

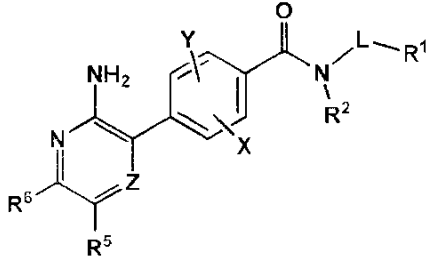
**ÖZET**

**KİNAZ İNHİBİTORLERİ OLARAK AMİNOHETEROARİL BENZAMİDLERİ**

Buluş kinaz inhibitörleri olarak aminoheteroaril benzamidleri ile ilgilidir.

## İSTEMLER

1. Bir formül (I) bileşiği:

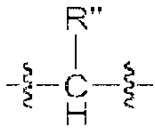


(I)

ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği:

- 5  $R^1$  değişkeninin  $C_{3-8}$  sikloalkilin, halka elemanları olarak N, O ve S'den seçilmiş 1-2 heteroatom ihtiva eden 5-8 elemanlı heterosiklil, fenil,  $-SO_2$ -fenil,  $-C(O)$ -fenil,  $-C(R^8)_2$ -fenil ve 5-6 elemanlı heteroaril halkasından seçilen isteğe bağlı olarak ikame edilen bir grup olması, burada bahsedilen heterosiklil ve heteroarilin, halka elemanları olarak N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içermesi,
- 10 ve burada,  $R^1$  için isteğe bağlı ikame edicilerin D, halo, hidroksi, amino,  $-N(R^8)_2$ , CN,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $-S(C_{1-4}$  alkil),  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  haloalkoksi,  $C_{3-6}$  sikloalkil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom ihtiva eden 3-6 elemanlı heterosiklil, okso (aromatik halkalar üzerindeki hariç),  $COOR^8$ ,  $CON(R^8)_2$ ,  $-NR^8-C(O)R^8$ ,  $-NR^8-C(O)OR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-NR^8SO_2R^8$  ve  $SO_2N(R^8)_2$ 'den bağımsız olarak seçilen 1-3 grup olması,
- 15  $R^8$ 'in bağımsız olarak H ya da  $C_{1-4}$  alkil olması;

L değişkeninin aşağıdaki gibi olması



- burada  $R''$  değişkeninin metil ya da etil olması ve isteğe bağlı olarak floro, amino, hidroksi, metilamino, etilamino, dimetilamino,  $-OP(O)(OH)_2$ , metoksi ya da etoksi ile
- 20 ikame edilmesi;

X ve Y'nin bağımsız olarak H, D, halo, CN, amino, hidroksi,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  alkoksi, ve  $C_{1-4}$  haloalkoksi arasından seçilmesi;

$R^2$  değişkeninin H,  $C_{1-4}$  alkil ya da aril- $C_{1-2}$ -alkil- olması, burada aril ve  $C_{1-4}$  alkinin isteğe bağlı olarak halo, CN,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{3-6}$  sikloalkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  haloalkoksi ya da  $C_{1-4}$  alkilsülfonil ile ikame edilmesi; ya da

- 5  $R^2$  ve L'nin,  $R^1$ 'e tutturulan morfolin, piperidin, tiyomofolin, piperazin ve pirolidinden seçilen heterosiklik bir grup oluşturmak üzere birbirine bağlanması ve ayrıca, isteğe bağlı olarak  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  alkoksi, okso, CN,  $COOR^7$ ,  $CON(R^7)_2$  ve  $-SO_2R^7$ 'den bağımsız olarak seçilen bir ya da iki grup ile ikame edilmesi, burada her bir  $R^7$  değişkeninin bağımsız olarak H ya da  $C_{1-4}$  alkil olması;

Z değişkeninin, N veya  $CR^4$  olması;

- 10  $R^4$  değişkeninin H, D, halo,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil ya da  $C_{1-4}$  alkoksi olması;

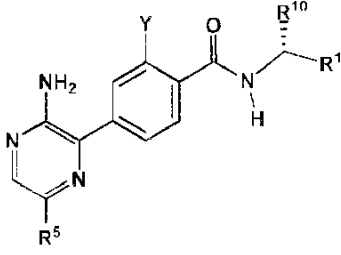
- $R^5$  değişkeninin  $-C(O)-R^{5a}$  ve  $R^{5a}$ 'dan seçilmesi; burada  $R^{5a}$  değişkeninin isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir  $C_{3-8}$  sikloalkil,  $C_{3-8}$  sikloalkenil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom ihtiva eden doymuş ya da doymamış 3-8 elemanlı bir heterosiklik halka, fenil ya da N, O ve S'den seçilen 1-3 heteroatom ihtiva eden 5-6 elemanlı heteroaril halkası olması, burada  $R^5$  için isteğe bağlı ikame edicilerin D, halo, hidroksi, amino, CN,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  hidroksialkil,  $C_{1-4}$  haloalkoksi,  $C_{3-6}$  sikloalkil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom ihtiva eden 3-6 elemanlı heterosiklik, okso (aromatik halkalar üzerindeki hariç),  $-COOR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $CON(R^9)_2$ ,  $-NR^9C(O)R^9$ ,  $-NR^9CO_2R^9$ ,  $-SO_2R^9$ ,  $-NR^9SO_2R^9$  ve  $-SO_2N(R^9)_2$ 'den bağımsız olarak seçilen 1-4 grup olması, burada her  $R^9$  değişkeninin D, halo, OH,  $NH_2$ , NHMe ve NMe<sub>2</sub>'den bağımsız olarak seçilen 1-3 grupla isteğe bağlı olarak ikame edilen bağımsız olarak H ya da  $C_{1-4}$  alkil olması; ve  $R^5$  değişkeninin aynı ya da komşu karbon atomları üzerindeki iki ikame edicinin isteğe bağlı olarak, doymuş ya da aromatik olabilen ve N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom ihtiva eden ve isteğe bağlı şekilde D, Me, halo, OH, okso,  $O(C_{1-4}$  alkil),  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$  alkilamino, di( $C_{1-4}$  alkil) aminodan bağımsız olarak seçilen 1-2 grup ile ikame edilebilen 5-6 elemanlı bir halka oluşturmak için birlikte alınabilmesi; ve

$R^6$  değişkeninin H, D, halo,  $C_{1-4}$  alkil ya da  $C_{1-4}$  haloalkil olmasıdır.

2. İstem 1'e göre bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada Z'nin N olmasıdır.

- 30 3. İstem 1 ya da istem 2'ye göre bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği;  $R^2$ 'nin H ya da Me olmasıdır.

4. İstemler 1 ila 3'ten herhangi birine göre bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği;  $R^6$ 'nın H olmasıdır.
5. İstemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre olan bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği;  $R^5$  değişkeninin  $-C(O)-R^{5a}$  ve  $R^{5a}$ 'dan seçilmesi; burada  $R^{5a}$  değişkeninin  $C_{3-8}$  sikloalkil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom ihtiva eden 5-8 elemanlı heterosiklil, fenil ve 5-6 elemanlı heteroarilden seçilmesi ve isteğe bağlı olarak D, halo, CN, hidroksi,  $C_{1-4}$ alkoksi,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  hidroksialkil,  $C_{1-4}$ haloalkoksi,  $-SO_2R'$ ,  $-NR'-C(O)-R'$  ve  $-SO_2NR'_2$ 'den bağımsız olarak seçilen 1-3 grup ile ikame edilmesi, burada her  $R'$  değişkeninin bağımsız olarak H ya da  $C_{1-4}$  alkil olmasıdır.
6. İstemler 1-4'ten herhangi birine göre bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada  $R^5$  değişkeninin  $-C(O)-R^{5a}$  ve  $R^{5a}$ 'dan seçilmesi; burada  $R^{5a}$  değişkeninin siklobütül, siklopentil, sikloheksil, sikloheksenil, tetrahidropiran, dihidropiran, tetrahidrofuran, oksetan, azetidin, piroldin, piperidin, piperazin, morfolin, tetrahidrotiyopiran (tiyasikloheksan) ve tetrahidrotiyofuran (tiyasiklopentan)'dan seçilmesi, bunların her birinin isteğe bağlı olarak halo, D, CN, hidroksi,  $C_{1-4}$ alkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  hidroksialkil,  $C_{1-4}$ haloalkoksi, okso,  $COOR^9$ ,  $CON(R^9)_2$ ,  $-NHC(O)R^9$ ,  $-NHCOOR^9$ ,  $-NHSO_2R^9$  ve  $-SO_2R^9$ 'den bağımsız olarak seçilen 1-3 grupla ikame edilmesi, burada her  $R^9$  değişkeninin bağımsız olarak H ya da  $C_{1-4}$  alkil olmasıdır.
7. İstemler 1-6'dan herhangi birine göre bileşiği ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada  $R^1$  değişkeninin fenil olması ve isteğe bağlı olarak halo, D, CN,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$ alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  haloalkoksi,  $-SO_2R'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-NR'-C(O)-R'$ , ve  $-SO_2NR'_2$ 'den bağımsız olarak seçilen bir ila üç grupla ikame edilmesi, burada her  $R'$  değişkeninin bağımsız bir şekilde H ya da  $C_{1-4}$  alkil olmasıdır.
8. İstemler 1 -7'ten herhangi birine göre bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; Y 'nin H, metil ya da halo olmasıdır.
9. İstem 1'e göre bileşik olup, özelliği; bunun Formül IB'ye sahip olması:



(IB)

burada R<sup>5</sup> değişkeninin 4-7 elemanlı siklik eter ya da C<sub>5-6</sub> sikloalkil olması ve R<sup>5</sup> değişkeninin D, F, Cl, CN, amino, -CH<sub>2</sub>OH, -NHC(O)Me, -NHCOOMe, -NHCO<sub>2</sub>Me, Me, OMe, OH, okso, Et, iPr, OEt ve CF<sub>3</sub>'ten bağımsız bir şekilde seçilmiş en fazla dört grup ile ikame edilebilmesi;

Y'nin H, F, Cl veya Me olması;

R<sup>10</sup> değişkeninin -CH<sub>2</sub>-R\* olması, burada R\* değişkeninin H, -OH, F, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, ya da -OMe olması ve

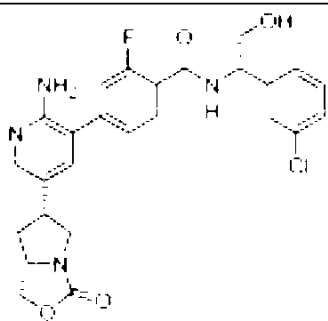
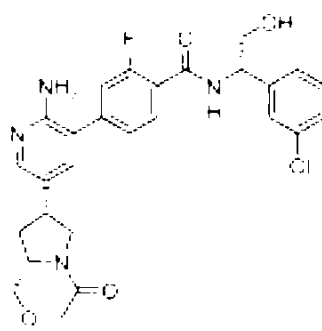
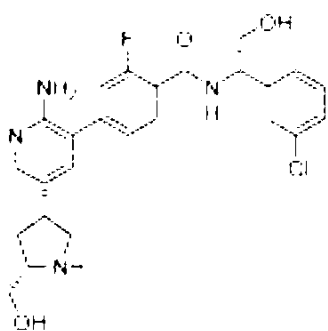
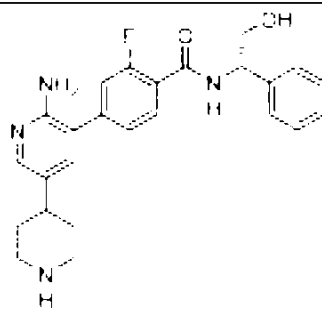
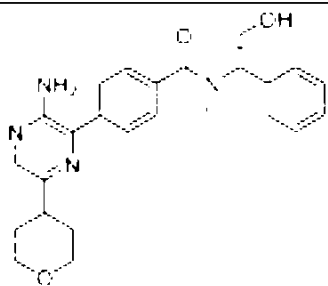
R<sup>1</sup> değişkeninin isteğe bağlı olarak, halo, CN, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, COOR<sup>8</sup>, CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> ve -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>'den bağımsız olarak seçilen 1-2 grupla ikame edilen fenil olması, burada her R<sup>8</sup> değişkeninin bağımsız bir şekilde H ya da C<sub>1-4</sub> alkil olması;

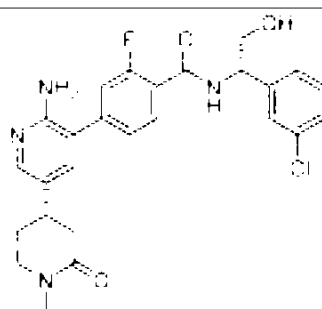
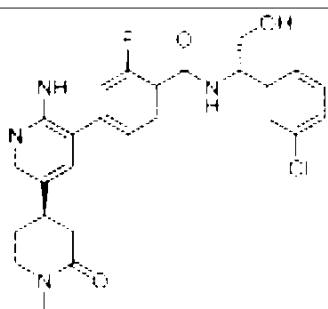
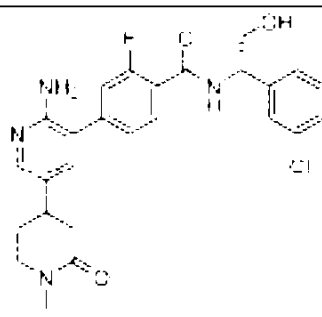
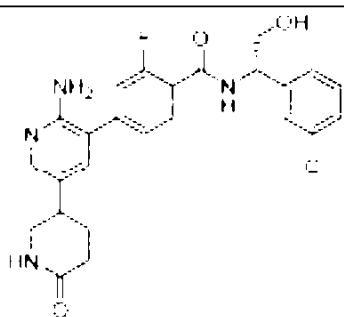
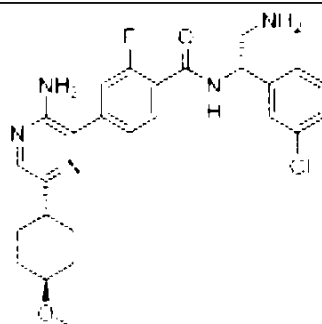
ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

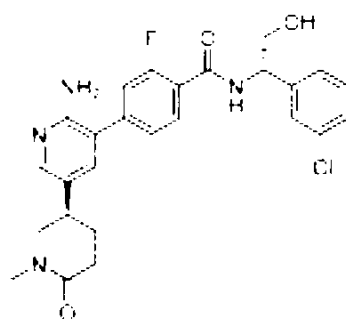
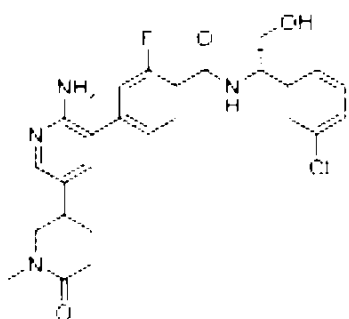
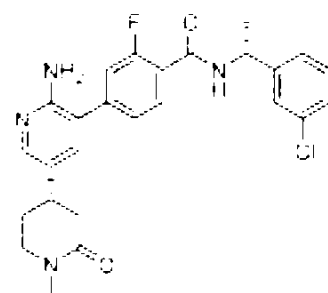
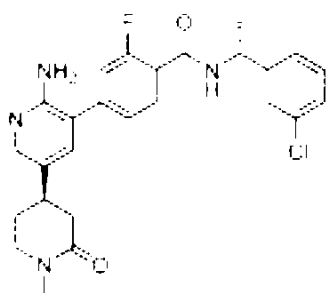
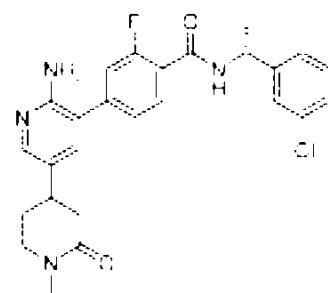
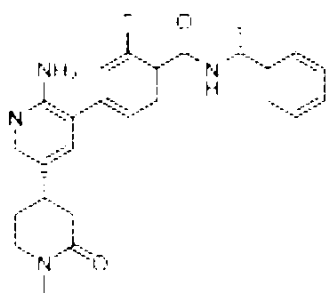
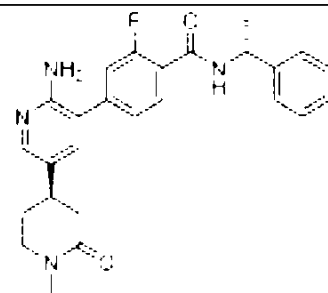
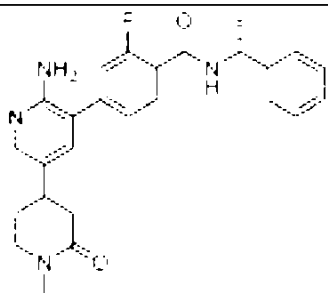
**10.** İstemler 1-4 ya da 9'dan herhangi birine göre bileşik olup, özelliği; R<sup>5</sup> değişkeninin D, F, Cl, CN, amino, Me, NHCO<sub>2</sub>Me, NHCOMe, OMe, OH, Et, CN, -CH<sub>2</sub>OH, ve CF<sub>3</sub>'ten bağımsız bir şekilde seçilen 1-3 grup ile ikame edilmiş sikloheksil olmasıdır.

**11.** İstem 1'e göre bileşik olup, özelliği; R<sup>1</sup> değişkeninin F, Cl, Br, I, SMe, SO<sub>2</sub>Me ve CH<sub>3</sub>'ten bağımsız bir şekilde seçilen 0, 1 ya da 2 grup ile ikame edilmiş fenil olmasıdır.

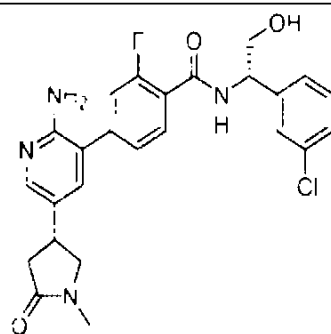
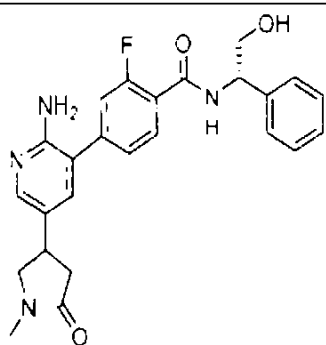
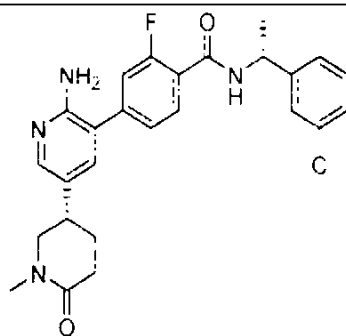
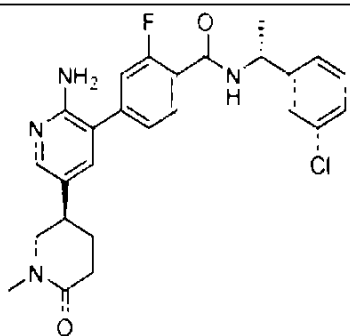
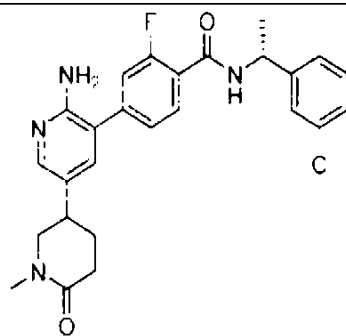
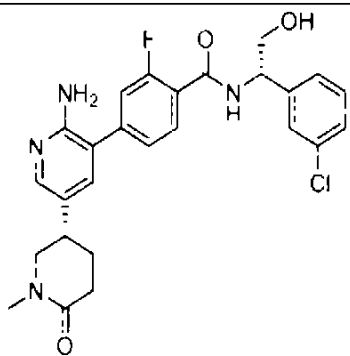
**12.** İstem 1'e göre bileşik ya da bunun aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu:

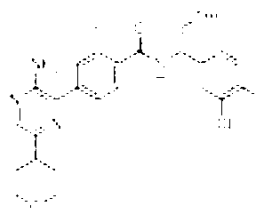
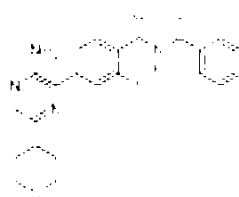
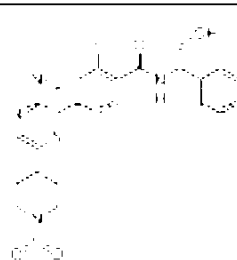
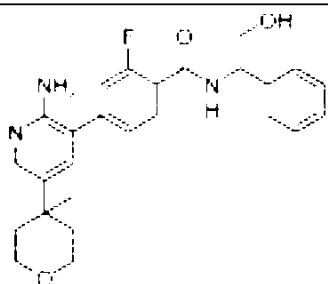
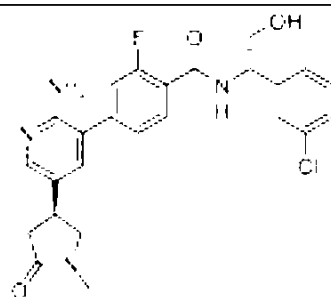
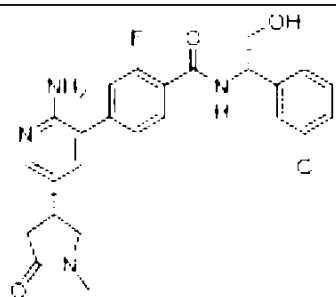


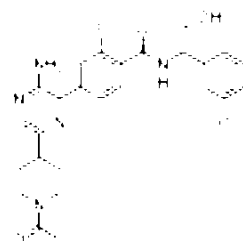
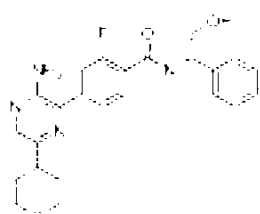
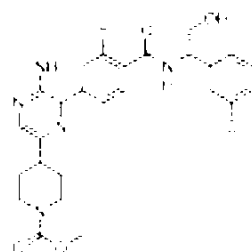
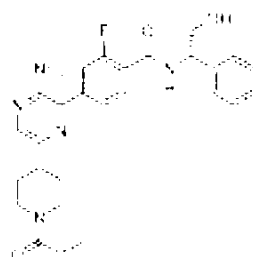
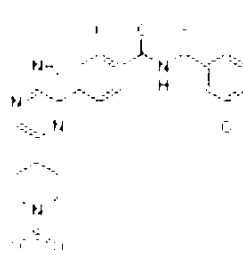
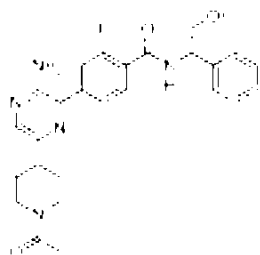


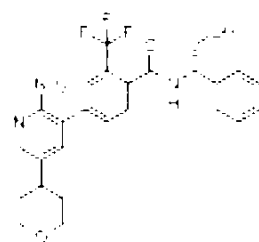
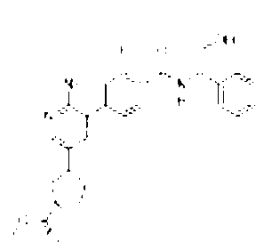
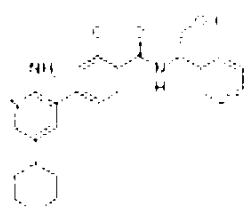
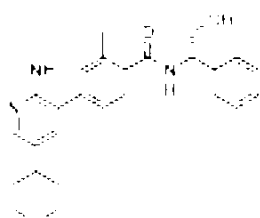
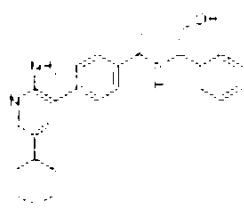
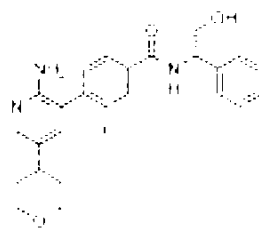
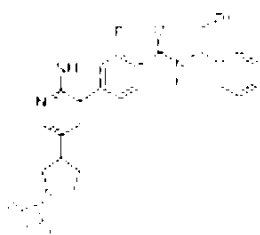


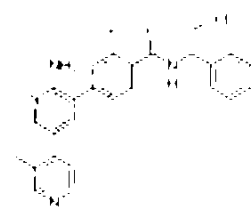
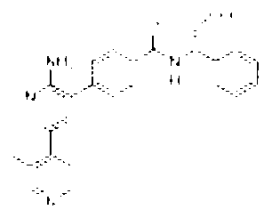
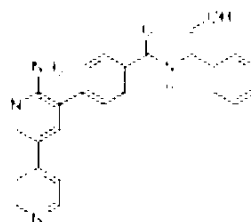
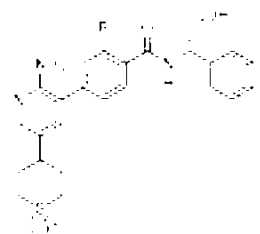
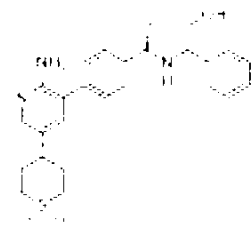
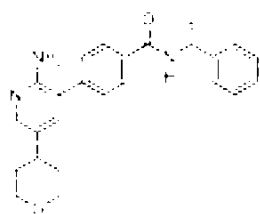
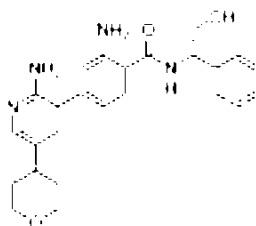
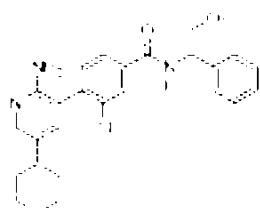


