*, 1998, vol. 274, 1646-1656 [0087]
- **ROSTOVTSEV et al.** *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, vol. 41, 2596-99 [0131]
- **SUN et al.** *Bioconjugate Chem.*, 2006,

vol. 197, 1603 [0007]

• Handbook of Chemistry and Physics
[0012]

vol. 17, 52-57 [0131]

• **BASKIN et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, 16793-16797
[0131]