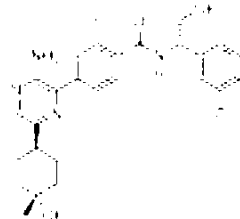
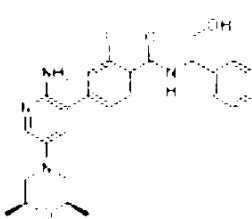
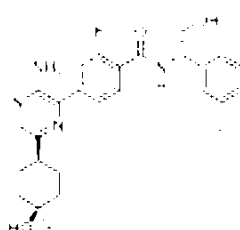
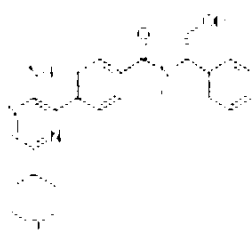
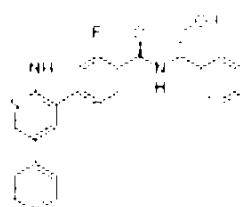
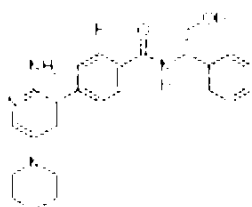
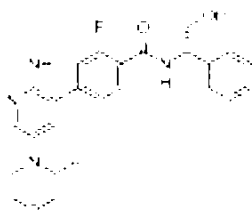


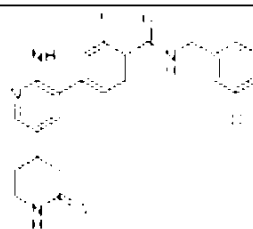
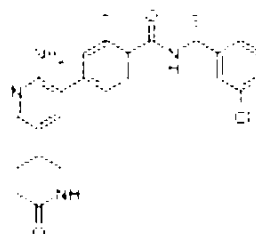
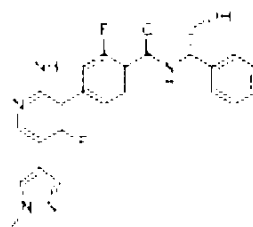
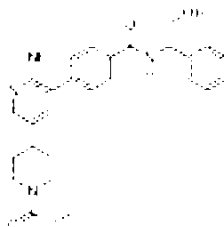
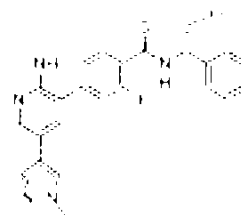
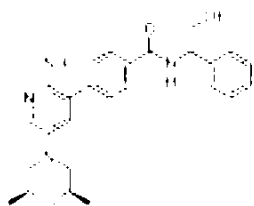


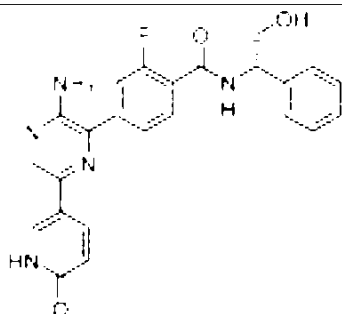
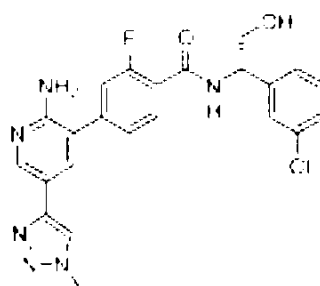
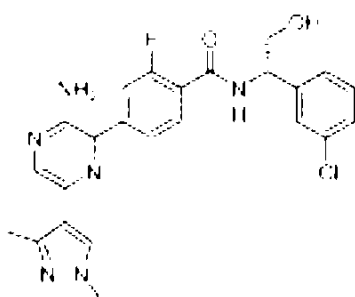
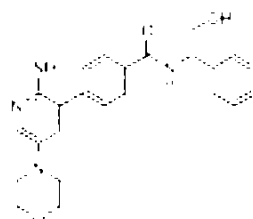
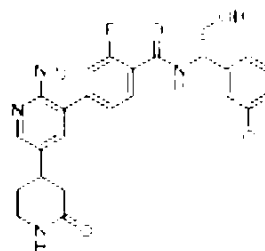
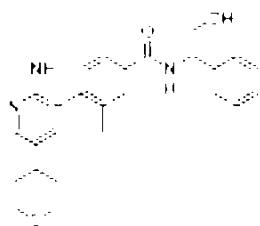




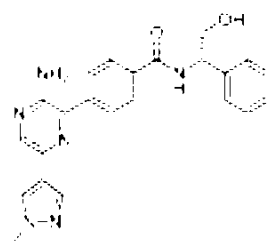
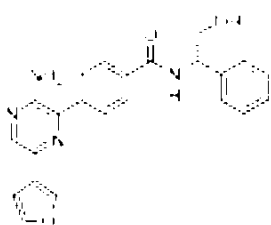
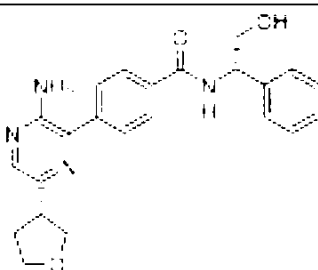
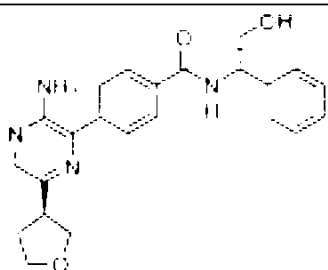
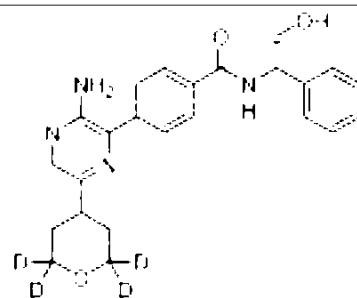
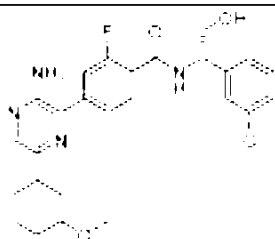


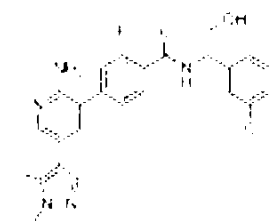
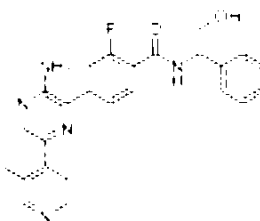
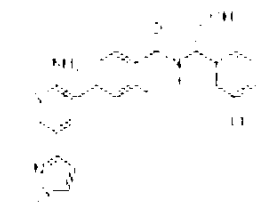
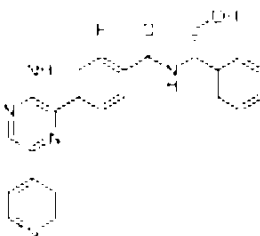
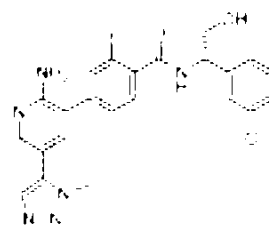
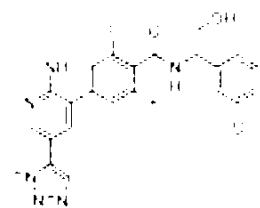
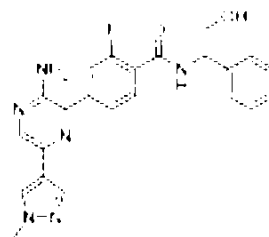
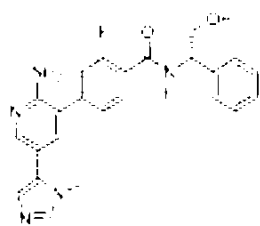


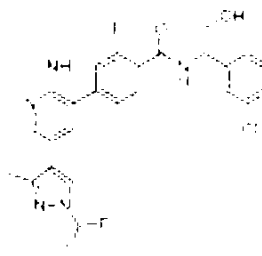
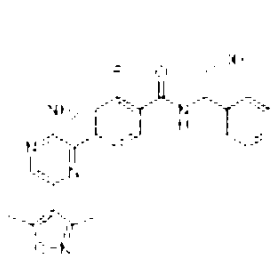
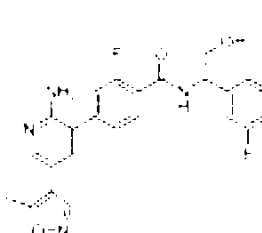
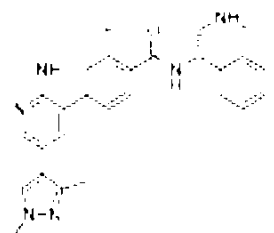
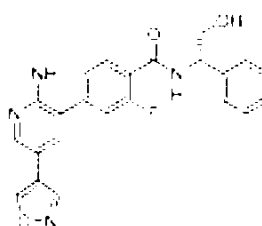
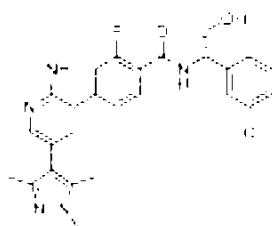
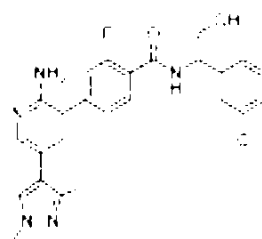
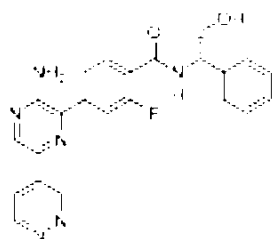


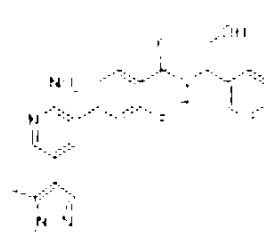
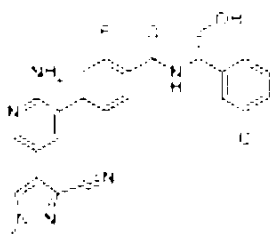
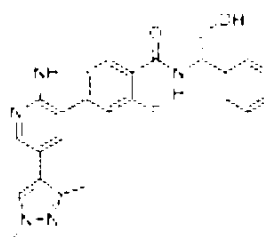
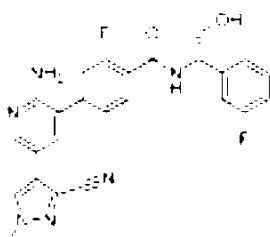
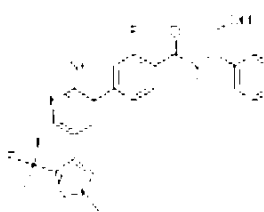
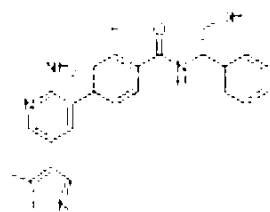
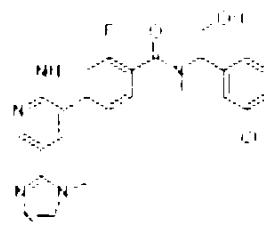
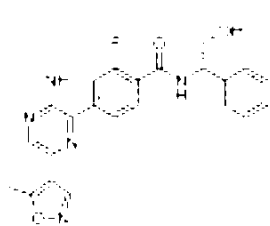


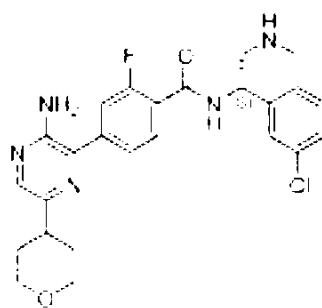
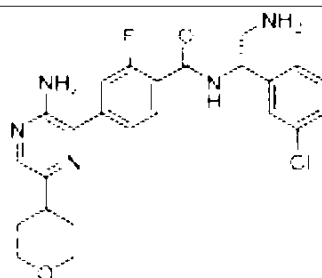
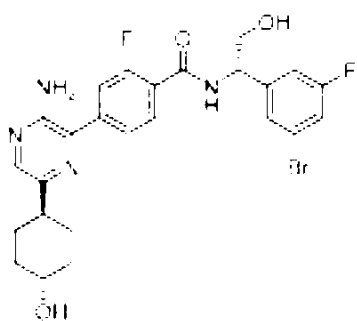
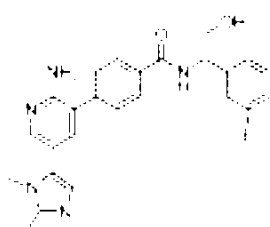
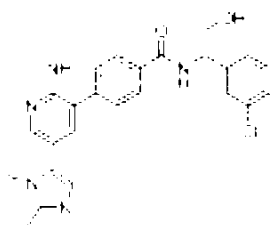
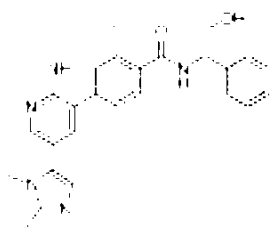


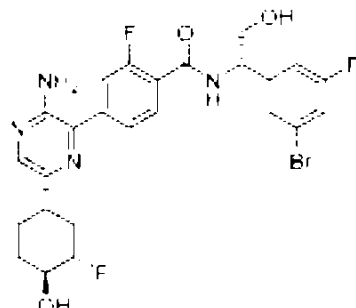
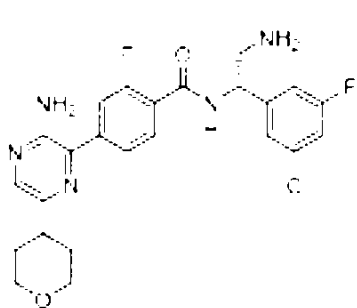
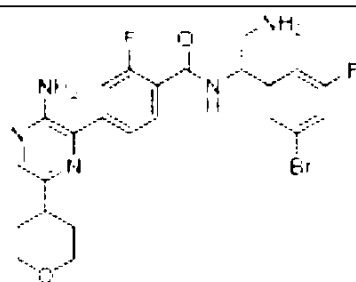
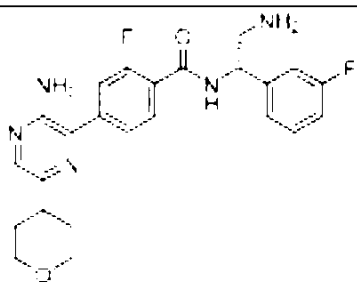
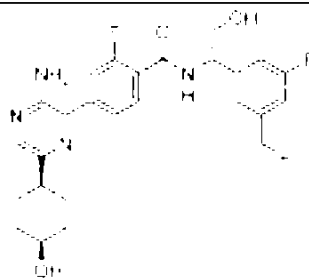
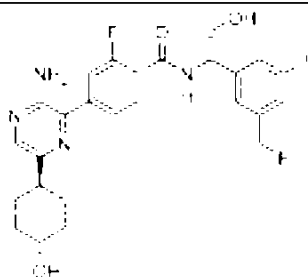


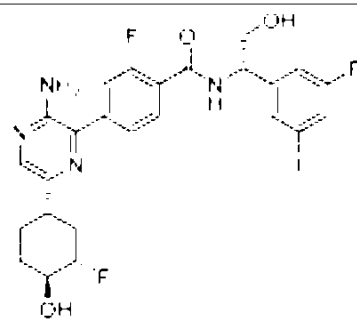
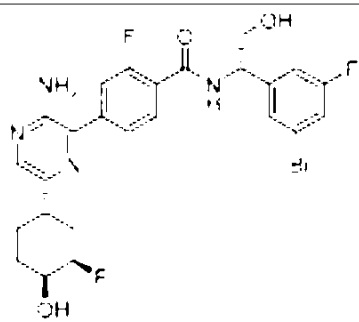
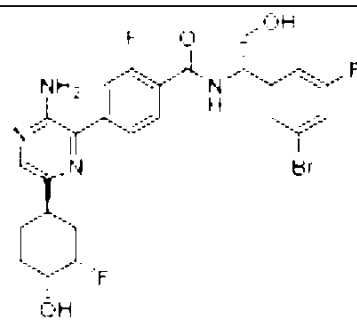
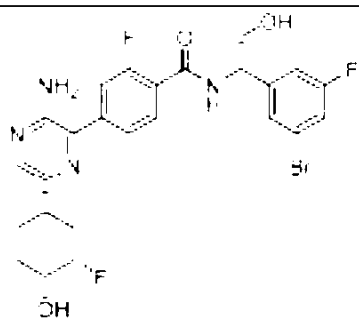
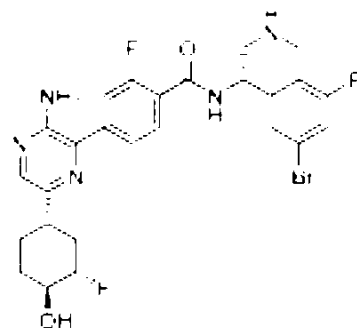
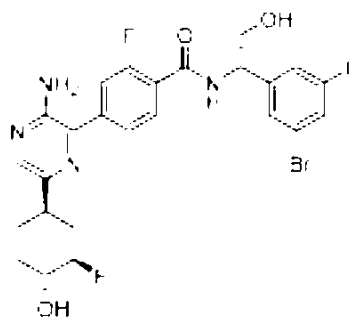


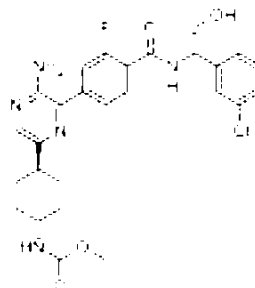
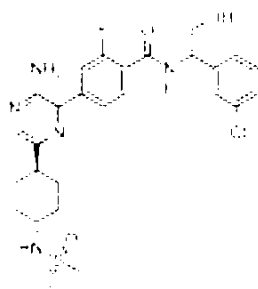
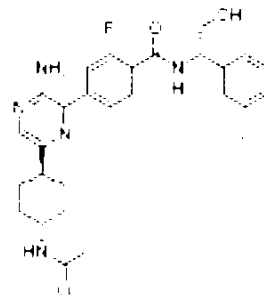
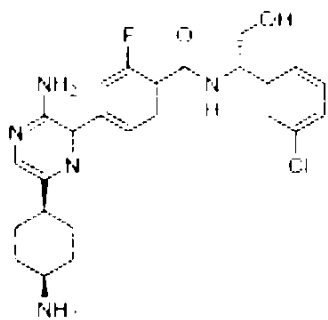
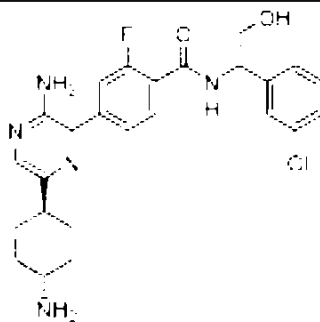
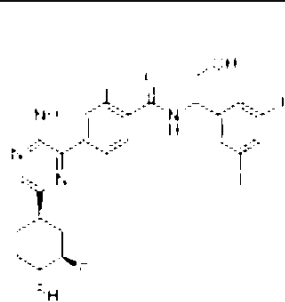




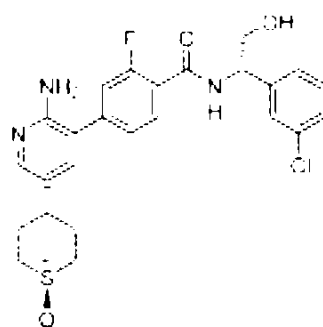
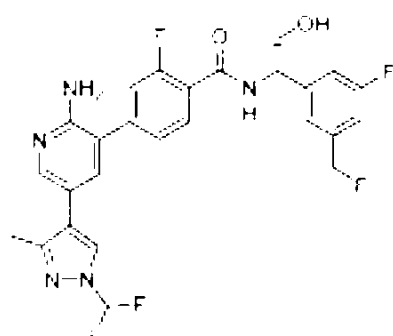
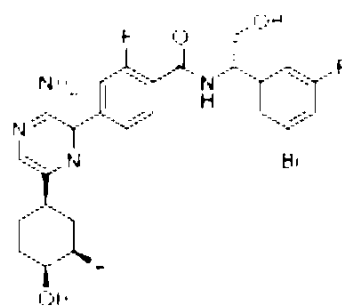
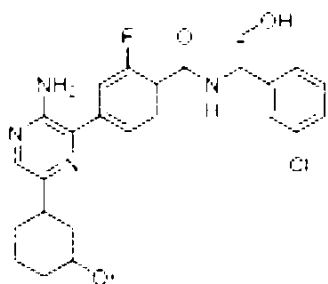
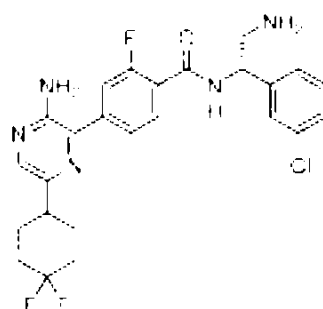
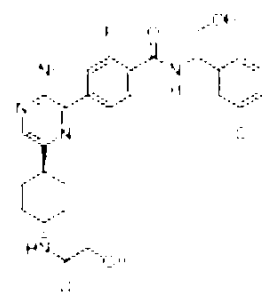


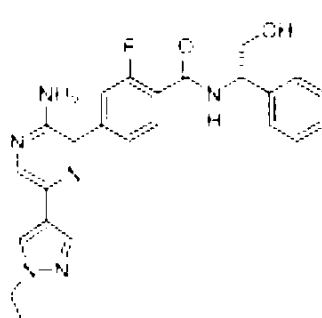
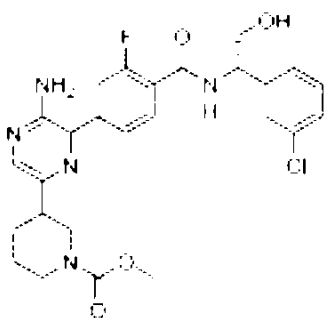
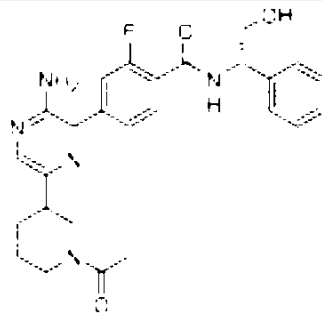
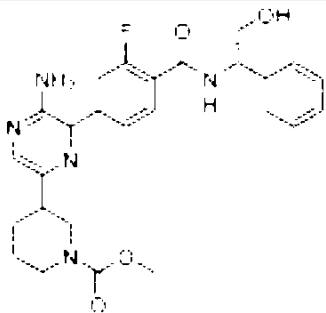
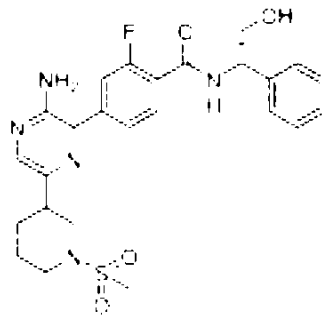
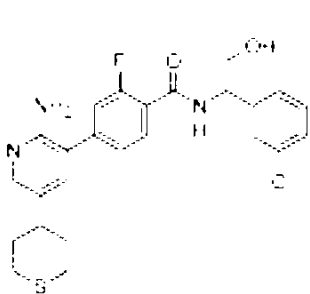


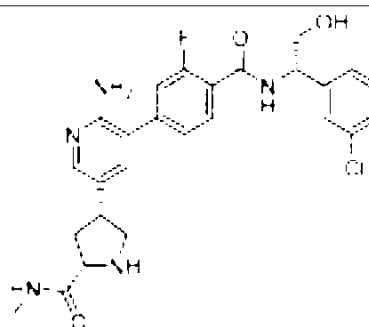
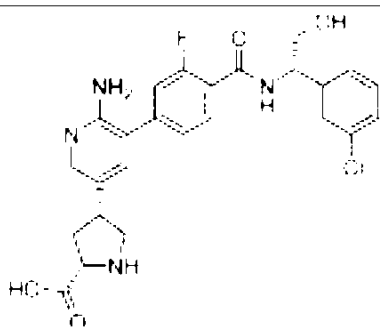
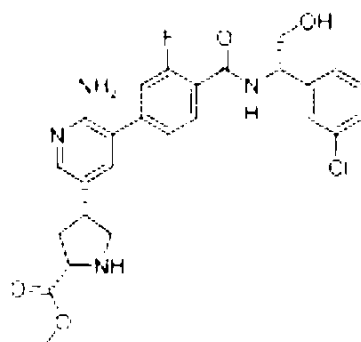
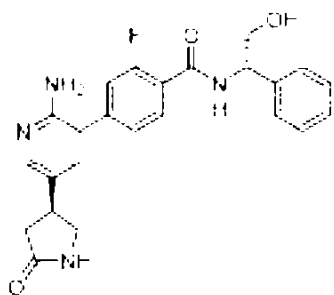
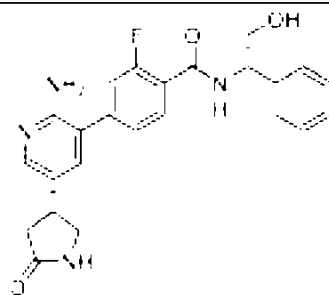
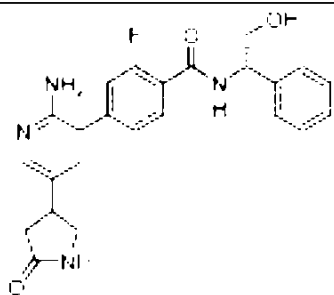


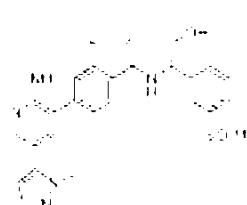
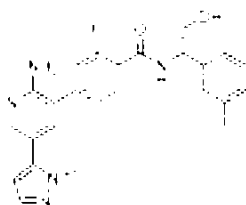
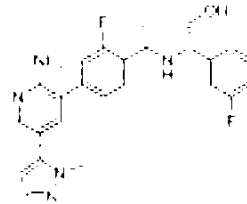
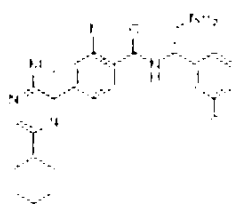
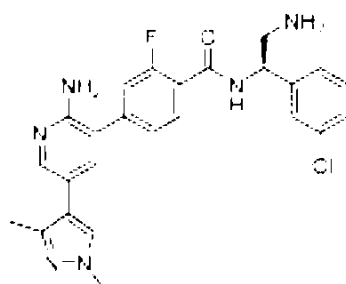
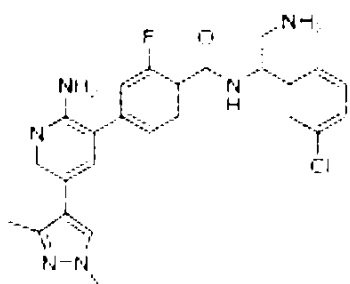
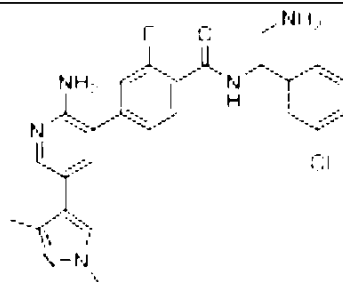
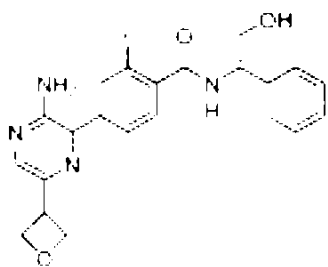


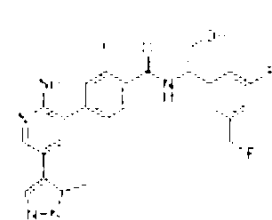
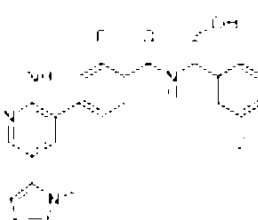
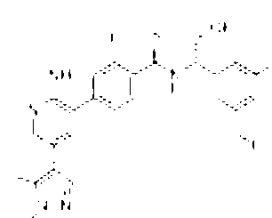
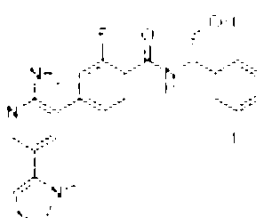
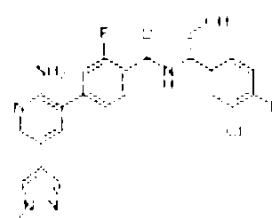
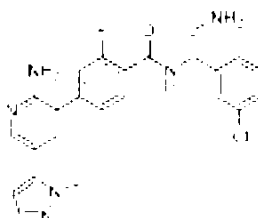
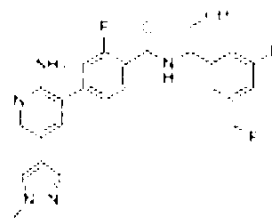
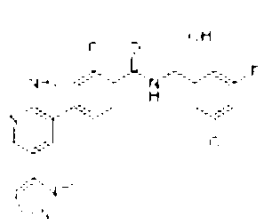


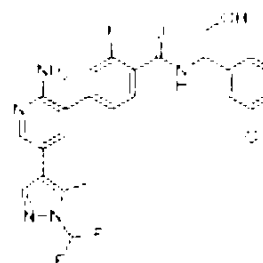
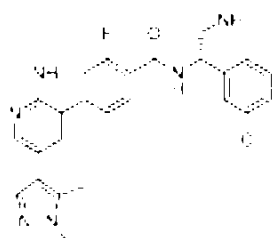
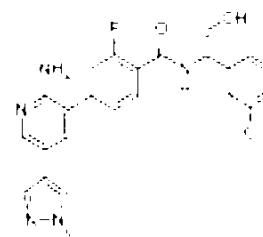
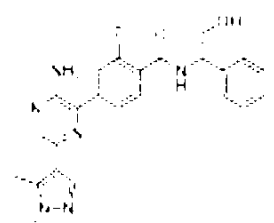
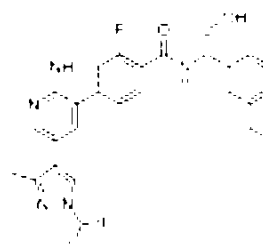
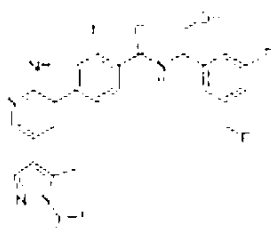
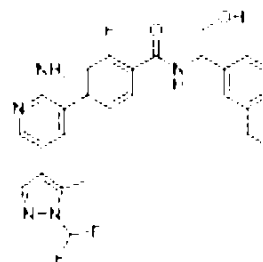
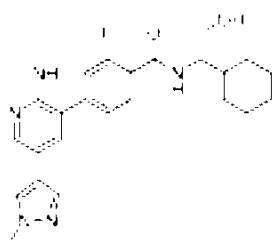


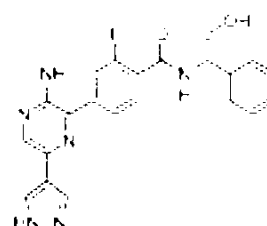
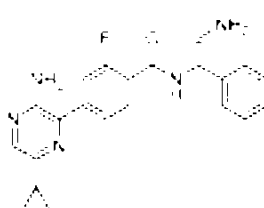
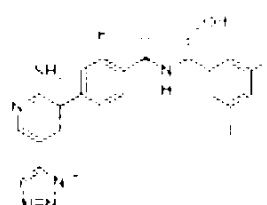
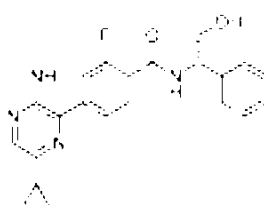
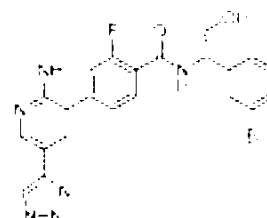
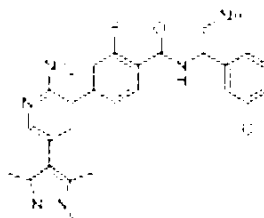
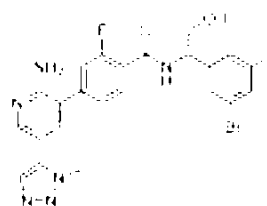
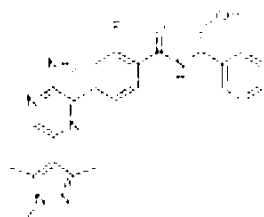


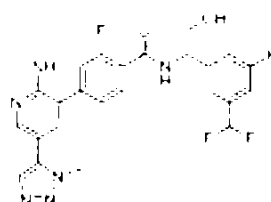
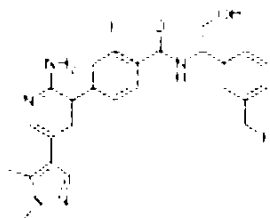
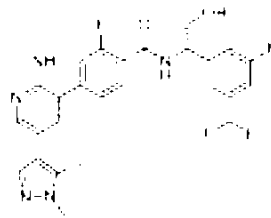
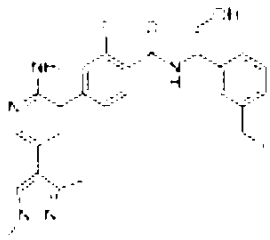
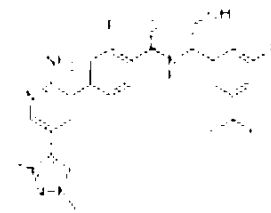
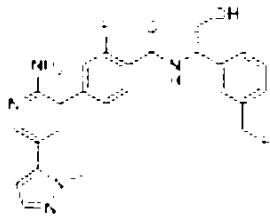
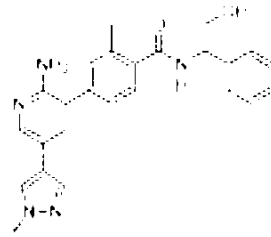
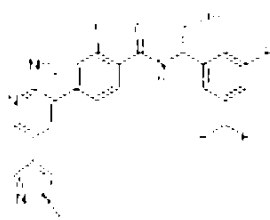




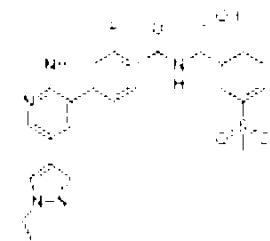
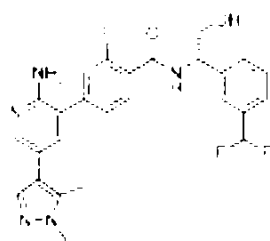
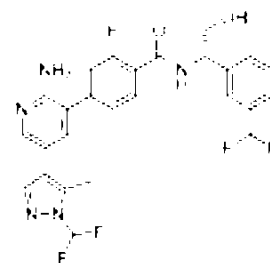
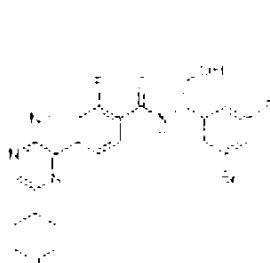
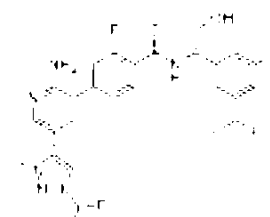
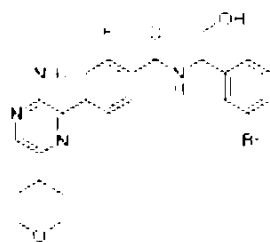
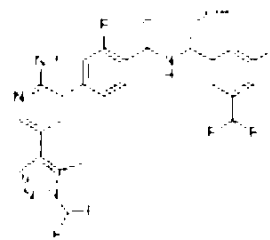
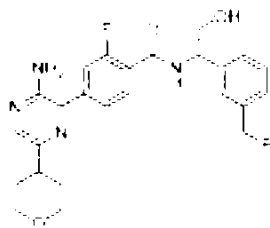


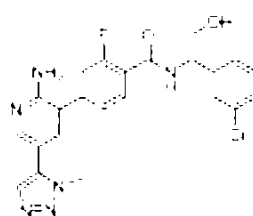
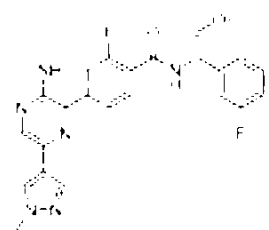
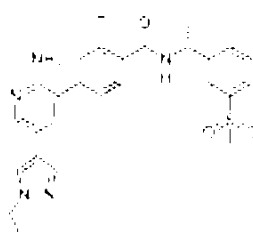
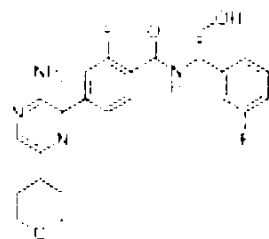
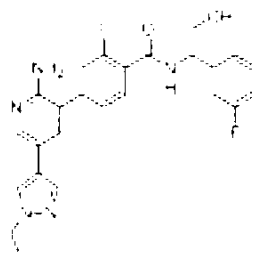
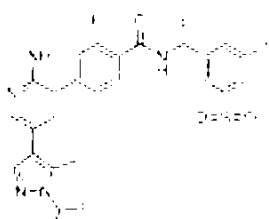
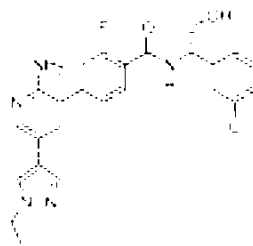
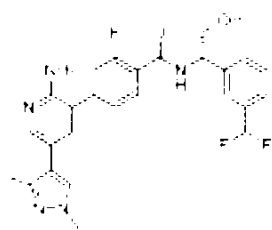


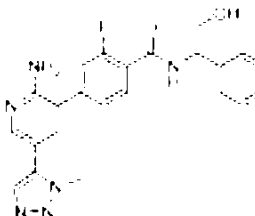
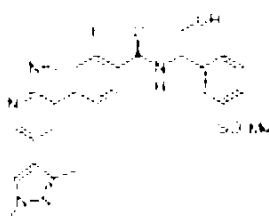
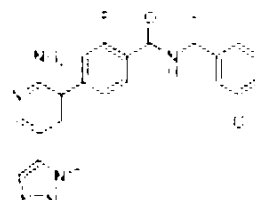
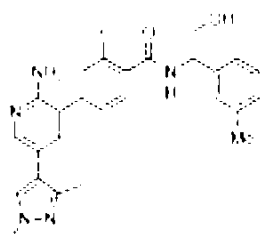
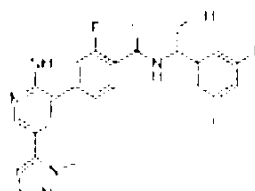
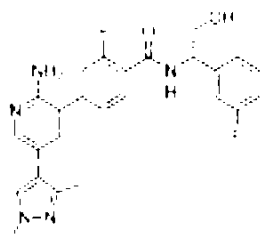
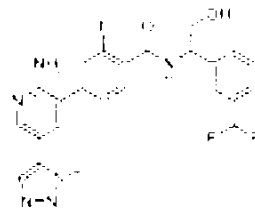
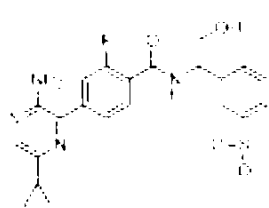




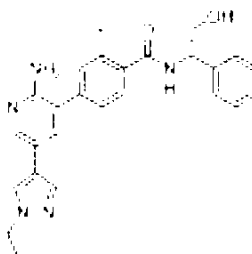
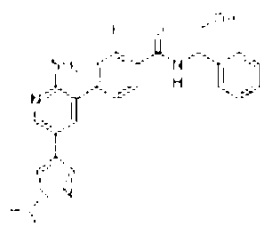
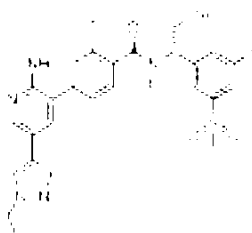
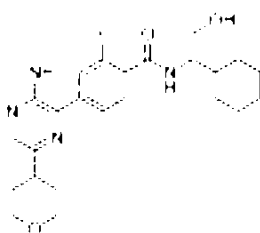
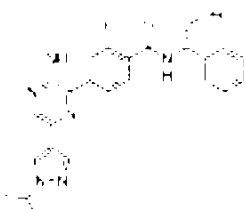
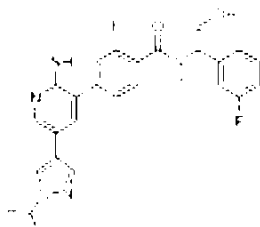
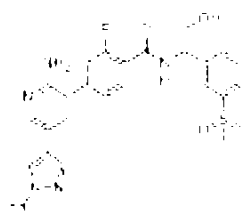
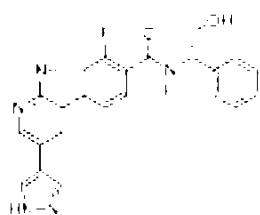


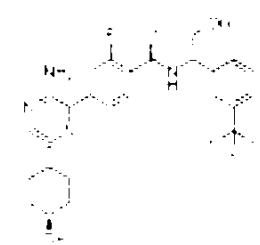
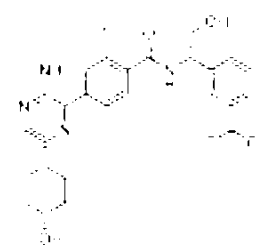
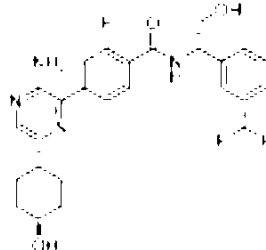
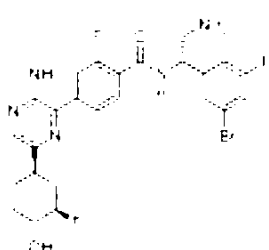
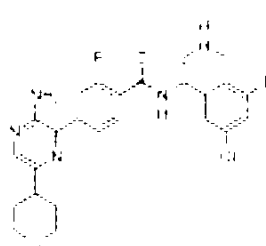
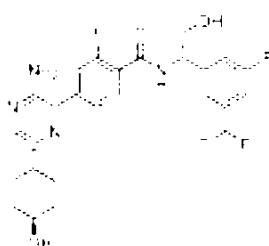
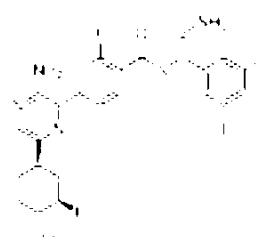
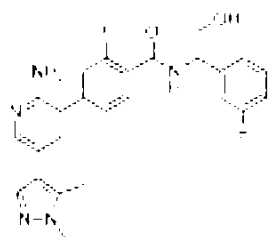




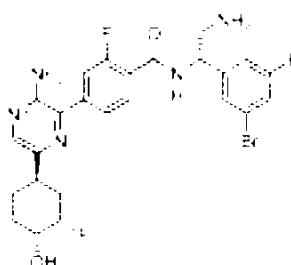
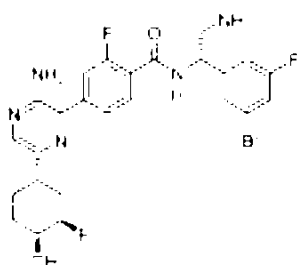
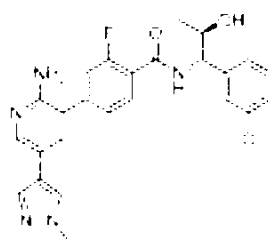
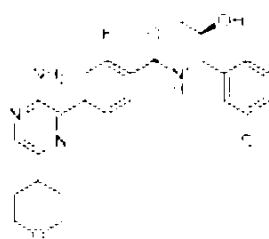
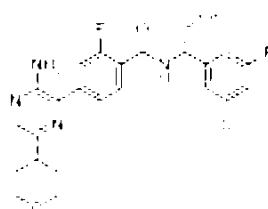
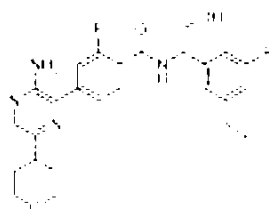
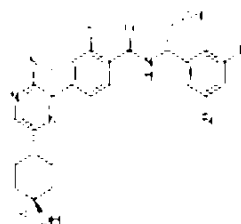
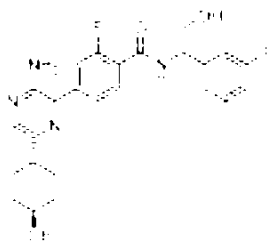




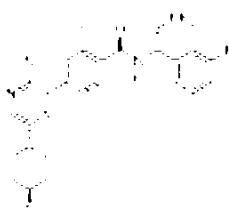
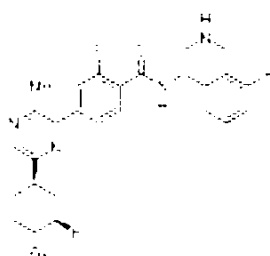
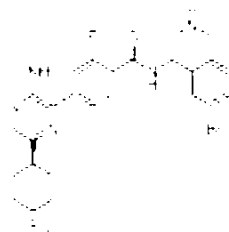
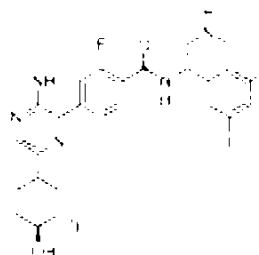
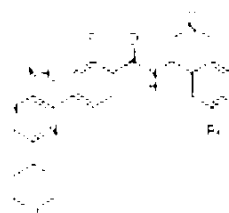
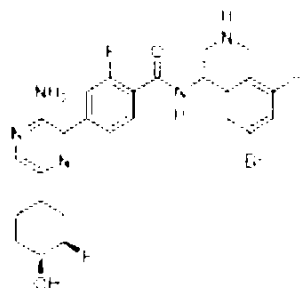
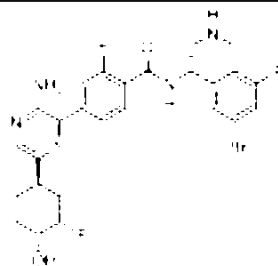
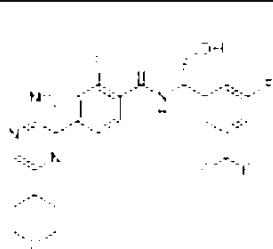


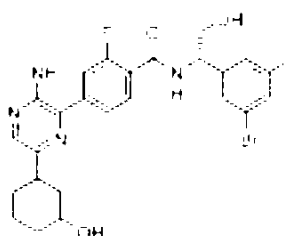
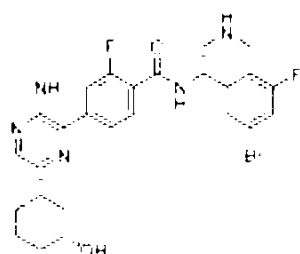
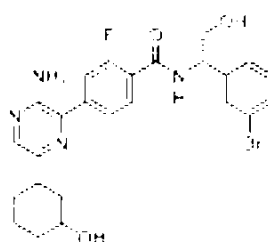
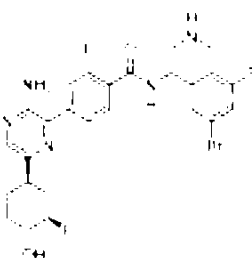
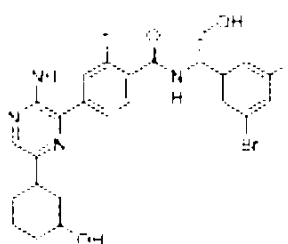
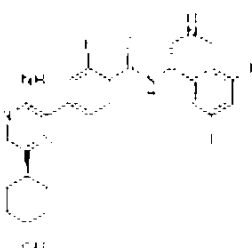
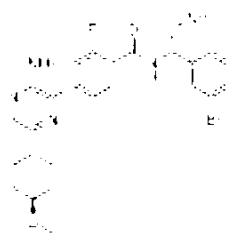
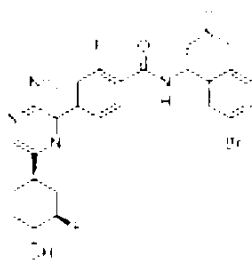




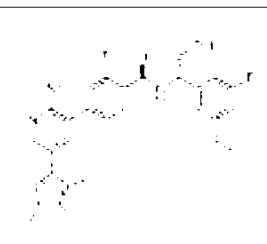
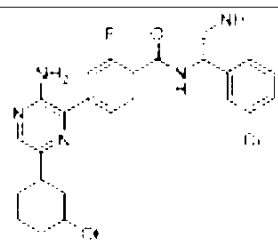
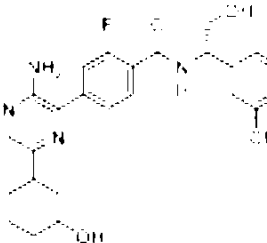
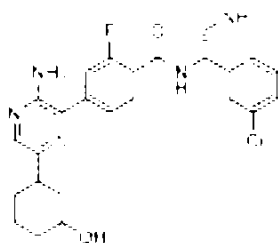
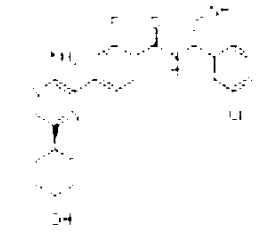
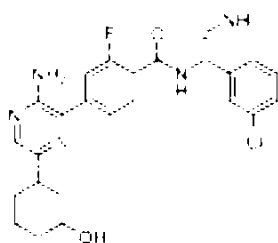
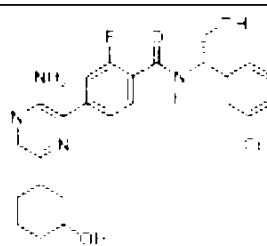
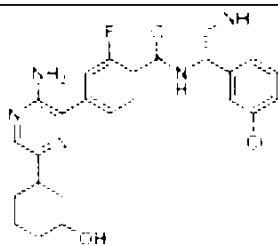


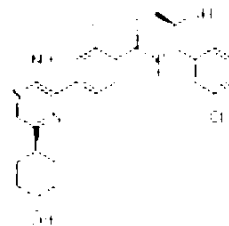
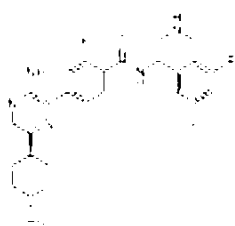
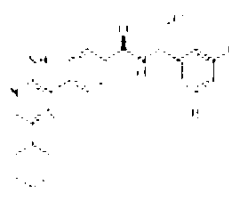
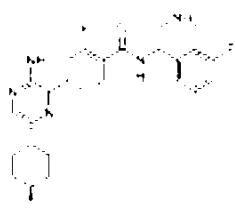
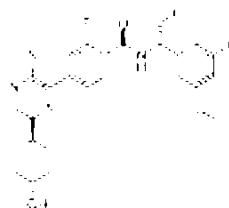
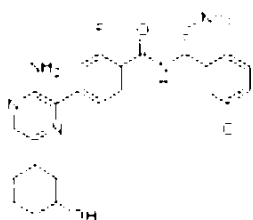
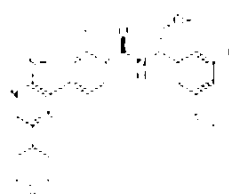
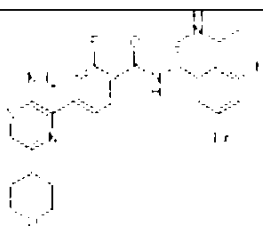


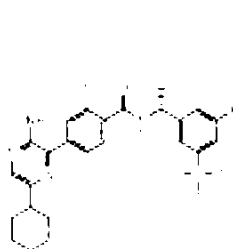
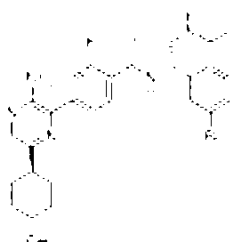
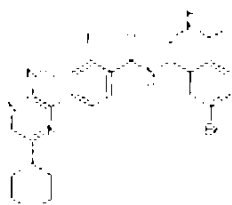
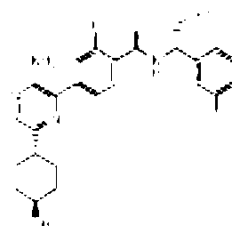
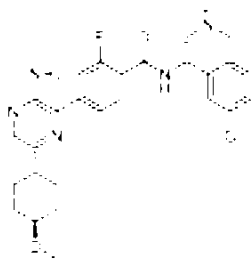
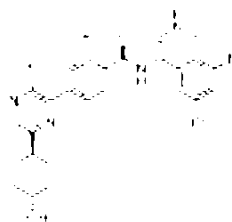
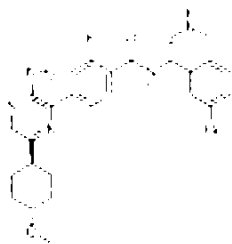


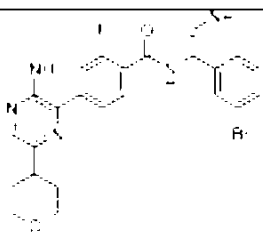
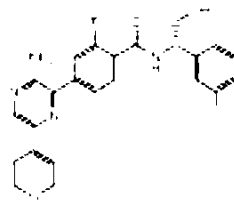
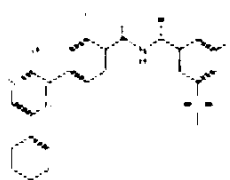
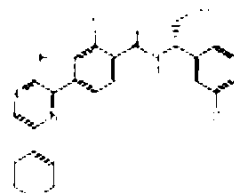
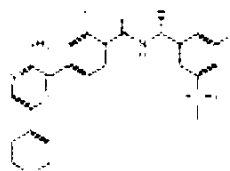
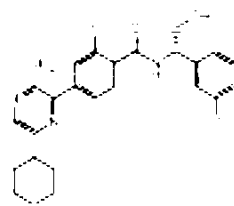
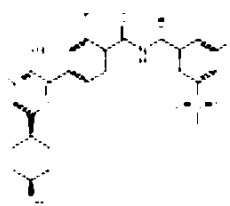


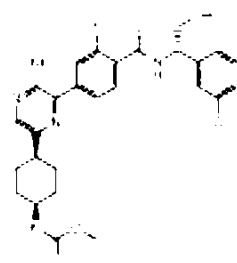
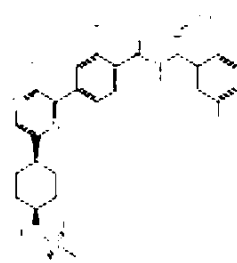
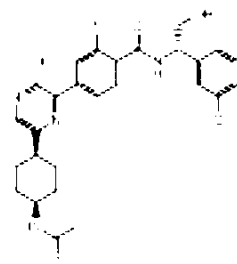
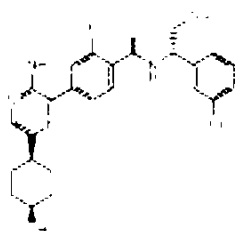
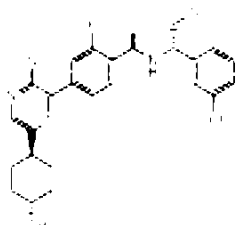
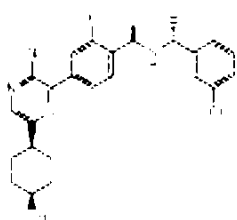
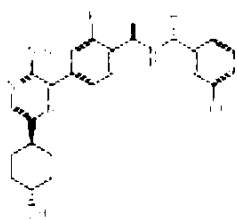




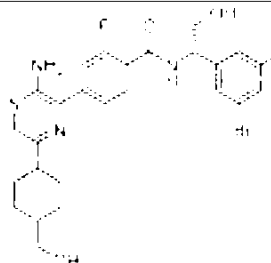
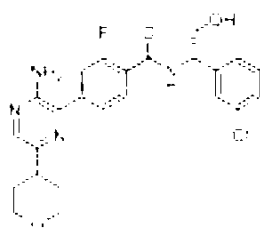
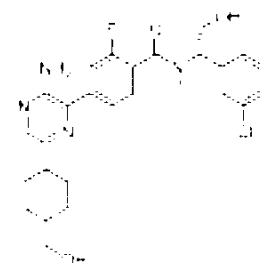
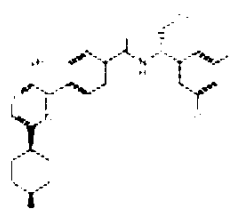
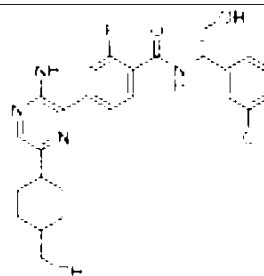
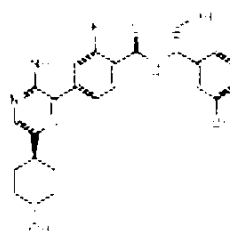
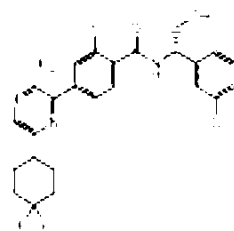
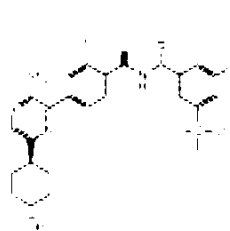


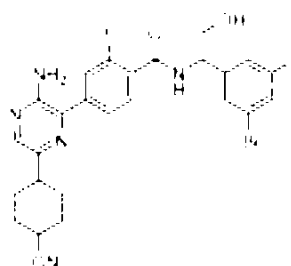
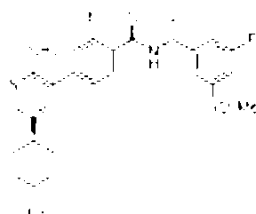
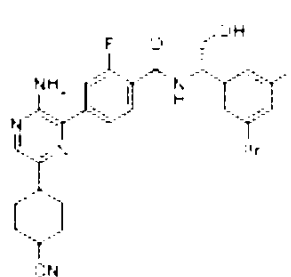
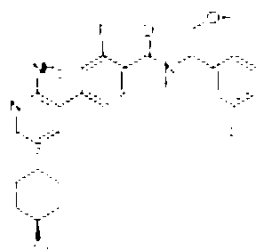
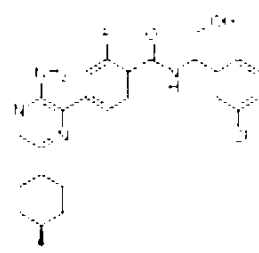
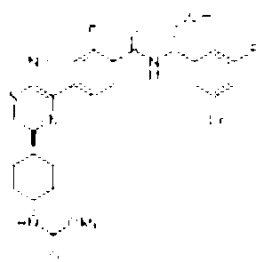
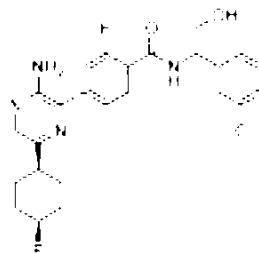
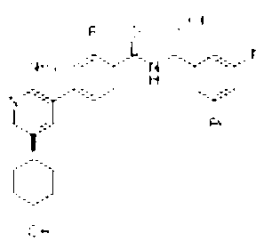




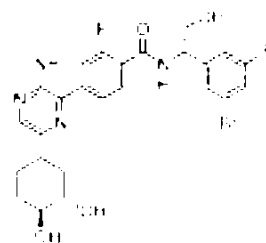
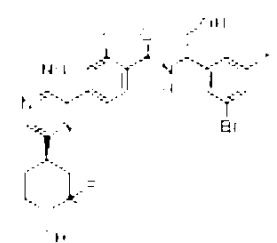
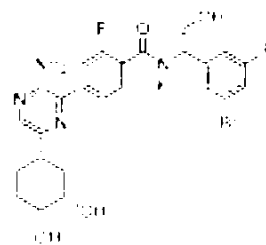
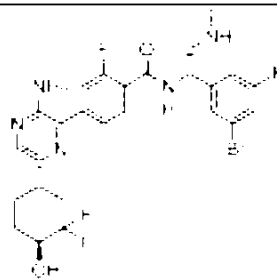
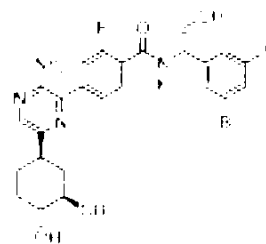
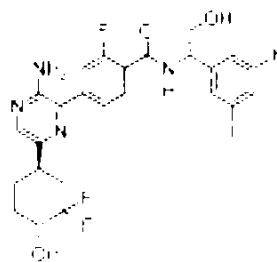
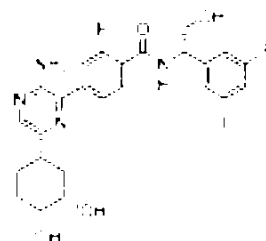
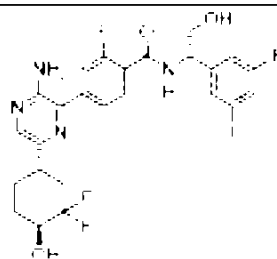


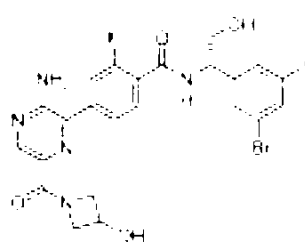
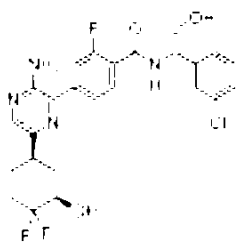
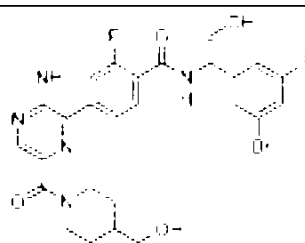
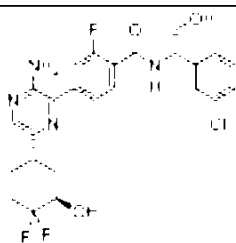
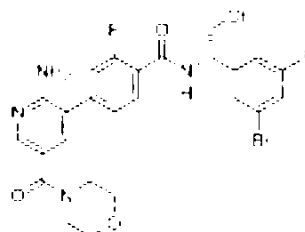
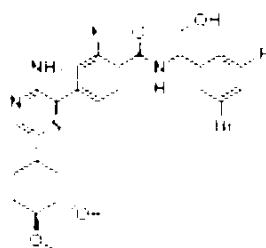
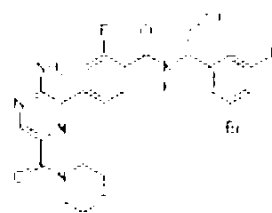
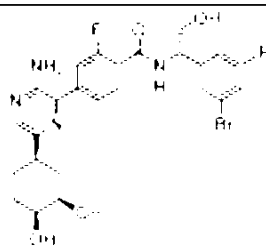


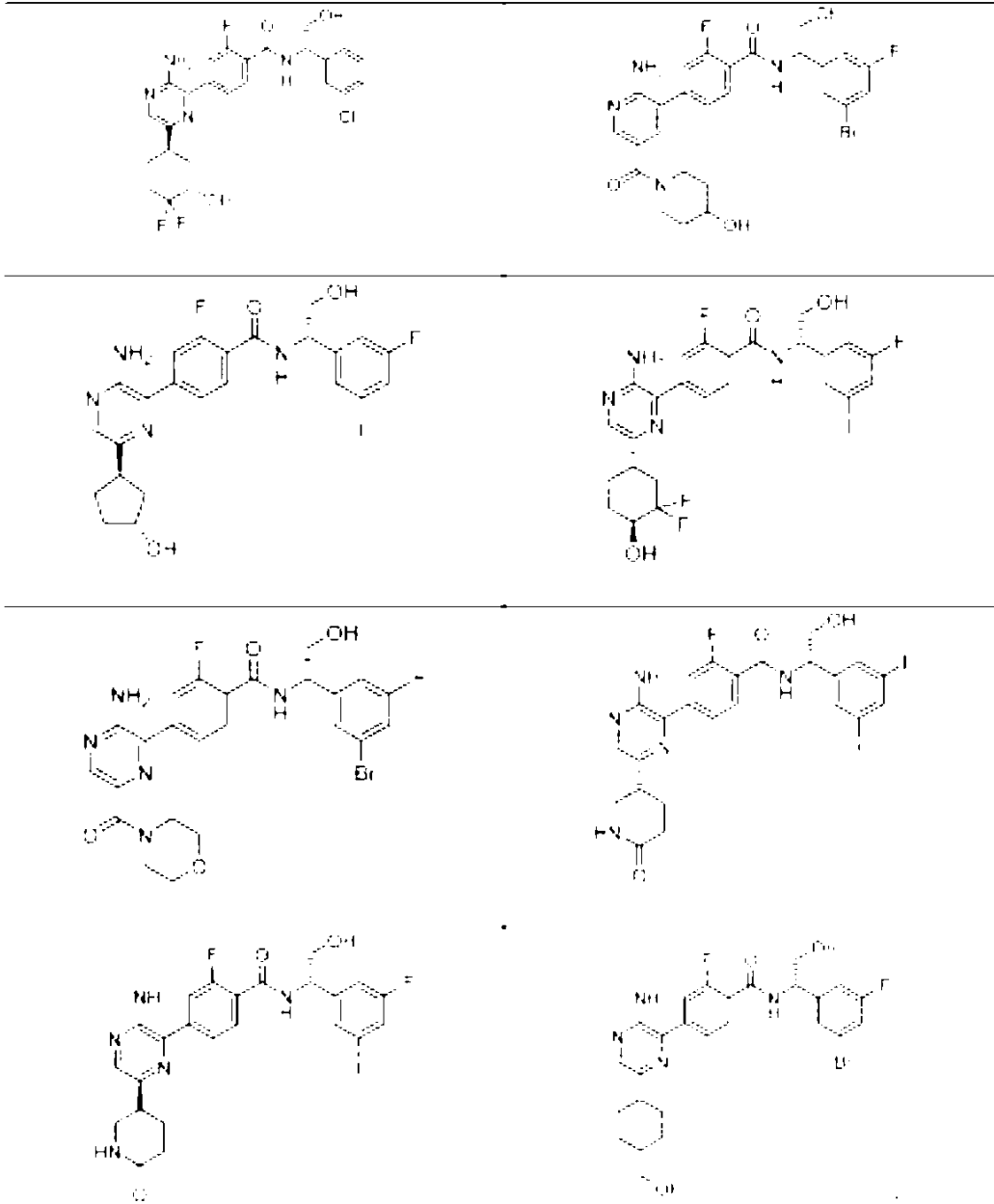




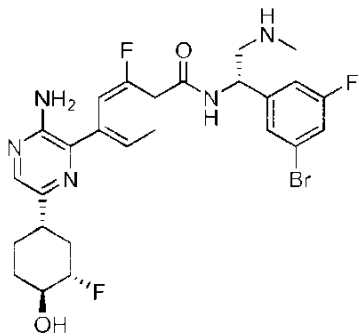






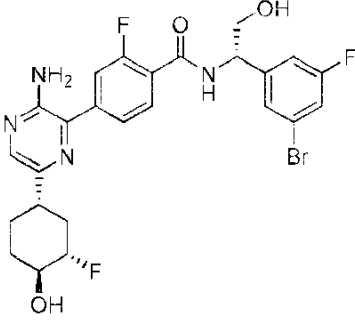


13. İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; bunun:



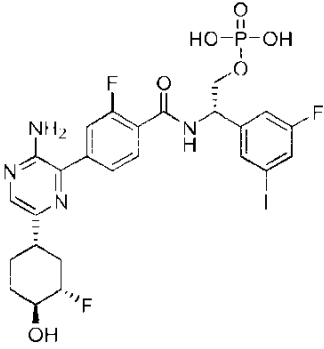
olması, ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

14. İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; bunun:



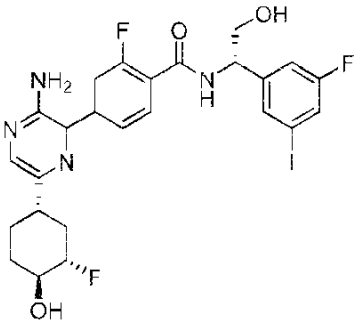
5 olması, ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

15. İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; bunun:



olması, ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

16. İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; bunun:



10

olması, ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

17. İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; bunun, hidroklorür tuzu formundaki 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-4-(metilamino)etil)-2-florobenzamid olmasıdır.

**18.** Farmasötik bir bileşim olup, özelliği; istemler 1-17'den herhangi birine göre bir bileşiği ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyan ile karışım halinde içermesidir.

**19.** İstem 18'in farmasötik bileşimi olup, özelliği; ayrıca bir terapötik yardımcı madde içermesidir.

**20.** İstemler 1-17'den herhangi birine göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya istem 18 ya da istem 19'a göre bir farmasötik bileşim olup, özelliği; kanserin tedavisinde kullanıma yönelik olmasıdır.

**21.** İstem 20'ye göre kullanım için bir bileşik veya bileşim olup, özelliği; burada söz konusu kanserin adenoma, mesane kanseri, beyin kanseri, meme kanseri, serviks kanseri, kolorektal kanser, kolon kanseri, epidermal karsinom, foliküler karsinom, genitoüriner kanserler, glioblastoma, baş ve boyun kanserleri, Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoması, hepatoma, böbrek kanseri, küçük hücreli veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi akciğer kanserleri, AML veya CML gibi lösemiler, multipl miyelom, lenfoid bozukluklar, melanoma dahil deri kanserleri, nöroblastom, yumurtalık kanseri, pankreas kanseri, prostat kanseri, rektal kanser, sarkom, testis kanseri ve tiroid kanserinden seçilmesidir.

**22.** İstemler 1-17'den herhangi birine göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; vemurafinib, debrafinib, LGX818, trametinib, MEK162, LEE011, PD-0332991, panobinostat, verostat, romidepsin, cetuximab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, panitumumab, vandetanib, INC280, everolimus, simolimus, BMK120, BYL719 ve CLR457'den seçilen bir bileşik ile kombinasyon halinde olmasıdır.



## TARİFNAME

### KİNAZ İNHİBİTORLERİ OLARAK AMİNOHETEROARİL BENZAMİDLERİ

#### ARKA PLAN

Protein Kinazlar, hayatta kalma ve proliferasyon dahil olmak üzere çoğu hücreyel işlevi düzenleyen çok karmaşık sinyalleme kaskadlarında yer alır. Bu sinyal yolları, özellikle kanser gibi düzensiz hücre fonksiyonlarının neden olduğu bozukluklar bağlamında yoğun olarak çalışılmıştır. Hücre dışı sinyal düzenlemeli kinazlar (ERK'ler), hücre dışı sinyalleri hücrelere ve alt hücreyel organellere taşımada yer alan sinyalleme kinazlarının bir sınıfıdır. ERK1 ve 2 (ERK1 / 2) mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolundaki kinazlardır ve sırasıyla p42 ve p44 olarak da adlandırılır. ERK1 ve ERK2, hücrelerde nispeten büyük miktarlarda ( $\sim 10^7$  hücre başına moleküller) bulunur ve geniş bir faaliyet yelpazesinin düzenlenmesinde iştirah edilir. Gerçekten de, ERK1 / 2 kaskadının düzensizliğinin nörodejeneratif hastalıklar, gelişimsel hastalıklar, diyabet ve kanser gibi çeşitli patolojilere neden olduğu bilinmektedir. Wortzel ve Seger, *Genes & Cancer*, 2:195-209 (2011), 9 Mayıs 2011'de çevrimiçi yayınlandı.

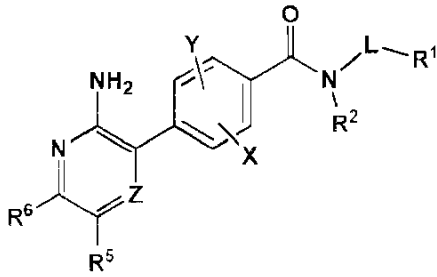
ERK1 / 2'nin kanserdeki rolü özellikle ilgi çekicidir çünkü sinyalleme kaskadında ERK1 / 2'nin yukarı akışında mutasyonları aktive etmesinin, tüm kanserlerin yarısından fazlasından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, yukarı akış bileşenlerinin mutasyona uğratılmadığı kanserlerde de aşırı ERK1 / 2 aktivitesi bulunmuştur, bu da ERK1 / 2 sinyallemesinin mutasyon aktivasyonu olmayan kanserlerde bile karsinogenezde rol oynadığını düşündürür. ERK yolağının da tümör hücresi göçünü ve invazyonunu kontrol ettiği ve dolayısıyla metastaz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bakınız A. von Thun vd., ERK2 drives tumour cell migration in 3D microenvironments by suppressing expression of Rab17 and Liprin- $\beta$ 2, *J. Cell Sciences*, online yayın tarihi: 10 Şubat 2012 . Ek olarak shRNA kullanılarak ERK1 veya ERK2'nin susturulmasının, kültürde melanom hücrelerini öldürdüğü ve ayrıca melanom hücrelerini BRAF inhibitörlerine daha duyarlı hale getirdiği bildirilmiştir. J. Qin vd., *J. Translational Med.* 10:15 (2012). Ayrıca ERK1 ve 2 inhibitörlerinin MEK inhibitörlerine dirençli tümör hücreleri üzerinde etkili olduğu ve MEK ve ERK'nin inhibisyonunun aynı anda sinerjik aktivite sağladığı bildirilmiştir. *Molec. Cancer Therapeutics*, cilt 11, 1143 (Mayıs 2012).

ERK inhibitörleri olarak hareket eden indazol türevleri, kanserlerin tedavisi için terapötik maddeler olarak rapor edilmiştir. WO2012/ 030685; WO2007/ 070398;

WO2008/ 153858. Bir piridon veya benzer bir halka ile biril bağlantısı olan belirli 2-amino piridin / pirimidin bileşikleri de kanser ve hiperproliferatif rahatsızlıkların tedavisinde yararlı ERK inhibitörleri olarak bildirilmiştir: WO2013/130976. Diğer ERK inhibitörleri de terapötik ajanlar olarak açıklanmıştır, örneğin W02004 / 016597'ye bakınız. Terapötik değerinden dolayı, ERK1 / 2 aktivitesinin istenmeyen seviyeleri ile ilişkili bozuklukları tedavi etmek için yeni ERK1 ve / veya ERK2 inhibitörlerine ihtiyaç vardır. Mevcut buluş ERK1 ve / veya ERK2'nin aşırı aktivitesi ile bağlantılı kanser gibi hastalıkları tedavi etmek için ERK1 veya ERK2'yi veya her ikisini birden inhibe eden yeni bileşikler sağlar.

## 10 BULUŞUN ÖZETİ

Bir yönü ile buluş formül (I)'in bir bileşiğini:

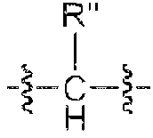


(I)

15 ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu sağlar, burada:

R<sup>1</sup>, C<sub>3-8</sub> sikloalkil, halka elemanları olarak N, O ve S'den seçilmiş 1-2 heteroatom ihtiva eden 5-8 elemanlı heterosiklil, fenil, -SO<sub>2</sub>-fenil, -C(O)-fenil, -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-fenil ve 5-6 elemanlı heteroaril halkasından seçilen isteğe bağlı ikame edilen bir gruptur, burada bahsedilen heterosiklil ve heteroaril, halka elemanları olarak N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içerir,

ve burada, R<sup>1</sup> için isteğe bağlı ikame ediciler, D, halo, hidroksi, amino, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CN, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, -S(C<sub>1-4</sub> alkil), C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, C<sub>3-6</sub> sikloalkil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom ihtiva eden 3-6 elemanlı heterosiklil, okso (aromatik halkalar üzerindeki hariç), COOR<sup>8</sup>, CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> ve SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> 'den bağımsız olarak seçilen 1-3 gruptur, burada her R<sup>8</sup> bağımsız olarak H ya da C<sub>1-4</sub> alkildir;



L aşağıdaki gibidir

burada R'', metil ya da etildir ve isteğe bağlı olarak floro, amino, hidroksi, metilamino, etilamino, dimetilamino, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, metoksi ya da etoksi ile ikame edilir.

- 5 X ve Y bağımsız olarak H, D, halo, CN, amino, hidroksi, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, ve C<sub>1-4</sub> haloalkoksi arasından seçilir;

R<sup>2</sup>, H, C<sub>1-4</sub> alkil ya da aril-C<sub>1-2</sub>-alkil-'dir, burada aril ve C<sub>1-4</sub> alkil isteğe bağlı olarak halo, CN, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>3-6</sub> sikloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi ya da C<sub>1-4</sub> alkilsülfonil ile ikame edilir;

- 10 ya da R<sup>2</sup> ve L, R<sup>1</sup>'e eklenen morfolin, piperidin, tiyomofolin, piperazin ve pirolidinden seçilen heterosiklik bir grup oluşturmak üzere birbirine bağlanır ve ayrıca, isteğe bağlı olarak C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, okso, CN, COOR<sup>7</sup>, CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> ve -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>'den bağımsız olarak seçilen bir ya da iki grup ile ikame edilir, burada her bir R<sup>7</sup>, bağımsız olarak H ya da C<sub>1-4</sub> alkildir;

- 15 Z, N veya CR<sup>4</sup>'dir;

R<sup>4</sup> H, D, halo, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil ya da C<sub>1-4</sub> alkoksidir;

R<sup>5</sup>, -C(O)-R<sup>5a</sup> ve R<sup>5a</sup>'dan seçilir; burada R<sup>5a</sup> isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir C<sub>3-8</sub> sikloalkil, C<sub>3-8</sub> sikloalkenil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içeren doymuş ya da doymamış 3-8 elemanlı bir heterosiklik halka, fenil ya da N, O ve S'den seçilen 1-3

- 20 heteroatom içeren 5-6 elemanlı heteroaril halkadır, burada R<sup>5</sup> için isteğe bağlı ikame ediciler D, halo, hidroksi, amino, CN, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> hidroksialkil, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, C<sub>3-6</sub> sikloalkil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içeren 3-6 elemanlı heterosiklik, okso (aromatik halkalar üzerindeki dışında), -

COOR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, CON(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> ve -

- 25 SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>'den bağımsız olarak seçilen 1-4 gruptur, burada her R<sup>9</sup>, D, halo, OH, NH<sub>2</sub>, NHMe ve NMe<sub>2</sub>'den bağımsız olarak seçilen 1-3 grupla isteğe bağlı şekilde bağımsız olarak ikame edilen H ya da C<sub>1-4</sub> alkildir ve R<sup>5</sup>'in aynı ya da komşu karbon atomları üzerindeki iki ikame edici isteğe bağlı olarak, doymuş ya da aromatik olabilen ve N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içeren ve isteğe bağlı şekilde D, Me, halo, OH, okso,

O(C<sub>1-4</sub> alkil), NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkilamino, di(C<sub>1-4</sub> alkil) aminodan bağımsız olarak seçilen 1-2 grup ile ikame edilebilen 5-6 elemanlı bir halka oluşturmak için birlikte alınabilir; ve R<sup>6</sup> H, D, halo, C<sub>1-4</sub> alkil ya da C<sub>1-4</sub> haloalkildir;

5 buna, bu bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, örneğin bir HCl tuz formu ve bileşiklerin ve tuzların izotopik olarak zenginleştirilmiş versiyonları, özellikle bunların bileşiklerinin ve tuzlarının döteryumlanmış versiyonları dahildir. Bu bileşikler, ERK1 ve/veya ERK2'nin inhibitörleridir ve buna göre, ERK1 ve/veya ERK2 aktivitesinin aşırı ya da istenmeyen seviyeleri ile ilişkili durumları, özellikle ERK1 ve / veya ERK2'nin inhibitörlerine cevap veren kanserleri tedavi etmek için faydalıdır.

10 Başka bir yönü ile buluş, Formül (I) 'in bir bileşiğini veya burada tarif edilen alt-sınıflardan herhangi birini içeren, en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı veya ekspiyanta karıştırılmış, isteğe bağlı olarak iki veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ya da yardımcı madde ile karıştırılmış farmasötik bileşimler sağlar. Bu bileşimler ayrıca, ERK1 ve / veya ERK2'nin aşırı veya istenmeyen etki düze ileri ile, özellikle de ERK1 ve / veya ERK2 inhibitörlerine yanıt veren kanserler ile bağlantılı durumları tedavi etmek için yararlıdır. Bileşimler ayrıca, tedavi edilen durumun veya durumun ilgili semptomlarının tedavisini geliştirmek için burada tarif edilenler gibi bir veya daha fazla yardımcı terapötik madde içerebilir.

20 Başka bir yönüyle buluş, ERK1 ve ERK2'nin birinin veya her ikisinin aşırı veya istenmeyen aktivitesi ile karakterize edilen bir durumun tedavi edilmesi için bir usulü tarif eder, burada yöntem böyle bir tedaviye ihtiyaç duyan bir deneğe etkili bir miktarda bir Formül (I) bileşiğinin veya burada tarif edilen herhangi bir alt grubunun veya bu bileşiği içeren farmasötik bir bileşimin uygulanmasını içerir. Denek bir memeli olabilir ve tercih edilen şekliyle bir insandır ve tipik olarak ERK1 ve / veya ERK2'nin aşırı 25 aktivitesi ile ilişkili bir durumla teşhis edilen bir denektir. Burada tarif edilen bileşikler ve yöntemler ile tedavi edilebilen durumlar arasında katı tümörler, adenom, mesane kanseri, beyin kanseri, göğüs kanseri, servikal kanser, kolorektal kanser, kolon kanseri, epidermal karsinom, foliküler karsinom, genitoüriner kanserler, glioblastom, baş ve boyun kanserleri, Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoması, hepatom, böbrek 30 kanseri, küçük hücreli veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi akciğer kanserleri, AML veya CML gibi lösemiler, multipl miyelom, lenfoid bozukluklar, melanom da dahil olmak üzere cilt kanserleri, nöroblastom, yumurtalık kanseri,

pankreatik kanser, prostat kanseri, rektal kanser, sarkom, testis kanseri ve tiroid kanseri gibi ERK1 / 2 inhibitörlerine cevap veren çeşitli kanser formları bulunur. Bileşikler özellikle melanom, yumurtalık kanseri, tiroid kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri, pankreas kanseri, serviks kanseri, baş ve boyun kanseri ve kronik miyelomonositik lösemi (CMML), AML ve CML dahil olmak üzere lösemileri tedavi etmek için kullanılır. Buluşun bileşiklerinin kullanımı için özel olarak ilgilenilen endikasyonlar arasında V600E gibi BRAF mutasyonlarının mevcut olduğu kanserler, örneğin melanom, yumurtalık kanseri, tiroid kanseri, kolorektal kanser ve akciğer kanseri; MAPK ve / veya PI3K yolağının disregüle edildiği göğüs kanseri; akciğer kanseri, pankreatik kanser ve kolorektal kanser gibi KRAS mutasyonları ile ilişkili kanserler; servikal veya baş ve boyun kanserleri gibi ERK2 mutasyonlarına sahip olan kanserler; özellikle NF-1 mutasyonları sergilediğinde lösemi ve EGFR'nin mutasyona uğradığı küçük hücreli olmayan akciğer kanseri bulunur.

Bir yönde, buluş Formül (I)'in bileşiklerini ve burada tarif edilen Formül (I)' in alt türlerini ve ayrıca bu bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını ve tüm stereoizomerlerini (diastereoizomerler ve enantiyomerler dahil), tautomerlerini ve izotopik olarak zenginleştirilmiş versiyonlarını (döteryum sübstitüsyonları dahil) sağlar. Mevcut buluşa ait bileşikler ayrıca Formül I bileşiklerinin (veya bunun alt formüllerinin) polimorflarını ve bunların tuzlarını içerir. Bu bileşikler, burada tarif edilenler gibi bir ERK1 / 2 inhibitörüne cevap veren durumları tedavi etmek ve bu bozuklukları tedavi etmek için bir ilacın hazırlanmasında kullanım için ve bu bozuklukları tedavi etmek için yardımcı terapötik ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilirler. Burada tarif edilen farmasötik bileşimler ve yöntemler ayrıca bir yardımcı terapötik ajan ile birlikte kullanılabilir veya formüle edilebilir; örneğin Formül I'in bileşikleri ve bunun alt-formülleri, B-RAF ve burada tarif edilen diğer terapötik ajanların inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir veya formüle edilebilir.

Başka bir yönüyle buluş, Formül I'in bileşiklerini yapma yöntemlerini ve ayrıca buluşun bileşiklerini yapmak için yararlı olan anahtar ara bileşikleri tarif eder.

## 30 ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, 4-(3-amino-6-((1S, 3S, 4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino) etil)-2-florobenzamidin serbest bazının X-ışını toz difraksiyon modelini göstermektedir.

Şekil 2, 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino) etil)-2-florobenzamid'in serbest bazının bir DSC / TGA termografıdır.

Şekil 3, 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino) etil)-2- florobenzamid'in HCl tuz formunun X-ışını toz difraksiyon modelini göstermektedir.

Şekil 4, 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamid'in HCl tuz formunun bir DSC / TGA termografıdır.

### DETAYLI AÇIKLAMA

Aşağıdaki tanımlar, aksi belirtilmedikçe veya bağlamdan çıkarılmadıkça geçerlidir:

Burada kullanıldığı haliyle bir "halojen" (veya halo) terimi flor, klor, brom veya iyot anlamına gelir. Halojen ile süstitüe edilmiş gruplar ve bölgeler, örneğin halojen (haloalkil) ile süstitüe edilmiş alkil mono-, poli- veya per- halojenlenmiş olabilir. Aksi belirtilmedikçe kloro ve floro alkil veya sikloalkil grupları üzerinde tercih edilen halo süstitüentleridir; aksi belirtilmedikçe floro, kloro ve bromo genellikle aril veya heteroaril grupları üzerinde tercih edilir.

Burada kullanıldığı şekliyle "hetero atomlar" terimi, aksi belirtilmedikçe azot (N), oksijen (O) veya kükürt (S) atomlarına, özellikle azot veya oksijene karşılık gelir.

Burada kullanılan "isteğe göre süstitüe edilmiş" terimi, tarif edilen bir grubun süstitüe edilmediğini veya süstitüe edilebileceğini belirtir. Süstitüe edilmiş gruplar, en azından farmasötik bir ajan olarak uygulanabilecek kadar uzun süre oda sıcaklığında su içinde stabil olması beklenmeyen bir bileşik ile sonuçlanacak olan süstitüent gruplarının sayılarını, yerleşimlerini veya seçimlerini kapsamayı amaçlamaz. Çoklu süstitüentler mevcut olduğunda süstitüentler, aksi belirtilmedikçe bağımsız olarak seçilir, böylece 2 veya 3 süstitüent mevcut olduğunda, örneğin süstitüentler aynı veya farklı olabilir.

Burada kullanıldığı şekliyle "alkil" terimi 10'a kadar karbon atomuna sahip tamamen doymuş dallı veya dallanmamış bir hidrokarbon parçasına karşılık gelir. Aksi belirtilmedikçe alkil, 1 ila 6 karbon atomuna veya 1 ila 4 karbon atomuna sahip hidrokarbon parçalarını ifade eder. Temsil edici örnekleri arasında, bunlarla sınırlı  
5 olmamak üzere metil, etil, n-propil, izo-propil, n-bütil, sek-bütil, izo-bütil, tert-bütil, n-pentil, izopentil, neopentil, n- heksil, 3-metilheksil, 2,2-dimetilpentil, 2,3-dimetilpentil, n-heptil, n-oktil, n-nonil, n-desil ve benzerleri bulunur.

Süstitüe edilmiş bir alkil, süstitüe edilmemiş olanın hidrojen atomlarının yerine bir, iki veya üç süstitüent veya 1-4 süstitüent, süstitüe edilmemiş alkil grubu üzerinde  
10 mevcut olan hidrojen sayısı kadar süstitüent gibi bir veya daha fazla süstitüent içeren bir alkil grubudur. Alkil grupları için uygun süstitüentler, aksi belirtilmediği sürece halojen, D, CN, okso, hidroksi, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş C<sub>1-4</sub> alkoksi, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş C<sub>3-6</sub> sikloalkil, halka üyeleri olarak N, O ve S'den seçilen 1 veya 2 heteroatom içeren süstitüe edilmiş veya süstitüe  
15 edilmemiş 3-7 elemanlı heterosikloalkil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş fenil, amino, (C<sub>1-4</sub> alkil) amino, di(C<sub>1-4</sub> alkil) amino, C<sub>1-4</sub> alkiltiyo, C<sub>1-4</sub> alkilsülfonil, -C(=O)- C<sub>1-4</sub> alkil, COOH, COO (C<sub>1-4</sub> alkil), -O(C=O)- C<sub>1-4</sub> alkil, -NHC(=O)C<sub>1-4</sub> alkil ve -NHC(=O)OC<sub>1-4</sub> alkil grupları, burada süstitüe C<sub>1-4</sub> alkoksi, süstitüe C<sub>3-6</sub> sikloalkil, 3-7 elemanlı heterosikloalkil ve süstitüe fenil için süstitüentler bağımsız bir şekilde  
20 halo, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, D, C<sub>1-4</sub> alkoksi, amino, C<sub>1-4</sub> alkilamino, di(C<sub>1-4</sub> alkil) amino, hidroksi ve CN'den seçilen üç gruba kadar çıkan süstitüentlerdir. Aksi belirtilmediği sürece alkil grupları için tercih edilen süstitüentler halojen, di CN, okso, hidroksi, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>3-6</sub>sikloalkil, fenil, amino, (C<sub>1-4</sub> alkil) amino, di(C<sub>1-4</sub> alkil) amino, C<sub>1-4</sub>alkiltiyo, C<sub>1-4</sub> alkilsülfonil, -C(=O)- C<sub>1-4</sub> alkil, COOH, -COO(C<sub>1-4</sub> alkil), -O(C=O)-C<sub>1-4</sub> alkil, -  
25 NHC(=O)C<sub>1-4</sub> alkil ve -NHC(=O)O C<sub>1-4</sub> alkil gruplarıdır.

Burada kullanıldığı şekliyle "alkilen" terimi, 1 ila 10 karbon atomuna sahip bir çift değerlikli grubu ve diğer moleküler bileşenlere bağlanmak için iki açık değerliği ifade eder. Bir alkilene bağlanan iki molekülü bileşen, aynı karbon atomu üzerinde veya farklı karbon atomları üzerinde olabilir, bu nedenle örneğin propilen 1,1-disüstitüe,  
30 1,2-disüstitüe veya 1,3-disüstitüe olabilen bir 3-karbon alkilenidir. Aksi belirtilmedikçe, alkilen 1 ila 6 karbon atomuna veya 1 ila 4 karbon atomuna sahip olan kısımları ifade eder. Alkilenin temsili örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere metilen, etilen, n-propilen, izo-propilen, n-bütilen, sec-bütilen, izo-bütilen, tert-bütilen,

n-pentilen, izopentilen, neopentilen, n- heksilen, 3-metilheksilen, 2,2-dimetilpentilen, 2,3-dimetilpentilen, n-heptilen, n-oktilen, n-nonil, n-desilen ve benzerleri bulunur. Sübstitüe edilmiş bir alkilen bir, iki veya üç sübstitüent gibi bir veya daha fazlasını içeren bir alkilen grubudur, aksi belirtilmedikçe uygun ve tercih edilen sübstitüentler, alkil grupları için uygun ve tercih edilen gruplar olarak tarif edilen sübstitüentlerden seçilir.

Benzer şekilde, "alkenilen" ve "alkinilen" sırasıyla bir ikili bağa veya üçlü bağa sahip olan alkilen gruplarını ifade eder, genellikle 2-6 ve sıklıkla 2-4 karbon atomu uzunluğundadır ve genel olarak alkilen grupları için açıklandığı gibi sübstitüe edilebilirler.

Burada kullanıldığı şekliyle "haloalkil" terimi, burada tanımlandığı gibi bir veya daha fazla halo grubu ile sübstitüe edilen, burada tanımlandığı gibi bir alkili belirtir. Aksi belirtilmedikçe haloalkilin alkil kısmı 1-4 karbon atomuna sahiptir. Haloalkil monohaloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil veya perhaloalkil dahil olmak üzere polihaloalkil olabilir. Bir monohaloalkil, alkil grubu içinde bir iyodo, bromo, kloro veya floro içerebilir. Dihaloalkil ve polihaloalkil grupları, aynı halo atomlarının iki veya daha fazlasına veya farklı halo gruplarının bir kombinasyonuna sahip olabilir. Tipik olarak polihaloalkil, 6 veya 4 veya 3 veya 2 halo grubuna kadar içerir. Haloalkilin sınırlayıcı olmayan örnekleri arasında florometil, diflorometil, triflorometil, klorometil, diklorometil, triklorometil, pentafloroetil, heptafloropropil, difloroklorometil, dikloroflorometil, difloroetil, difloropropil, dikloroetil ve dikloropropil bulunur. Bir perhalo-alkil bütün hidrojen atomlarının halo atomları, örneğin triflorometil ile değiştirildiği bir alkile karşılık gelir. Aksi belirtilmediği sürece, tercih edilen haloalkil grupları monofloro-, difloro- ve triflorosübstitüe metil ve etil gruplarını, örn  $CF_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CFH_2$ , ve  $CH_2CF_3$ 'ü içerir.

Burada kullanıldığı şekliyle, "alkoksi" terimi -O- anlamına gelir, burada alkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Temsili alkoksi örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere metoksi, etoksi, propoksi, 2-propoksi, bütoksi, tert-bütoksi, pentiloksi, heksiloksi ve benzerleri yer alır. Tipik olarak, alkoksi grupları 1-6 karbon atomuna, daha yaygın olarak 1-4 karbon atomuna sahiptir.

"Sübstitüe edilmiş bir alkoksi" bir veya daha fazla, örneğin alkoksi kısmındaki bir, iki veya üç sübstitüent içeren bir alkoksi grubudur. Aksi belirtilmedikçe, uygun ve tercih edilen sübstitüentler, yukarıda alkil grupları için listelenen sübstitüentlerden seçilir,



ancak hidroksil ve amino normal olarak, süstitüe edilmiş 'alkil-O' grubunun oksijenine doğrudan bağlı olan karbon üzerinde bulunmaz.

Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle, "haloalkoksi" terimi, haloalkil-O- anlamına gelir, burada haloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Haloalkoksinin temsili örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere florometoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, triklorometoksi, 2-kloroetoksi, 2,2,2-trifloroetoksi, 1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-propoksi ve benzerleri bulunur. Tipik olarak, haloalkiloksi grupları 1-4 karbon atomuna ve üçe kadar halojene, örneğin monofloro, difloro ve trifloro süstitüe metoksi grupları ve etoksi gruplarına sahiptir.

10 Benzer şekilde, "alkilaminokarbonil", "aloksialkil", "alkoksikarbonil", "alkoksi-karbonilalkil", "alkilsülfonil", "alkilsülfoksil", "alkilamino", "haloalkil" gibi diğer grupların her bir alkil kısmı, yukarıda sözü edilen "alkil" tanımının tarifi ile aynı anlama sahiptir. Bu şekilde kullanıldığında, aksi belirtilmedikçe alkil grubu genellikle 1-4 karbon alkildir ve adı geçen bileşen dışındaki gruplarla süstitüe edilmez. Bu tür alkil grupları 15 süstitüe edildiğinde, uygun süstitüentler aksi belirtilmedikçe, yukardaki gruplar için uygun veya tercih edilen süstitüentlerden seçilir.

Burada kullanıldığı şekliyle "sikloalkil" terimi 3-12 karbon atomlu doymuş veya doymamış aromatik olmayan monosiklik, bisiklik, trisiklik veya spirosiklik hidrokarbon grupları anlamına gelir: sikloalkil grubu doymamış olabilir ve ilgili moleküler formüle 20 bağlı sikloalkil grubunun halka atomunun bir aromatik halka atomu olmaması koşuluyla doymuş, doymamış veya aromatik olabilecek başka bir halkaya kaynaşabilir. Aksi belirtilmedikçe sikloalkil, 3 ila 9 halka karbon atomuna veya 3 ila 7 halka karbon atomuna sahip olan siklik hidrokarbon gruplarını ifade eder. Tercih edilen şekliyle sikloalkil grupları, aksi belirtilmedikçe 3-7 halka atomuna sahip doymuş monosiklik 25 halkalar, örneğin siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil veya sikloheptildir.

Süstitüe edilmiş bir sikloalkil, 1-3 (bir, iki, üç) veya üçten fazla süstitüent, süstitüe edilmemiş gruptaki hidrojenin sayısına kadar süstitüent ile süstitüe edilmiş bir sikloalkil grubudur. Tipik olarak süstitüe edilmiş bir sikloalkil 1-4 veya 1-2 süstitüente sahip olacaktır. Uygun süstitüentler, aksi belirtilmediği sürece, bağımsız bir şekilde 30 halojen, hidroksil, tiol, siyano, nitro, okso, C<sub>1-4</sub>-alkilimino, C<sub>1-4</sub>-alkoksimino, hidroksiimino, C<sub>1-4</sub>-alkil, C<sub>2-4</sub>- alkenil, C<sub>2-4</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>- alkoksi, C<sub>1-4</sub>- tiyoalkil, C<sub>2-4</sub>- alkeniloksi, C<sub>2-4</sub>-alkiniloksi, C<sub>1-4</sub>-alkilkarbonil, karboksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksikarbonil, amino, C<sub>1</sub>-

4-alkilamino, di-C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilaminokarbonil, C<sub>1-4</sub>-alkilaminokarbonil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarbonilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarbonil (C<sub>1-4</sub>-alkil) amino, C<sub>1-4</sub>-alkilsülfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsülfamoil ve C<sub>1-4</sub>-alkilaminosülfonilden meydana gelen gruptan seçilir, burada adı geçen hidrokarbon gruplarının her biri (örneğin alkenil, alkinil, alkoksi kalıntıları), her seferinde bağımsız olarak buradaki "alkil" grupları için süstitüentler listesinden seçilen bir veya daha fazla grup ile süstitüe edilebilir. Bir sikloalkil için tercih edilen süstitüentler aksi belirtilmediği sürece C<sub>1-4</sub> alkili ve alkil grupları için tercih edilen süstitüentler olarak yukarıda listelenen süstitüent gruplarını içerir.

Örnek monosiklik hidrokarbon grupları arasında bunlarla sınırlı olmamakla birlikte siklopropil, siklobütül, siklopentil, siklopentenil, sikloheksil ve sikloheksenil ve benzerleri yer alır.

Benzer şekilde "sikloalkiloksi", "sikloalkoksialkil", "sikloalkoksikarbonil", "sikloalkoksikarbonilalkil", "sikloalkilsülfonil", "halosikloalkil" gibi diğer grupların her sikloalkil kısmı, yukarıdaki "sikloalkil" tanımında tarif edilenle aynı anlama gelir. Bu koşullarla kullanıldığında sikloalkil tipik olarak süstitüe edilmemiş veya 1-4 grupta, genellikle 1-2 grupta süstitüe edilmiş bir monosiklik 3-7 karbon halkasıdır. (İsteğe bağlı olarak) süstitüe edilmiş olduğunda, süstitüentler tipik olarak C<sub>1-4</sub> alkil ve aksi belirtilmediği sürece alkil grupları için uygun olan veya tercih edilen, yukarıda belirtilen gruplar arasından seçilir.

Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle, "aril" terimi halka kısmında 6-14 karbon atomuna sahip olan bir aromatik hidrokarbon grubunu ifade etmektedir. Tipik olarak, aril 6-14 karbon atomuna, genellikle 6-10 karbon atomuna sahip monosiklik, bisiklik veya trisiklik aril, ör. fenil veya naftildir. Fenil bazen tercih edilir. Ayrıca, burada kullanıldığı şekliyle "aril" terimi tek bir aromatik halka veya birlikte kaynaşmış olan çoklu aromatik halkalar olabilen bir aromatik süstitüenti ifade eder. Sınırlayıcı olmayan örnekler tetrahidronaftilin, tetrahidronaftil grubunun aromatik halkasının bir karbonu ile tarif edilen formüle bağlı olması koşuluyla, fenil, naftil ve 1,2,3,4-tetrahidronaftili içerir.

Süstitüe edilmiş bir aril bağımsız olarak hidroksil, tiol, siyano, nitro, C<sub>1-4</sub>-alkil, C<sub>2-4</sub>-alkenil, C<sub>2-4</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-tiyoalkil, C<sub>2-4</sub>-alkeniloksi, C<sub>2-4</sub>-alkiniloksi, halojen, C<sub>1-4</sub>-alkilkarbonil, karboksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksikarbonil, amino, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, di-C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilaminokarbonil, di-C<sub>1-4</sub>-alkilaminokarbonil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarbonilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarbonil(C<sub>1-4</sub>-alkil) amino, C<sub>1-4</sub>-alkilsülfonil, sülfamoil, C<sub>1-4</sub>-alkilsülfamoil ve C<sub>1-</sub>

4-alkilaminosülfonilden meydana gelen gruptan seçilen 1-5 (örneğin bir ya da iki ya da üç gibi) sübstitüentle sübstitüe edilen bir aril grubudur, burada yukarıda adı geçen hidrokarbon gruplarının her biri (ör. alkenil, alkinil, alkoksi kalıntıları) her seferinde bağımsız olarak buradaki alkil grupları için sübstitüentler listesinden seçilen bir veya daha fazla grup ile sübstitüe edilebilir. Sübstitüe edilmiş bir aril grubu için tercih edilen sübstitüentler, aksi belirtilmediği sürece C<sub>1-4</sub> alkil, halojen, CN, hidroksi, sübstitüe veya sübstitüe olmayan C<sub>1-4</sub> alkil, sübstitüe veya sübstitüe olmayan C<sub>1-4</sub> alkoksi, sübstitüe veya sübstitüe olmayan C<sub>3-6</sub> sikloalkil, sübstitüe veya sübstitüe olmayan halka üyeleri olarak N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içeren 3-6 elemanlı heterosikloalkil, amino, (C<sub>1-4</sub> alkil) amino, di(C<sub>1-4</sub>alkil) amino, C<sub>1-4</sub> alkiltiyo, C<sub>1-4</sub> alkilsülfonil, -C(=O)-C<sub>1-4</sub> alkil, COOH, COO(C<sub>1-4</sub> alkil), -O(C=O)- C<sub>1-4</sub> alkil, -NHC(=O) C<sub>1-4</sub> alkil ve -NHC(=O)O C<sub>1-4</sub> alkil gruplarıdır, burada sübstitüe C<sub>1-4</sub> alkoksi, sübstitüe C<sub>3-6</sub> sikloalkil, 3-6 elemanlı heterosikloalkil ve sübstitüe alkil için sübstitüentler bağımsız bir şekilde halo, okso, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, amino, hidroksi ve CN'den seçilen üç gruba kadar sübstitüentlerdir.

Benzer şekilde, "ariloksi", "ariloksialkil", "ariloksikarbonil", "ariloksi-karbonilalkil" gibi diğer grupların her bir aril kısmı, yukarıda bahsedilen "aril" tanımında tarif edilenle aynı anlama gelecektir.

Burada kullanıldığı şekliyle "heterosiklil" veya "heterosikloalkil" terimi, doymuş veya kısmen doymamış, fakat aromatik olmayan bir heterosiklik radikali belirtir ve birleştirilmiş veya köprülü bisiklik, trisiklik veya spirosiklik halka sistemi dahil olmak üzere monosiklik veya polisiklik bir halka olabilir. Bir heterosiklik veya heterosiklil, aksi belirtilmedikçe tipik olarak bir halka elemanı olarak N, O veya S olan en az bir karbon olmayan atomu içerir. Aksi belirtilmedikçe, bir heterosiklil grubu 3 ila 10 ve tercih edilen şekliyle 4 ila 7 halka atomuna sahiptir, burada bir veya daha fazla, tercih edilen şekliyle bir ila dört, özellikle bir veya iki halka atomu bağımsız olarak O, S ve N'den seçilmiş olan heteroatomlardır (kalan halka atomları karbondur). Doymamış bir heterosiklil bir veya iki çift bağa sahip olabilir, ancak aromatik değildir. Tercih edilen şekliyle, doymamış olarak tarif edilmedikçe, buluşun bileşiklerindeki heterosiklil grupları doymuş tekli halkalardır. Örneğin bir C<sub>1-6</sub> atom grubu olarak tarif edilmesine rağmen, bir heterosiklil bir halka atomu olarak en az bir heteroatom içerir ve bu örnekte 5 veya 6 gibi belirtilen toplam halka atomu sayısına sahiptir, bu nedenle bir C<sub>1-6</sub> heterosiklil grubu, en az bir halka elemanının bir heteroatom olduğu bir 5-6 elemanlı heterosiklik

halkasını ifade eder. Tercih edilen şekliyle, bir heterosiklil grubu halka atomları olarak bir veya iki heteroatomuna sahiptir ve tercih edilen şekliyle heteroatomlar doğrudan birbirine bağlı değildir. Bağlama halkası (yani ilgilenilen Formüle bağlanan halka) tercih edilen şekliyle 4 ila 7 halka atomuna sahiptir. Heterosiklik grup ilgili Formül'e bağlı

5 heterosiklik grubunun atomunun aromatik olmaması şartıyla, bir aromatik halkaya kaynaşabilir. Heterosiklik grubu, bir heteroatom (tipik olarak azot) veya heterosiklik grubunun bir karbon atomu vasıtasıyla ilgilenilen Formüle bağlanabilir. Heterosiklil, füzyonlu veya köprülü halkaların yanı sıra spirociklik halka sistemleri (örneğin 2-oksa-6-azaspiro [3.3] heptan) içerebilir ve bir polisiklik heterosiklik grubunun sadece bir

10 halkasının bir halka atomu olarak bir heteroatom içermesi gerekir. Heterosikliklerin örnekleri arasında tetrahidrofuran (THF), dihidrofuran, 1,4-dioksan, morfolin, 1,4-ditian, piperazin, piperidin, 1,3-dioksolan, imidazolidin, imidazolin, pirolin, pirolidin, tetrahidropiran, dihidropiran, oksatiolan, ditiolan 1,3-dioksan, 1,3-ditian, oksatian, tiyomofolin ve benzerleri bulunur.

15 Sübstitüe edilmiş bir heterosiklil, aksi belirtilmedikçe sikloalkil grubu için uygun veya tercih edilen yukarıda tarif edilen sübstitüentlerden seçilen 1-5 (bir, iki veya üç gibi) sübstitüent ile bağımsız olarak sübstitüe edilen bir heterosiklil grubudur.

Benzer şekilde, "heterosikiloksi", "heterosikiloksialkil", "heterosikiloksikarbonil" gibi diğer grupların her bir heterosiklil kısmı, yukarıda bahsedilen "heterosiklil" tanımında

20 tarif edilenle aynı anlama sahip olacaktır.

Burada kullanıldığı şekliyle bir "siklik eter", bir halka atomu olarak O içeren bir heterosiklik halka, tipik olarak 4-8 elemanlı bir halka, örneğin oksetan, tetrahidrofuran veya tetrahidropiran anlamına gelir. 5-8 üyeli bir siklik eter, örneğin dioksan ve dioksolan halka üyeleri olarak iki bitişik olmayan oksijen atomu içerebilir. Bu halkalar

25 heterosiklik halkalarda olduğu gibi sübstitüe edilebilir, aksi belirtilmediği sürece, tercih edilen sübstitüentler C<sub>1-4</sub> alkil (ör. metil, etil), CN, OH, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, COOH, COOR, CONR<sub>2</sub> ve OR'dir, burada her bir R bağımsız olarak C<sub>1-4</sub> alkildir. Tipik olarak, stabilite nedenlerinden ötürü OH, NH<sub>2</sub>, NHR ve NR<sub>2</sub> sübstitüentleri direkt olarak halka içerisinde bir oksijen atomuna bağlı bir halka karbonuna bağlı değildir.

30 Burada kullanıldığı şekliyle "heteroaril" terimi, halka elemanları olarak 1 ila 8 heteroatom içeren, 5-14 elemanlı bir monosiklik veya bisiklik veya trisiklik aromatik halka sistemini belirtir, heteroatomlar N, O ve S arasından seçilir. Tipik olarak,

heteroaril 5-10 elemanlı bir halka sistemidir, örneğin 5-6 elemanlı monosiklik veya 8-10 elemanlı bisiklik bir gruptur. Tipik heteroaril grupları arasında 2- veya 3-tiyenil, 2- veya 3-furil, 2- veya 3-pirrolil, 2-, 4- veya 5-imidazolil, 1-, 3-, 4- veya 5-pirazolil, 2-, 4- veya 5-tiazolil, 3-, 4- veya 5-izotiazolil, 2-, 4- veya 5-oksazolil, 3-, 4- veya 5-izoksazolil, 3- veya 5-(1,2,4-triazolil), 4- veya 5-(1,2,3-triazolil), 1- veya 2-veya 3-tetrazolil, 2-, 3- veya 4-piridil, 3- veya 4- piridazinil, 2- pirazinil ve 2-, 4- veya 5-pirimidinil bulunur.

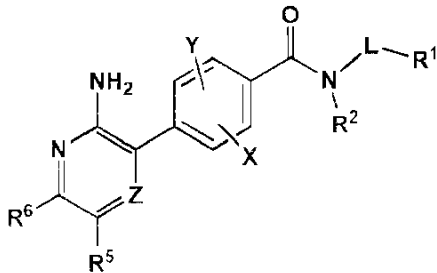
"Heteroaril" terimi ayrıca, bir heteroaromatik halkanın, bir veya daha fazla aril, sikloalkil veya heterosiklik halkalarına kaynaştırıldığı bir gruba atıfta bulunmaktadır, burada ilgili Formül'e bağlanan radikal veya bağlanma noktası bir heteroaromatik halka üzerindedir. Sınırlayıcı olmayan örnekler 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- veya 8- indolizinil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- veya 7-isoindolil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- veya 7-indolil ve 2-, 3-, 4-, 5-, 6- veya 7-indazolili içerir.

Süstitüe bir heteroaril aksi belirtilmediği sürece heteroaril halka üzerinde bir veya daha fazla süstitüente sahip olan ve bunların bir aril grubu için uygun veya tercih edilen yukarıda tarif edilen süstitüentlerden seçilen süstitüe edilmemiş heteroaril, tipik olarak 1, 2 veya 3 süstitüentleri üzerindeki bir hidrojen atomu ile yer değiştirdiği bir heteroaril grubudur.

Benzer şekilde, "heteroariloksi", "heteroariloksialkil", "heteroariloksikarbonil" gibi diğer grupların her bir heteroaril kısmı, yukarıda bahsedilen "heteroaril" tanımında tarif edilenle aynı anlama sahip olacaktır.

Buluşun çeşitli uygulamaları burada tarif edilmektedir. Her bir düzenlemede belirtilen özelliklerin, diğer düzenlemeleri gerçekleştirmek amacıyla diğer belirtilen özellikler ile birleştirilebileceği anlaşılacaktır. Aşağıdaki sayılan düzenlemeler buluşun bir temsilidir.

Uygulama 1 Formül (I)'in bir bileşiği:



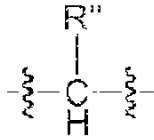
(I)

ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, burada:

R<sup>1</sup>, C<sub>3-8</sub> sikloalkil, halka elemanları olarak N, O ve S'den seçilmiş 1-2 heteroatom ihtiva eden 5-8 elemanlı heterosiklil, fenil, -SO<sub>2</sub>-fenil, -C(O)-fenil, -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-fenil ve 5-6 elemanlı heteroaril halkasından seçilen isteğe bağlı ikame edilen bir gruptur, burada bahsedilen heterosiklil ve heteroaril, halka elemanları olarak N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içerir,

ve burada, R<sup>1</sup> için isteğe bağlı ikame ediciler, D, halo, hidroksi, amino, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CN, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, -S(C<sub>1-4</sub> alkil), C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, C<sub>3-6</sub> sikloalkil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom ihtiva eden 3-6 elemanlı heterosiklil, okso (aromatik halkalar üzerindeki hariç), COOR<sup>8</sup>, CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> ve SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> 'den bağımsız olarak seçilen 1-3 gruptur, burada her R<sup>8</sup> bağımsız olarak H ya da C<sub>1-4</sub> alkildir;

L aşağıdaki gibidir



burada R'', metil ya da etildir ve isteğe bağlı olarak floro, amino, hidroksi, metilamino, etilamino, dimetilamino, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, metoksi ya da etoksi ile ikame edilir.

X ve Y bağımsız olarak H, D, halo, CN, amino, hidroksi, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, ve C<sub>1-4</sub> haloalkoksi arasından seçilir;

R<sup>2</sup>, H, C<sub>1-4</sub> alkil ya da aril-C<sub>1-2</sub>-alkil-'dir, burada aril ve C<sub>1-4</sub> alkil isteğe bağlı olarak halo, CN, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>3-6</sub> sikloalkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi ya da C<sub>1-4</sub> alkilsülfonil ile ikame edilir;

ya da R<sup>2</sup> ve L, R<sup>1</sup>'e eklenen morfolin, piperidin, tiyomofolin, piperazin ve piroolidinden seçilen heterosiklik bir grup oluşturmak üzere birbirine bağlanır ve ayrıca, isteğe bağlı olarak C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, okso, CN, COOR<sup>7</sup>, CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> ve -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>'den bağımsız olarak seçilen bir ya da iki grup ile ikame edilir, burada her bir R<sup>7</sup>, bağımsız olarak H ya da C<sub>1-4</sub> alkildir;

Z, N veya CR<sup>4</sup>'dir;

R<sup>4</sup> H, D, halo, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil ya da C<sub>1-4</sub> alkoksidir;

$R^5$ ,  $-C(O)-R^{5a}$  ve  $R^{5a}$ 'dan seçilir; burada  $R^{5a}$  isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir  $C_{3-8}$  sikloalkil,  $C_{3-8}$  sikloalkenil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içeren doymuş ya da doymamış 3-8 elemanlı bir heterosiklik halka, fenil ya da N, O ve S'den seçilen 1-3 heteroatom içeren 5-6 elemanlı heteroaril halkadır, burada  $R^5$  için isteğe bağlı ikame ediciler D, halo, hidroksi, amino, CN,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  hidroksialkil,  $C_{1-4}$  haloalkoksi,  $C_{3-6}$  sikloalkil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içeren 3-6 elemanlı heterosiklik, okso (aromatik halkalar üzerindeki dışında),  $-COOR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $CON(R^9)_2$ ,  $-NR^9C(O)R^9$ ,  $-NR^9CO_2R^9$ ,  $-SO_2R^9$ ,  $-NR^9SO_2R^9$  ve  $-SO_2N(R^9)_2$ 'den bağımsız olarak seçilen 1-4 gruptur, burada her  $R^9$ , D, halo, OH,  $NH_2$ ,  $NHMe$  ve  $NMe_2$ 'den bağımsız olarak seçilen 1-3 grupla isteğe bağlı şekilde bağımsız olarak ikame edilen H ya da  $C_{1-4}$  alkildir ve  $R^5$ 'in aynı ya da komşu karbon atomları üzerindeki iki ikame edici isteğe bağlı olarak, doymuş ya da aromatik olabilen ve N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içeren ve isteğe bağlı şekilde D, Me, halo, OH, okso,  $O(C_{1-4}$  alkil),  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$  alkilamino,  $di(C_{1-4}$  alkil) aminodan bağımsız olarak seçilen 1-2 grup ile ikame edilebilen 5-6 elemanlı bir halka oluşturmak için birlikte alınabilir; ve  $R^6$  H, D, halo,  $C_{1-4}$  alkil ya da  $C_{1-4}$  haloalkildir.

Uygulama 2 Uygulama 1 'e göre olan bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, burada Z, N'dir.

Uygulama 3 Uygulama 1'e göre olan bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, burada Z, CH'dir.

Uygulama 4 Uygulama 1 -3'ten herhangi birine göre olan bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, burada  $R^2$ , H ya da Me'dir.

Uygulama 5 Uygulama 1 ila 4'ten herhangi birine göre olan bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, burada  $R^6$ , H'dir.

Uygulama 6 Uygulama 1 ila 5'ten herhangi birine göre olan bileşik ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, burada  $R^5$ ,  $-C(O)-R^{5a}$  ve  $R^{5a}$ 'dan seçilir;  $R^{5a}$   $C_{3-8}$  sikloalkil, N, O ve S'den seçilen 1-2 heteroatom içeren 5-8 elemanlı heterosiklik, fenil ve 5-6 elemanlı heteroarilden seçilir ve isteğe bağlı olarak, D, halo, CN, hidroksi,  $C_{1-4}$ alkoksi,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  hidroksialkil,  $C_{1-4}$ haloalkoksi,  $-SO_2R'$ ,  $-NR'-C(O)-R'$  ve  $-SO_2NR'_2$ 'den bağımsız olarak seçilen 1-3 grup ile ikame edilir, burada  $R'$  bağımsız olarak H ya da  $C_{1-4}$  alkildir.

Uygulama 7 Uygulama 1 ila 6'dan herhangi birine göre olan bileşik olup, burada  $R^5$ ,  $-C(O)-R^{5a}$  ve  $R^{5a}$ 'dan seçilir;  $R^{5a}$  fenil, piridin, piridon, pirazin, piridazin, pirazol, triazol, tetrazol, tiyazol, oksazol, imidazol, izotiyazol, izoksazol, furan, ve tiyofenden seçilir, bunların her biri halo, D, CN,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  hidroksialkil,  $C_{1-4}$  haloalkoksi,  $COOR^9$ ,  $CON(R^9)_2$  ve  $-SO_2R^9$ 'dan bağımsız olarak seçilen bir ya da iki grup ile isteğe bağlı olarak ikame edilir, burada her  $R^9$  bağımsız olarak H ya da  $C_{1-4}$  alkildir.

Uygulama 8 Uygulama 3'ün bileşiği ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, burada  $R^5$ ,  $-C(O)-R^{5a}$  ve  $R^{5a}$ 'dan seçilir;  $R^{5a}$  pirazol ya da triazoldur ve isteğe bağlı olarak halo, CN,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  hidroksialkil,  $C_{1-4}$  alkoksi, ve  $C_{1-4}$  haloalkoksiden bağımsız olarak seçilen 1-2 grup ile ikame edilir.

Uygulama 9 Uygulamalar 1-6'dan herhangi birine göre bileşik olup, burada  $R^5$ ,  $-C(O)-R^{5a}$  ve  $R^{5a}$ 'dan seçilir;  $R^{5a}$ , siklobütil, siklopentil, sikloheksil, sikloheksenil, tetrahidropiran, dihidropiran, tetrahidrofuran, oksetan, azetidin, pirolidin, piperidin, piperazin, morfolin, tetrahidrotiyopiran (tiyasikloheksan) ve tetrahidrotiyofuran (tiyasiklopentan)'dan seçilir, bunların her biri isteğe bağlı olarak halo, D, CN, hidroksi,  $C_{1-4}$ alkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  hidroksialkil,  $C_{1-4}$ haloalkoksi, okso,  $COOR^9$ ,  $CON(R^9)_2$ ,  $-NHC(O)R^9$ ,  $-NHCOOR^9$ ,  $-NHSO_2R^9$  ve  $-SO_2R^9$ 'dan bağımsız olarak seçilen 1-3 grupta ikame edilir, her bir  $R^9$  bağımsız olarak H ya da  $C_{1-4}$  alkildir.

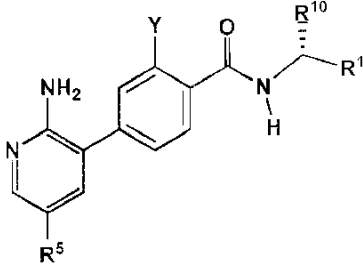
Uygulama 10 Uygulamalar 1-9'dan herhangi birinin bileşiği olup, burada  $R^1$ , fenildir ve isteğe bağlı olarak, halo, D, CN,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$ alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  haloalkoksi,  $-SO_2R'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-NR'-C(O)-R'$ , ve  $-SO_2NR'_2$ 'den bağımsız olarak seçilen en fazla üç grupta ikame edilir, burada her  $R'$  bağımsız bir şekilde H ya da  $C_{1-4}$  alkildir.

Uygulama 11 Uygulamalar 1-9'dan herhangi birinin bileşiği olup, burada  $R^1$ , tiyofen, tiyazol, piridin, pirimidin, pirazin ya da piridazindir ve isteğe bağlı olarak halo, CN,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  haloalkoksi,  $-SO_2R'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-NR'-C(O)-R'$  ve  $-SO_2NR'_2$ 'den bağımsız olarak seçilen en fazla üç grupta ikame edilir, burada her  $R'$  bağımsız bir şekilde H ya da  $C_{1-4}$  alkildir.

Uygulama 12 Uygulamalar 1 ila 11'den herhangi birinin bileşiği olup, burada Y, H, metil ya da halodur.

Uygulama 13 Uygulama 1'in bileşiği olup, bu Formül IA'nın bileşiğidir:





(IA)

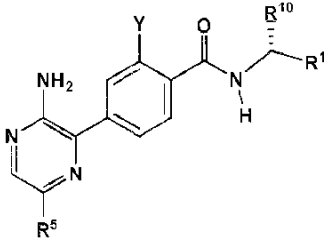
burada, R<sup>5</sup>, D, F, Cl, CN, Me, OMe, Et, iPr, OEt ve CF<sub>3</sub>'ten bağımsız olarak seçilen en fazla iki grup ile ikame edilebilen pirazol, imidazol, izoksazol, izotiyazol, oksazol, triazol, ya da tiyazoldur;

5 Y, H, F, Cl veya Me'dir;

R<sup>10</sup>, -CH<sub>2</sub>-R\*'dir, burada R\*, H, -OH, F, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -OP(O)(OH)<sub>2</sub> ya da -OMe'dir; ve

R<sup>1</sup>, fenil ya da tiyenildir, isteğe bağlı olarak, halo, CN, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, COOR<sup>8</sup>, CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -SMe ve -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>'den bağımsız olarak  
10 seçilen 1-2 grupla ikame edilir, burada her R<sup>8</sup> bağımsız bir şekilde H ya da C<sub>1-4</sub> alkildir; ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

Uygulama 14 Uygulama 1'in bileşiği olup, bu Formül IB'nin bileşiğidir:



(IB)

burada R<sup>5</sup>, 4-7 elemanlı siklik eter ya da C<sub>5-6</sub> sikloalkildir ve R<sup>5</sup>, D, F, Cl, CN, amino, -  
15 CH<sub>2</sub>OH, -NHC(O)Me, -NHCOOMe, -NHCO<sub>2</sub>Me, Me, OMe, OH, okso, Et, iPr, OEt ve CF<sub>3</sub>'ten bağımsız bir şekilde seçilmiş en fazla dört grup ile ikame edilebilir;

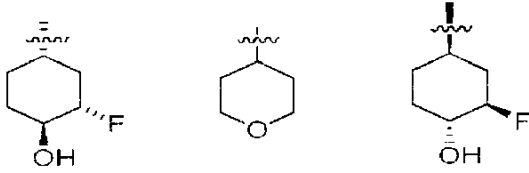
Y, H, F, Cl veya Me'dir;

R<sup>10</sup>, -CH<sub>2</sub>-R\*'dir, burada R\*, H, -OH, F, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -OP(O)(OH)<sub>2</sub> ya da -OMe'dir; ve

$R^1$ , fenildir, isteğe bağlı olarak, halo, CN,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  alkoksi,  $C_{1-4}$  haloalkil,  $C_{1-4}$  haloalkoksi,  $COOR^8$ ,  $CON(R^8)_2$  ve  $-SO_2R^8$ 'den bağımsız olarak seçilen 1-2 grupta ikame edilir, burada her  $R^8$  bağımsız bir şekilde H ya da  $C_{1-4}$  alkildir;

ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

- 5 Uygulama 15 Uygulamalar 1 ila 6 ya da 14'ten herhangi birinin bileşiği olup, burada  $R^5$ , D, F, Cl, CN, amino, Me,  $NHSO_2Me$ ,  $NHCOMe$ ,  $OMe$ ,  $OH$ , Et,  $-CH_2OH$ , ve  $CF_3$ 'ten bağımsız bir şekilde seçilen 1-3 grup ile ikame edilmiş sikloheksildir. Uygulama 15'in bir alternatifinde, uygulamalar 1-6 ya da 14'ten herhangi birinin bileşiği olup,  $R^5$  tetrahidropiraniil, özellikle de 4-tetrahidropiraniildir.
- 10 Başka bir alternatifte, uygulama 1-6 veya 14'ün herhangi birinin bileşiği olup,  $R^5$  şunlardan seçilir:



- Uygulama 16 Uygulamalar 1 ila 15'ten herhangi birinin bileşiği olup, burada  $R^1$ , F, Cl,  $SMe$ ,  $SO_2Me$  ve  $CH_3$ 'ten bağımsız bir şekilde seçilen 0, 1 ya da 2 grup ile ikame edilmiş fenildir.
- 15

Uygulama 17 İstem 12'nin bileşiklerinden ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarından oluşan gruptan seçilen Uygulama 1'in bileşiği.

Uygulama 18 Uygulamalar 1-17'den herhangi birine göre bir bileşiği içeren farmasötik bir bileşimin en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipyan ile karıştırılmıştır.

- 20 Uygulama 19 Uygulama 18'in farmasötik bileşimi olup, ayrıca bir terapötik yardımcı madde içerir.

Uygulama 20 Uygulama 19'un farmasötik bileşimi olup, terapötik yardımcı madde antikanser bileşikler, analjezikler ve anti-enflamatuar bileşiklerden seçilir.

- Uygulama 21 Uygulamalar 1-20'den herhangi birine göre bir bileşik veya kanser tedavisinde kullanılmak üzere 18-20 yapılarının herhangi birinin farmasötik bir bileşimi.
- 25

Uygulama 22 Uygulama 21'ye göre bileşik veya bileşim olup, burada kanser, adenoma, mesane kanseri, beyin kanseri, göğüs kanseri, serviks kanseri, kolorektal kanser, kolon kanseri, epidermal karsinom, foliküler karsinom, genitoüriner kanserler,

glioblastoma, baş ve boyun kanserleri, Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoması, hepatoma, baş ve boyun kanserleri, böbrek kanseri, küçük hücreli veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi akciğer kanserleri, AML veya CML gibi lösemiler, multipl miyelom, lenfoid bozukluklar, melanoma dahil deri kanserleri, nöroblastom, yumurtalık kanseri, pankreas kanseri, prostat kanseri, rektal kanser, sarkom, testis kanseri ve tiroid kanserinden seçilir.

Uygulama 23 Uygulamalar 1-17'den herhangi birine göre bir bileşik olup, bir ilaç olarak kullanıma yöneliktir. Buluşa ait bir bileşiğin sentezlenmesi için bir yöntem de açıklanmaktadır. Örneğin 4-(3-amino-6-((1S, 3S, 4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino) etil)-2-florobenzamid sentezlemek için bir yöntem:

(a). tert-bütül 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-4-((tert-bütildimetilsilil)oksi)-3-florosikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzoat oluşturmak üzere Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, DCM, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve DME varlığında 5-((1S,3S,4S)-4-((tert-bütildimetilsilil)oksi)-3-florosikloheksil)pirazin-2-aminin tert-bütül 2-floro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzoat ile reaksiyona sokulması;

(b). 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzoik asit oluşturmak üzere HCl, ETOH ve NaOH varlığında tert-bütül 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-4-((tert-bütildimetilsilil)oksi)-3-florosikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzoatın reaksiyona sokulması;

(c). 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(N-metil-2-nitrofenilsulfonamido)etil)-2-florobenzamidi elde etmek için EDCI ve HOAT varlığında 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzoik asidin (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-florofenil)etil)-N-metil-2-nitrobenzenesülfonamid hidroklorür ile reaksiyona sokulması ve

(d). 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino) etil)-2-florobenzamidi elde etmek için LiOH, DMF ve 4-merkaptobenzoik asit varlığında 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(N-metil-2-nitrofenilsülfonamido)etil)-2-florobenzamid ile reaksiyona sokulması.

Düzenleme 24. Buluş, 4-(3-amino-6-((1S, 3S, 4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-(S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino) etil)-2-florobenzamidin yüksek kristalliğe sahip bir HCl tuzunu sağlar, bahsedilen form aşağıdaki özelliklerden en az birine sahiptir:

- 5 a) Örnek 184'te gösterildiği gibi, 2-teta derecesinde (ya da açı değişiminin +/- 0.3, 0.2 ya da 0.1 derece olduğu durumda) iki ya da daha fazla pik (tercih edilen şekliyle üç pik, tercih edilen şekliyle tüm pikler tercih edilir) içeren bir X-ışını toz kırınım deseni;
- b) Şekil 3'te gösterilenle büyük ölçüde aynı olan piklere sahip bir X-ışını toz kırınım deseni; veya
- 10 c) Büyük ölçüde Şekil 4'te gösterilene uygun olan bir termal gravimetrik analiz eğrisi.

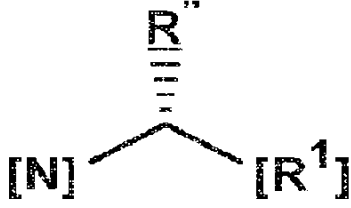
Formül I veya IA veya IB'nin bazı düzenlemelerinde, Y H veya halo, özellikle F veya Cl'dir. Halo, özellikle F, tercih edilir. Y, bu Formüllerde tasvir edilen karbonile 'orto' yerleştirilebilir.

- Yukarıda tarif edilen bileşiklerin birçok düzenlemesinde X H'dir. Diğer düzenlemelerde X, F, Me veya Cl gibi Formül I'de gösterilen karbonile orto olan bir gruptur.

Formül I bileşiklerinin bazı düzenlemelerinde ve yukarıda tarif edilen diğer düzenlemelerde, R<sup>2</sup> H ya da M, tercih edilen şekliyle H'dir.

- Yukarıdaki düzenlemelerin bazılarında, L düz zincirli veya dallı olabilen bir C<sub>1-4</sub> alkildir ve Formül I için açıklandığı gibi süstitüe edilmiş olabilir veya 1-3 grup ile süstitüe edilmiş olabilir. Bazı düzenlemelerde L, formül CH(R, L)- yapısına sahip bir gruptur, burada R<sup>L</sup> bir C<sub>1-2</sub> alkildir ve isteğe bağlı olarak Formül I için tarif edilen 1-3 grup ile ikame edilir. Tercih edilen şekliyle L C<sub>1-2</sub> alkildir ve bağımsız bir şekilde hidroksi, halo, amino, OMe, -NHMe, -OP(O)(OH)<sub>2</sub> ve -NMe<sub>2</sub> arasından seçilen 1 veya 2 grupta süstitüe edilir. Özellikle R<sup>1</sup>'in bir aril veya heteroaril grubu olduğu bazı düzenlemelerde, L bir formül -CH(CH<sub>2</sub>R\*)- yapısında süstitüe bir alkildir, burada R\*
- 25 H, Me, OH, F, NH<sub>2</sub>, NHMe, -OP(O)(OH)<sub>2</sub> veya OMe'dir.

L'nin süstitüe edilmiş alkilen (örneğin burada tarif edildiği gibi bir formül -CHR"- grubu) olduğu düzenlemelerde L bir kiral merkez içerir, bu düzenlemelerin bazılarında L aşağıda gösterilen stereokimyaya sahiptir:



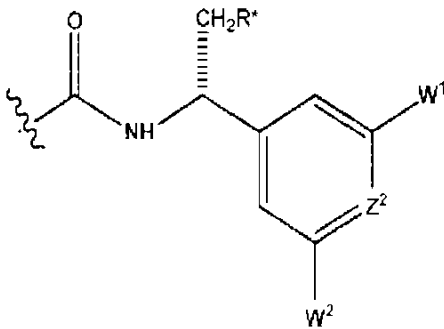
burada [N] ve [R<sup>1</sup>], -CH (R'')'nin sırasıyla NR<sup>2</sup> ve R<sup>1</sup>'e bağlı olduğu pozisyonları göstermektedir. Tercih edilen şekliyle R'' -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH(OH)Me, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub> veya -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH'dır.

- 5 Bazı düzenlemelerde Formül (I)'in bileşiği, enantiyomerine kıyasla kiral konfigürasyonun aşırısına sahip olan L'yi içerir, böylece bileşik optikçe aktiftir. Tercih edilen şekliyle, buluşun bu gibi bileşikleri esasen karşıt enantiyomeri içermez, yani bileşiğin en az % 95'i yukarıda gösterilen kiraliteye sahiptir.

- 10 Yukarıdaki bileşiklerin bazı düzenlemelerinde, R<sup>1</sup> isteğe bağlı olarak aşağıda tarif edildiği gibi süstitüe edilen aril ya da heteroarildir ve genellikle R<sup>1</sup> fenil, tiyenil, tiyazolil, piridinil, piridazinil, pirazinil ve pirimidinil arasından seçilen isteğe bağlı olarak süstitüe edilen bir gruptur. R<sup>1</sup> için süstitüe edilmiş fenil tercih edilir.

- 15 R<sup>1</sup> genellikle yukarıda tarif edilen düzenlemeler için tarif edilenler arasından seçilmiş en az bir grup ile süstitüe edilir. Bazı düzenlemelerde, R<sup>1</sup> süstitüe edilmemiş veya bağımsız bir şekilde halo (F, Cl, Br veya I), metil, metoksi, -SMe, metilsülfonil, siyano ve siklopropil arasından seçilen 1-2 grupta süstitüe fenil, 3-tiyenil, 2-tiyazolil, 2-piridinil veya 3-piridinildir. Bazı düzenlemelerde, R<sup>1</sup> fenildir ve [L]'ye meta en az bir pozisyonda (L ye bağlı olan R<sup>1</sup>'in pozisyonu) F, Cl, Br, I, SMe, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> veya metilsülfonil ile süstitüe edilir.

- 20 Bazı düzenlemelerde, Formül (I)'deki yapının -C(=O)-NR<sup>2</sup>-L-R<sup>1</sup> kısmı aşağıdaki formüle sahiptir, burada W<sup>1</sup> ve W<sup>2</sup> bağımsız bir şekilde seçilir:



R\* = H, OH, NH<sub>2</sub>, NHMe,  
NMe<sub>2</sub>, OMe, F, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>

Z<sup>2</sup> = CH

W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup> = H, F, Cl, CN,  
-SO<sub>2</sub>Me, Me, OMe, Br,  
I, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>H, SMe

Bu düzenlemelerde,  $W^1$  ve  $W^2$ 'nin en az biri tipik olarak H değildir ve tercih edilen şekliyle  $W^1$  ve  $W^2$ 'den en az biri halo, özellikle Cl, Br ya da I'dır.

Buluşa ait bileşiklerin bazı düzenlemelerinde,  $R^6$  H ya da M'dir, genellikle  $R^6$  H'dir.

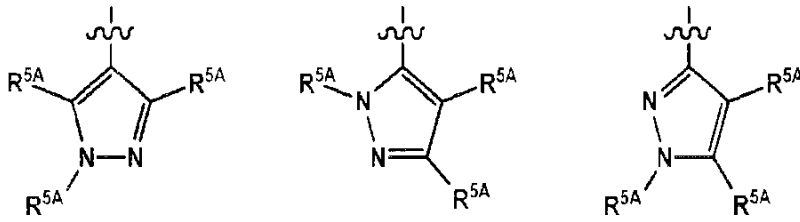
Yukarıda tarif edilen bileşiklerden herhangi birinin bazı düzenlemelerinde Z N'dir.

- 5 Yukarıda tarif edilen bileşiklerin herhangi birinin alternatif düzenlemelerinde Z  $CR^4$ , tercih edilen şekliyle CH'dir.

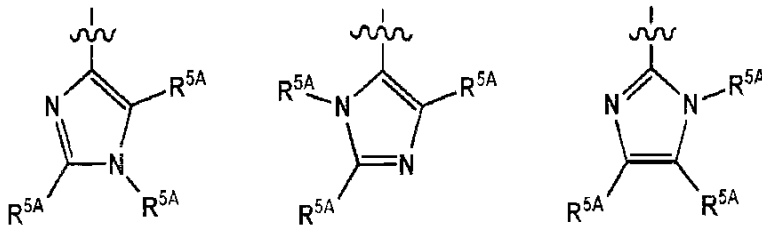
- Bazı düzenlemelerde, buradaki  $R^5$  bir 5-6 elemanlı heteroaril halkası veya fenildir ve yukarıda Formül I için tarif edildiği gibi süstitüe edilebilir. Bu tür düzenlemelerde  $R^5$  isteğe bağlı olarak yukarıda tarif edildiği gibi süstitüe edilen fenil, piridil, piridazinil veya pirimidinil olabilir. Bu tür başka düzenlemelerde  $R^5$  isteğe bağlı olarak yukarıda
- 10 tarif edildiği gibi süstitüe edilen, bir azot ihtiva eden 5-elemanlı heteroaril halka, örneğin pirazol, imidazol, izoksazol, oksazol, tiyazol, triazol, tetrazol, izotiyazol, pirol, ve benzerleridir, bu düzenlemelerde Z tercih edilen şekliyle CH'dir. Pirazoller, triazoller ve imidazoller bazen  $R^5$  için tercih edilen seçeneklerdir.

- 15  $R^5$ 'in heteroaril olduğu düzenlemelerde,  $R^5$  süstitüe edilmemiş olabilir veya bağımsız bir şekilde Me, Et, izopropil, propil, bütül, t-bütül, sec-bütül, izobütül,  $CF_3$ , CN, Cl ve F arasından seçilen 1-3 grup ile süstitüe edilebilir.

Bu  $R^5$  gruplarının bazı tercih edilen düzenlemeleri aşağıdakileri içermektedir:



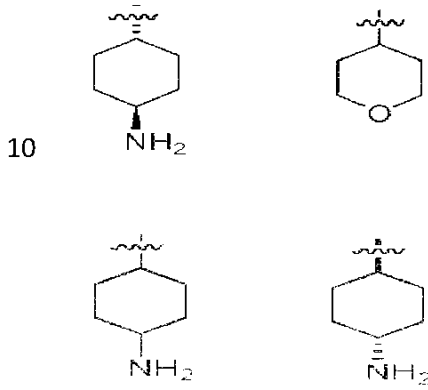
20



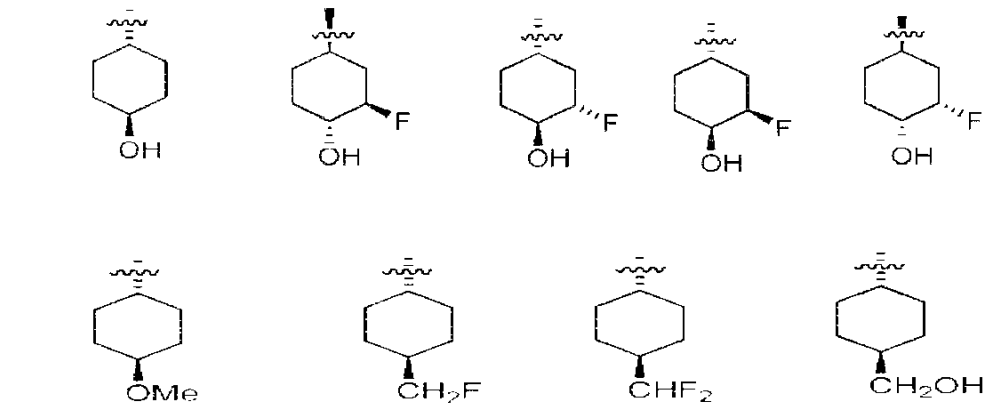
- Burada her bir  $R^{5A}$  bağımsız bir şekilde H, Me, Et, propil ve izopropil arasından seçilir. Tercih edilen şekliyle,  $R^5$  üzerindeki  $R^{5a}$  gruplarının en fazla bir veya iki tanesi dışındakiler H değildir ve düzenlemelerin çoğunda bu gruplarda N üzerindeki  $R^{5A}$  metil,
- 25 etil veya izopropildir. Spesifik uygun gruplar arasında 1-metil-4-pirazol, 1-etil-4-pirazol,

1-izopropil-4-pirazol ve 3-pirazol ve tautomeri; 1-metilimidazol-2-il, 1-metilimidazol-4-il, 1-metilimidazol-5-il ve bunların metil-sübstitüe versiyonları bulunur.

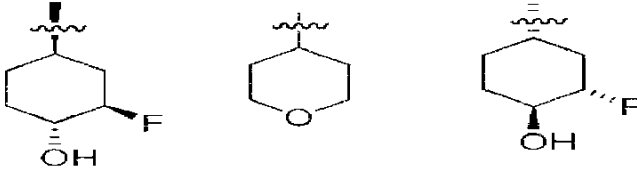
Diğer düzenlemelerde R<sup>5</sup> örneğin sikloheksil, siklopentil, tetrahidropiranil (örneğin 4-tetrahidropiranil), 3-oksetanil, 3- veya 4-piperidinil, 4-veya 3-piperidin-2-onil, 3- veya 4-tiasiklopentan, 3-tiasikloheksan, 3-tetrahidrofuran ve benzerleri gibi bir aromatik-olmayan sikloalkil ya da heterosiklik grubudur. Bu düzenlemelerde bir halka kükürtü sülfoksit veya sülfon oksidasyon haline oksitlenebilir ve bu halkaların her biri okso, Me, Et, izopropil, CF<sub>3</sub>, CN, Cl ve F arasından seçilen 1-3 grupla, tipik olarak 1-2 grupla sübstitüe edilebilir. Bu düzenlemelerin bazı tercih edilen örnekleri şunları içerir:



1,4-Disübstitüe sikloheksil düzenlemeleri, pozisyon 1 ve 4'e bağlanan gruplar arasında bir cis veya trans göreceli stereokimyaya sahip olabilir; bazı düzenlemelerde, bu gruplar arasında bir trans göreceli oryantasyonu tercih edilir. R<sup>5</sup>'in uygun sikloalkil ve heterosiklik düzenlemeleri şunları içerir:



20 R<sup>5</sup>'in tercih edilen düzenlemeleri aşağıdakileri içerir:



Burada R<sup>5</sup> heterosiklik ya da sikloalkildir ve sübstitüe edilmiştir, genellikle en az bir kiral merkez içerir. Bu kiral bileşiklerde, hem R hem de S izomerleri rasemik bir karışım dahil olmak üzere, R ve S karışımlarının yanı sıra, ayrı ayrı kullanılabilir. Buluşa ait bileşikler, bir heteroaril-aril (heteroaril) bağının rotasyonunun, sübstitüe edici grupların mevcudiyeti ile engellendiği atropizomerleri de içerebilir, bu durumlarda, her bir atropizomer dahildir. Bir izomer (enantiyomer, diastereomer, atropizomer veya geometrik izomer), bir ERK1 veya ERK2 inhibitörü olarak ters izomerinden daha yüksek bir iç aktiviteye sahip olduğunda, daha aktif izomer tipik olarak tercih edilir.

Burada kullanılan haliyle "optik izomer" veya "stereoizomer" terimi, mevcut buluşun belirli bir bileşiği için mevcut olabilecek ve geometrik izomerleri içeren çeşitli stereo izomerik konfigürasyonlardan herhangi birine karşılık gelir. Bir sübstitüentin bir karbon atomunun bir kiral merkezine bağlanabileceği anlaşılmaktadır. "Kiral" terimi, ayna görüntü partneri ile örtüşmeme özelliğine sahip molekülleri ifade eder, "akiral" terimi ise ayna görüntü partneri ile örtüşebilen molekülleri ifade eder. Buluş, bileşiklerin enantiyomerlerini, diastereomerlerini veya rasematlarını içerir. "Enantiyomerler" birbirlerinin üst üste binmeyen ayna görüntüleri olan bir çift stereoizomerdir. Bir çift enantiyomerin 1: 1'lik bir karışımı "rasemik" bir karışımdır. Terim, uygun olduğu yerde rasemik bir karışım tayin etmek için kullanılır. "Diastereoizomerler", en az iki asimetric atoma sahip olan fakat birbirlerinin ayna görüntüleri olmayan stereoizomerlerdir. Mutlak stereokimya, Cahn-Ingold-Prelog 'R-S' sistemine göre belirlenir. Bir bileşik bir saf enantiyomer olduğunda, her bir kiral karbondaki stereokimya, R veya S ile belirtilebilir. Mutlak konfigürasyonu bilinmeyen ayrılmış bileşikler, sodyum D çizgisinin dalga boyunda düzlem polarize ışığı döndürdükleri yöne bağlı olarak (+) veya (-) olarak tanımlanabilirler (dekstro veya levorotator). Burada açıklanan belirli bileşikler, bir veya daha fazla asimetric merkez veya eksen içerir ve dolayısıyla, mutlak stereokimya açısından, (R)- veya (S)- olarak tanımlanabilecek enantiyomerler, diastereomerler ve diğer stereoizomerik formlara yol açabilir.



Başlangıç materyallerinin ve sentez prosedürlerinin seçimine bağlı olarak, asimetric karbon atomlarının sayısına göre bileşikler, olası izomerlerden biri veya bunların karışımları halinde, örneğin saf optik izomerler halinde veya rasematlar ve diastereoizomer karışımları gibi izomer karışımları halinde mevcut olabilirler. Mevcut

5 buluş, rasemik karışımlar, diasteriomerik karışımlar ve optik olarak saf formlar dahil olmak üzere bu tür tüm olası izomerleri kapsamaktadır. Optik olarak aktif (R)- ve (S)- izomerleri, kiral sintonlar veya kiral reaktifler kullanılarak hazırlanabilir veya geleneksel teknikler kullanılarak ayrılabilir. Eğer bileşik bir çift bağ ihtiva ediyorsa, süstitüent, belirtilmemişse E veya Z konfigürasyonuna sahip olabilir. Bileşik, bir disüstitüe

10 sikloalkil içeriyorsa, sikloalkil süstitüenti, aksi belirtilmedikçe bir cis- veya trans-konfigürasyonuna sahip olabilir. Tüm tautomerik formların da dahil edilmesi amaçlanmıştır.

Birçok durumda, bu buluşun bileşikleri, benzer amino ve / veya karboksil gruplarının veya benzer grupların varlığından dolayı asit ve / veya baz tuzları oluşturabilirler.

15 Burada kullanıldığı şekliyle "tuz" veya "tuzlar" terimleri, buluşun bir bileşiğinin asit ilavesi veya baz ilavesi tuzunu belirtir. "Tuzlar", özellikle "farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar"ı içerir. "Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, biyolojik olarak veya diğer türlü istenmeyen durumda olmayan, mevcut buluşun bileşiklerinin biyolojik etkinliğini ve özelliklerini koruyan tuzlara işaret eder.

20 Farmasötik olarak kabul edilebilir asit ilaveli tuzlar inorganik asitler ve organik asitlerle oluşturulabilir, ör. asetat, adipat, alüminyum, askorbat, aspartat, benzoat, besilat, bromür / hidrobromür, bikarbonat / karbonat, bisülfat / sülfat, kamforsülfonat, kaproat, klorür / hidroklorür, kloroprokain, klorteofillonat, sitrat, edetat, kalsiyum edetat, etandisülfonat, etilsülfonat, etilen diamin, fumarat, galaktarat (müşhil), glukoz,

25 glukonat, glukuronat, glutamat, glikolat, heksil resorsinat, hippurat, hidroiyodür / iyodür, hidroksinfosat (ksinafoat), isetiyonat, laktat, laktobionat, laurilsülfat, lityum, malat, maleat, malonat, mandelat, mesilat, metilsülfat, naftoat, napsilat, nikotinat, nitrat, oktadekanoat, oleat, oksalat, palmitat, pamoat, pantotenat, fosfat / hidrojen fosfat / dihidrojen fosfat, poligalakturonat, prokain, propiyonat, salisilat, sebasat, stearat,

30 subasetat, süksinat, sülfat, sülfosalisilat, tanen, tartrat, bitartrat, tosilat, trifenil asetat ve trifloroasetat tuzları. Uygun ilave tuzların listeleri, örneğin REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 20. baskı, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); ve HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES,

SELECTION, AND USE, by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Almanya, 2002) kitaplarında bulunabilir.

Bir düzenlemede mevcut buluş, 4-(3-amino-6-((1S, 3S, 4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino) etil)-2-florobenzamidi asetat, askorbat, adipat, aspartat, benzoat, besilat, bromür / hidrobromür, bikarbonat / karbonat, bisülfat / sülfat, kamforsülfonat, kaprat, klorür / hidroklorür, klorteofillonat, sitrat, etandisülfonat, fumarat, gluseptat, glukonat, glukuronat, glutamat, glutarat, glikolat, hippürat, hidroiyodür / iyodür, isetiyonat, laktat, laktobionat, laurilsülfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesilat, metilsülfat, mukat, naftoat, napsilat, nikotinat, nitrat, oktadekanoat, oleat, oksalat, palmitat, pamoat, fosfat / hidrojen fosfat / dihidrojen fosfat, poligalakturonat, propiyonat, sebasat, stearat, süksinat, sülfosalisilat, sülfat, tartrat, tosilat trifenatat, trifloroasetat veya ksinafoat tuz formunda sağlar.

Başka bir düzenlemede mevcut buluş, 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino) etil)-2-florobenzamidi hidroklorür tuzu formunda sağlar.

Tuzların türetilbildiği inorganik asitler, örneğin hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, nitrik asit, fosforik asit ve benzerlerini içerir.

Tuzların türetilbildiği organik asitler, örneğin asetik asit, propiyonik asit, glikolik asit, oksalik asit, maleik asit, malonik asit, süksinik asit, fumarik asit, tartarik asit, sitrik asit, benzoik asit, mandelik asit, metansülfon asit, etansülfonik asit, tolüensülfonik asit, trifloroasetik, sülfosalisilik asit ve benzerlerini içerir.

Farmasötik olarak kabul edilebilir baz ilaveli tuzlar inorganik veya organik bazlarla oluşturulabilir ve inorganik veya organik karşıt iyonlara sahip olabilir.

Bu tür baz tuzları için inorganik karşıt iyonlar arasında, örneğin periyodik tablonun I ila XII arasındaki gruplardan amonyum tuzları ve metalleri bulunur. Bazı düzenlemelerde karşıt iyon sodyum, potasyum, amonyum, bir ila dört C1-C4-alkil grubuna sahip alkilamonyum, kalsiyum, magnezyum, demir, gümüş, çinko ve bakırdan seçilir, özellikle uygun tuzlar arasında amonyum, potasyum, sodyum, kalsiyum ve magnezyum tuzları bulunur.

Tuzların türetilbildiği organik bazlar, örneğin primer, sekonder ve tersiyer aminleri, doğal olarak oluşan sübstitüe edilmiş aminleri, siklik aminleri, bazik iyon değişim

reçinelerini ve benzerlerini içeren süstitüe edilmiş aminleri içerir. Uygun organik aminler, izopropilamin, benzatin, kolinat, dietanolamin, dietilamin, lisin, meglumin, piperazin ve trometamini içerir.

5 Mevcut bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, örneğin bazik veya asidik bir kısımdan geleneksel kimyasal yöntemlerle sentezlenebilir. Genel olarak, bu tür tuzlar, bu bileşiklerin serbest asit formlarının, uygun bir bazın (Na, Ca, Mg veya K hidroksit, karbonat, bikarbonat veya benzerleri gibi) stokiyometrik bir miktarı ile reaksiyona sokulması veya bu bileşiklerin serbest baz biçimlerinin, uygun asidin stoikiometrik bir miktarı ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir. Bu reaksiyonlar tipik olarak suda veya organik bir çözücüde veya bu ikisinin karışımında gerçekleştirilir. Genellikle, uygulanabilir olduğunda eter, etil asetat, tetrahidrofuran, tolüen, kloroform, diklorometan, metanol, etanol, izopropanol veya asetonitril gibi sulu olmayan ortamların kullanılması arzu edilir.

Burada verilen herhangi bir formülün, etiketlenmemiş formların (yani tüm atomların doğal izotopik bolluklarda mevcut olduğu ve izotopik olarak zenginleştirilmemiş bileşikler) yanı sıra bileşiklerin izotopik olarak zenginleştirilmiş veya etiketlenmiş formlarını temsil etmesi amaçlanmıştır. İzotopik olarak zenginleştirilmiş veya etiketlenmiş bileşikler, burada verilen formüller ile gösterilen yapılara sahiptir, ancak bileşiğin en az bir atomu aynı elementin doğal olarak ortaya çıkan atomik kütlede veya atomik kütle dağılımından farklı bir atomik kütlede veya kütle sayısına sahip bir atomu ile yer değiştirir. Buluşun zenginleştirilmiş ya da etiketlenmiş bileşiklerine dahil edilebilecek izotopların örnekleri hidrojen, karbon, azot, oksijen, fosfor, flor ve klor izotoplarını, sırasıyla  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  izotoplarını kapsar. Burada tarif edildiği gibi buluş, örneğin  $^3\text{H}$  ve  $^{14}\text{C}$  gibi radyoaktif izotopların veya örneğin  $^2\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  gibi radyoaktif olmayan izotopların, önemli ölçüde bu izotoplar için önemli ölçüde doğal bolluklarının üzerindeki seviyelerde mevcut olduğu çeşitli izotopik olarak etiketlenmiş bileşikleri de içerir. İzotopik olarak işaretli bu bileşikler metabolizma çalışmalarda ( $^{14}\text{C}$  ile birlikte), reaksiyon kinetik çalışmalarında (örneğin  $^2\text{H}$  veya  $^3\text{H}$  ile birlikte), saptama veya görüntüleme teknikleri, örneğin pozitron emisyon tomografisi (PET) veya bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi (SPECT), mesela ilaç veya substrat doku dağılım analizlerinde veya hastaların radyoaktif tedavisinde faydalı olabilir. Özellikle, bir  $^{18}\text{F}$  veya işaretli bir bileşik PET veya SPECT çalışmaları için arzu edilebilir. İzotopik olarak etiketlenmiş formül (I) bileşikleri, genel

olarak teknikte uzman kişilerce bilinen geleneksel tekniklerle veya daha önce kullanılan etiketlenmemiş reaktan yerine uygun izotopik olarak etiketlenmiş bir reaktan kullanılarak, eşlik eden Örneklerde ve Preparasyonlarda tarif edilenlere benzer işlemlerle hazırlanabilir.

- 5 Ayrıca, özellikle döteryum gibi daha ağır izotoplarla yapılan süstitüsyonlar (yani  $^2\text{H}$  veya D), daha yüksek metabolik stabiliteden kaynaklanan artmış in vivo yarı ömür veya azalmış dozaj gereksinimleri veya terapötik indekste iyileşme gibi belirli terapötik avantajlar sağlayabilir. Bu bağlamda döteryumun, doğal izotopik bolluk seviyesinin
- 10 hemen hemen üzerinde yer alması halinde formül (I)'in bir bileşiğinin bir süstitüenti olarak kabul edildiği anlaşılmaktadır. Buluş, bileşiklerin izotopik olarak zenginleştirilmiş versiyonlarını, örneğin döteryumlu olmayan versiyonları ve bunun yanı sıra döteryumlanmış versiyonları içerir. Döteryumlanmış versiyonlar tek bir yerde veya birden çok yerde döteryumlanmış olabilir.

15 İzotopik açıdan zenginleştirilmiş bir bileşikte, özellikle döteryumda bu tür bir izotopun katılma derecesi, izotopik zenginleştirme faktörü ile tanımlanabilir. Burada kullanılan "izotopik zenginleştirme faktörü" terimi, bir örnekte belirtilen bir izotopun izotopik bolluğu ile zenginleştirilmemiş bir örnekte izotopun doğal bolluğu arasındaki oran anlamına gelir. Bu buluşa ait bir bileşikte bir süstitüentin döteryum olarak

20 adlandırılması durumunda, bu tür bir bileşik belirtilen her bir döteryum atomu için en az 3500 (belirtilen her bir döteryum atomunda % 52.5 döteryum içeriği), en az 4000 (% 60 döteryum içeriği), en az 4500 (% 67.5 döteryum içeriği), en az 5000 (% 75 döteryum içeriği), en az 5500 (% 82.5 döteryum içeriği), en az 6000 (% 90 döteryum içeriği), en az 6333.3 (% 95 döteryum içeriği) en az 6466.7 (% 97 döteryum içeriği), en az 6600 (% 99 döteryum içeriği) veya en az 6633.3'lük (% 99.5 döteryum içeriği) bir izotopik

25 zenginleştirme faktörüne sahiptir.

Buluşa uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir solvatlar, kristallendirme çözücüsünün izotopik olarak süstitüe edilmiş olabildiği, örneğin  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}^6$ -aseton,  $\text{d}^6$ -DMSO ve bunların yanı sıra zenginleştirilmemiş çözücülere sahip solvatları içerir.

30 Buluşa ait bileşikler, ör. hidrojen bağları için donörler ve / veya akseptörler olarak davranabilen grupları içeren formül (I) bileşikleri, uygun ko-kristal oluşturucuları ile birlikte ko-kristaller oluşturabilirler. Bu ko-kristaller, bilinen ko-kristal oluşturma prosedürleri ile formül (I) bileşiklerinden hazırlanabilir. Bu prosedürler arasında

öğütme, ısıtma, birlikte-süblimleştirme, birlikte-eritme veya formül (I)'e ait çözelti bileşiklerinde kristalizasyon şartları altında ko-kristal oluşturucu ile temas ve bu şekilde oluşan ko-kristallerin izole edilmesi yer alır. Uygun ko-kristal oluşturucular WO 2004/078163 belgesinde anlatılanları içerir. Dolayısıyla, buluş ayrıca formül (I)'e ait bir bileşik içeren ko-kristaller sağlar.

Burada kullanıldığı haliyle "farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı" ifadesi teknikte uzman kişilerce bilinen her türlü çözücüler, dispersiyon araçları, kaplamalar, yüzey aktif maddeler, antioksidanlar, koruyucular (örneğin antibakteriyel ajanlar, antifungal ajanlar), izotonik ajanlar, absorpsiyon geciktirici ajanlar, tuzlar, koruyucular, ilaç stabilizanları, bağlayıcılar, ekspiyanlar, dağıtıcı ajanlar, kaydırıcılar, tatlandırıcı ajanlar, aroma verici ajanlar, boyalar ve benzerlerini ve bunların kombinasyonlarını (bkz. örneğin Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. baskı, Mack Printing Company, 1990, s. 1289-1329) içerir. Herhangi bir geleneksel taşıyıcının etken madde ile uyumsuz olması dışında, terapötik veya farmasötik bileşimlerde kullanımı tasarlanmaktadır.

Mevcut buluşun bir bileşiğinin "terapötik olarak etkili bir miktarı" terimi, bu buluşun bir bileşiğinin, örneğin bir enzimin veya bir proteinin aktivitesinin azaltılması veya inhibisyonu gibi bir deneğin biyolojik veya tıbbi yanıtını ortaya çıkaran veya semptomları hafifleten, iyileştiren, hastalık durumunu yatıştıran, hastalığın ilerlemesini yavaşlatan veya geciktiren ya da bir hastalığı önleyen, vs. bir miktarını belirtir. Sınırlayıcı olmayan bir düzenlemede, "terapötik olarak etkili bir miktar" terimi, bir hastaya uygulandığında, (1) (i) ERK1 / 2 gibi bir kinazın aracılık ettiği veya (ii) ERK1 / 2 gibi bir kinazın aktivitesi ile ilişkili veya (iii) ERK1 / 2'nin aktivitesi (normal veya anormal) ile karakterize edilen bir rahatsızlığın, bozukluğun veya hastalığın en azından kısmen hafifletilmesinde, inhibe edilmesinde, önlenmesinde ve / veya iyileştirilmesinde veya (2) ERK1 / 2 aktivitesinin azaltılmasında veya inhibe edilmesinde veya (3) ERK1 / 2 ifadesinin azaltılmasında veya inhibe edilmesinde etkili olan bu buluşun bileşiğinin miktarını belirtir.

Bir başka sınırlayıcı olmayan düzenlemede, "terapötik olarak etkili bir miktar" terimi, bir hücreye veya bir dokuya veya bir hücresel olmayan biyolojik materyale veya bir ortama uygulandığında, en azından kısmen ERK1 / 2 aktivitesini azaltmakta veya inhibe etmekte veya en azından kısmen ERK1 / 2 ifadesini azaltmakta veya inhibe etmekte etkili olan mevcut buluşa ait bileşiğin miktarını belirtir.

Burada kullanıldığı şekliyle "denek" terimi bir hayvanı belirtir. Tipik olarak hayvan bir memelidir. Denek aynı zamanda, örneğin primatlar (örneğin insanlar, erkek veya dişi), inekler, koyunlar, keçiler, atlar, köpekler, kediler, tavşanlar, sıçanlar, fareler, balıklar, kuşlar ve benzerlerini ifade eder. Belirli düzenlemelerde söz konusu denek bir primattır.

5 Belirli düzenlemelerde söz konusu denek bir insandır.

Burada kullanıldığı şekliyle "inhibi etme", "inhibisyon" veya "inhibe eden" terimi, belirli bir durumun, aktivitenin, etkinin, semptomun veya bozukluğun veya hastalığın azaltılması veya baskılanması veya biyolojik bir aktivite veya sürecin temel aktivitesinde önemli bir düşüş anlamına gelir.

10 Burada kullanıldığı haliyle herhangi bir hastalığın veya bozukluğun "tedavi edilmesi" veya "tedavisi", bir uygulamada söz konusu hastalığın veya bozukluğun iyileştirilmesini (yani hastalığın veya en az bir klinik semptomun gelişiminin durdurulması veya azaltılması) ifade eder. Başka bir uygulamada "tedavi edilmesi", "tedavi eden" veya "tedavi", denek tarafından görülemeyebilen en az bir fiziksel parametrenin hafifletilmesini veya iyileştirilmesini ifade eder. Yine bir başka uygulamada "tedavi edilmesi", "tedavi eden" ve "tedavi" hastalığın ve bozukluğun fiziksel olarak (örneğin görülebilir bir semptomun stabilizasyonu) veya fizyolojik olarak (örneğin fiziksel bir parametrenin stabilizasyonu) veya her iki şekilde modüle edilmediğini ifade eder. Yine bir başka uygulamada "tedavi edilmesi", "tedavi eden" veya "tedavi" bir hastalığın veya

15

20 bozukluğun gelişmesinin veya ilerlemesinin geciktirilmesini ifade eder.

Burada kullanıldığı haliyle, bir denek, bu deneğin biyolojik olarak, tıbbi olarak ya da yaşam kalitesi açısından böyle bir tedaviden fayda sağlaması beklenirse bu tedaviye "ihtiyaç duymaktadır".

Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle, bu buluş bağlamında kullanılan "bir" ve benzeri

25 terimler (özellikle istemler bağlamında), burada aksi belirtilmedikçe ve bağlamla açıkça çelişmedikçe hem tekil hem de çoğulları kapsayacak şekilde yorumlanacaktır.

Burada tarif edilen tüm yöntemler, burada aksi belirtilmedikçe veya ayrıca bağlam tarafından aksi açıkça belirtilmedikçe, herhangi bir uygun bir düzende gerçekleştirilebilir. Burada sağlanan herhangi bir veya tüm örneklerin ya da örnek

30 niteliğinde dilin (ör. "gibi") kullanımı, sadece buluşu daha iyi açıklamak için amaçlanmıştır ve aksi belirtilmedikçe buluşun kapsamı üzerinde bir sınırlama getirmemektedir.

Mevcut buluşa ait bileşik(ler)in herhangi bir asimetric atomu (örneğin karbon veya benzeri), rasemik veya enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş, örneğin (R)-, (S)- veya (R, S)- konfigürasyonunda mevcut olabilir. Bazı düzenlemelerde, her asimetric atom (R)- veya (S)- konfigürasyonundan herhangi biri için en az % 50 enantiyomerik fazlalığa, en az % 60 enantiyomerik fazlalığa, en az % 70 enantiyomerik fazlalığa, en az % 80 enantiyomerik fazlalığa, en az % 90 enantiyomerik fazlalığa, en az % 95 enantiyomerik fazlalığa, en az % 99 enantiyomerik fazlalığa sahiptir, yani optik olarak aktif bileşikler için genellikle diğer enantiyomerin önemli ölçüde dışlanması için bir enantiyomerin kullanılması tercih edilir. Karbon-karbon çift bağları olan atomlardaki süstitüentler, mümkünse cis-(Z)- veya trans-(E)- formunda mevcut olabilir ve her ikisi de aksi belirtilmedikçe buluşa dahil edilir.

Buna göre, bu tarifnamede kullanıldığı haliyle, bu buluşun bir bileşiği, muhtemel izomerler, rotamerler, atropizomerler ya da tautomerler ya da bunların bir karışımı olarak, örneğin esas olarak saf geometrik (cis ya da trans) izomerler, diastereomerler, optik izomerler (antipodlar), rasematlar veya bunların karışımları halinde bulunabilir. Burada kullanıldığı şekliyle "büyük ölçüde saf" veya "esas olarak diğer izomerleri içermeyen", ürünün ağırlıkça tercih edilen izomer miktarına göre diğer izomerlerin % 5'inden az ve tercih edilen şekliyle % 2'den azını ihtiva ettiği anlamına gelir.

Elde edilen izomer karışımları, bileşenlerin fizikokimyasal farklılıkları temelinde, saf veya büyük ölçüde saf geometrik veya optik izomerler, diastereomerler, rasematlarına, örneğin kromatografi ve / veya fraksiyonel kristalizasyon ile ayrılabilir.

Nihai ürünlerin veya ara ürünlerin sonuç olarak elde edilen herhangi bir rasematı, bilinen yöntemlerle, örneğin optik olarak aktif bir asit veya baz ile elde edilen diastereomerik tuzlarının ayrılması ve optik olarak aktif asidik veya bazik bileşiğin serbest bırakılması gibi yöntemlerle optik antipodlara çözülebilir. Özellikle, bu buluşun bileşiklerinin optik antipodlarına, örneğin tartarik asit, dibenzoil tartarik asit, diasetil tartarik asit, di-O, O'-p-toluoil tartarik asit, mandelik asit, malik asit ya da kafur-10-sülfonik asit gibi optik olarak aktif bir asit ile oluşturulmuş bir tuzun fraksiyonel kristallendirmesiyle çözülebilmesi için bir bazik kısım kullanılabilir. Rasemik ürünler, kiral bir adsorban kullanılarak, örneğin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) gibi kiral kromatografi ile de çözülebilir.

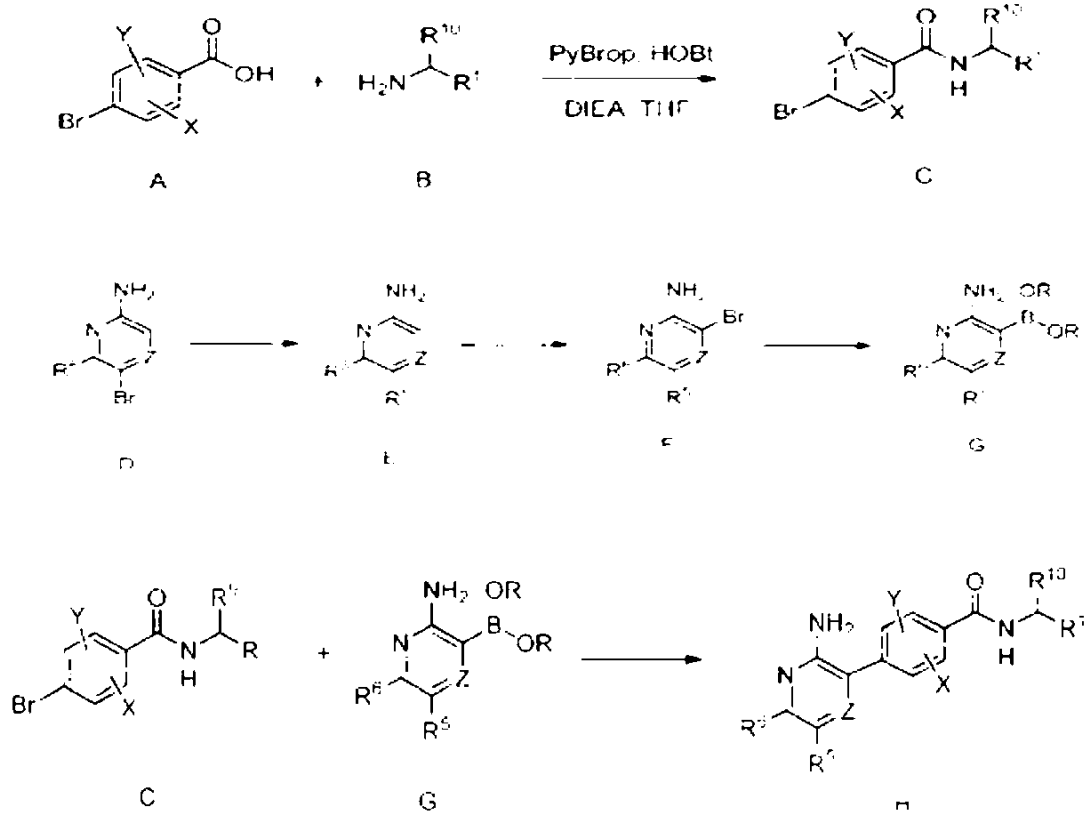
Ayrıca, mevcut buluş bileşikleri, bunların tuzları da dahil olmak üzere, bunların hidratları formunda elde edilebilir veya bunların kristalizasyonu için kullanılan diğer çözücülerini içerebilir. Mevcut buluşa ait bileşikler, doğal olarak veya tasarlanarak farmasötik olarak kabul edilebilir çözücülerle (su dahil) solvatlar oluşturabilir, bu nedenle buluşun hem solvatlanmış hem de solvatlanmamış formları içermesi amaçlanmıştır. "Solvat" terimi, bu buluşun bir bileşiğinin (bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları dahil olmak üzere) bir veya daha fazla çözücü molekülü ile bir moleküler kompleksi anlamına gelir. Bu gibi çözücü molekülleri, örneğin su, etanol ve benzerleri gibi alışılmış, alıcı için zararsız olduğu bilinen farmasötik teknikte yaygın olarak kullanılanlardır. "Hidrat" terimi, çözücü molekülünün su olduğu kompleksi belirtir.

Mevcut buluşun tuzları, hidratları ve solvatları içeren bileşikleri, doğal olarak veya tasarlanarak polimorfları oluşturabilir.

Formül (I)'e ait bileşikler, Şemalara ve burada sağlanan örneklere göre hazırlanabilir. Bazı örneklerde Şemalar, L'nin metilen veya süstitüe edilmiş bir alkilen grubu olduğu bileşiklerin hazırlanmasını gösterir, ancak L'nin bir bağ olduğu veya Formül (I) ile kapsanan başka seçenekler olduğu durumda benzamidleri hazırlamak için uygun yöntemler, gerekli benzamid ara maddelerinin yapılması için bilinen birçok yöntem ışığında teknikte uzman kişi tarafından kolayca anlaşılacaktır, bu nedenle bu yöntemler, L'nin diğer düzenlemeleri ile bileşiklerin hazırlanmasına eşit şekilde uygulanabilir.



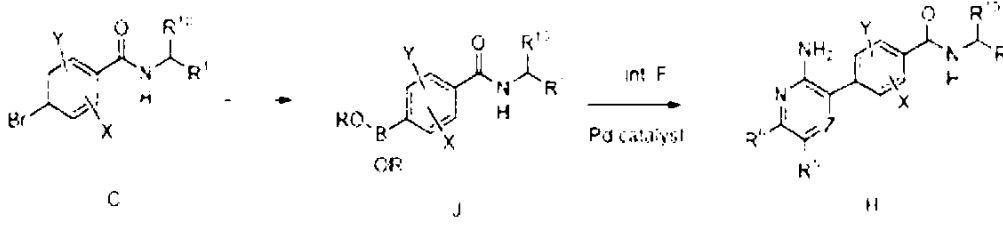
Şema A.



A ve B öncülleri, ara madde C'yi temin etmek üzere bilinen peptit bağı oluşturma koşulları kullanılarak birleştirilebilir. Ara madde C, Formül (I) bileşikleri olan H 5 formülünün bileşiklerini oluşturmak için iyi bilinen paladyum destekli koşullar altında ara madde G gibi bir heteroaril boronik asit ile birleştirilebilir. Bileşik C ile bağlanması için gerekli aminopiridin / pirazin bileşikleri (G), bromopiridin / pirazinlerden, paladyum kimyası kullanılarak arzu edilen bir R<sup>5</sup> grubunun getirilmesi (yukarıdaki ara madde E'ye 10 bakınız) daha sonra amino grubuna bitişik bromlama ve boronik asit veya estere (G) dönüştürme ile hazırlanabilir. Şema C, R<sup>5</sup>'in bir tetrahidropiran olduğu formül G'ye sahip olan bir bileşiğe bir olefinin hidrojenasyonunun gelmesi de dahil olmak üzere, bu sekansın uygulanmasını göstermektedir.

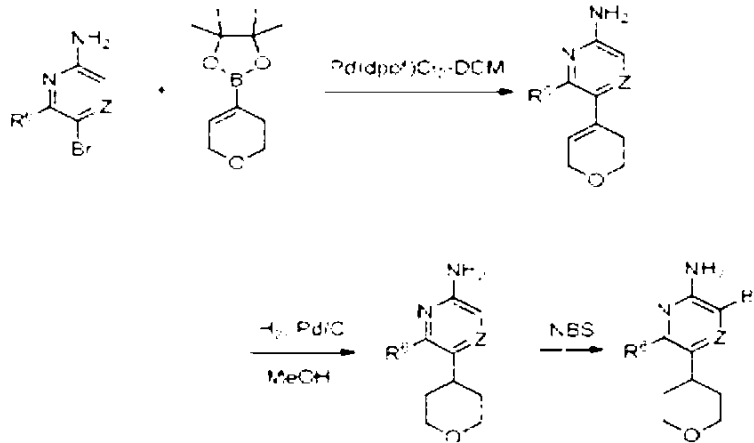
Alternatif olarak, Şema B'de gösterildiği gibi, bileşik C bir arilboronik asit veya estere 15 dönüştürülebilir ve buluşun bileşiklerinin sağlanması için yine bilinen paladyum katalizli birleştirme koşulları kullanılarak heteroaril bromür F'ye birleştirilebilir.

Şema B.



- Ara madde F, burada bilinen yöntemler ve burada açıklanan yöntemler ile hazırlanabilir. Çok sayıda Formül F bileşiği, Şema C'de gösterildiği gibi, bilinen amino-bromo-piridinler ve-pirazinlerden sentezlenebilir. Çeşitli aril, heteroaril ve vinil boronik asit esterleri istenen R<sup>5</sup> grubunu getirmek için bromopiridin veya bromo pirazine, teknikte bilindiği gibi paladyum katalizörleri kullanılarak bağlanabilir. Bu yöntem, Formül (I)'de R<sup>5</sup> olarak aril ya da heteroaril gruplarını eklemek için özellikle yararlıdır. İlk birleştirme ürününün R<sup>5</sup> konumuna kısmen doymamış bir grup getirdiği durumlarda Şema C'de gösterildiği gibi, R<sup>5</sup> gibi doymuş bir gruba (örneğin heterosiklikil veya sikloalkil) sahip bileşikler sağlamak üzere doymamışlık geleneksel yöntemler ile azaltılabilir. Bu seçenek Şema C'de gösterilmektedir, burada R<sup>5</sup> olarak 4-tetrahidropiran ile sahip olan bir bileşiğin hazırlanması gösterilir.

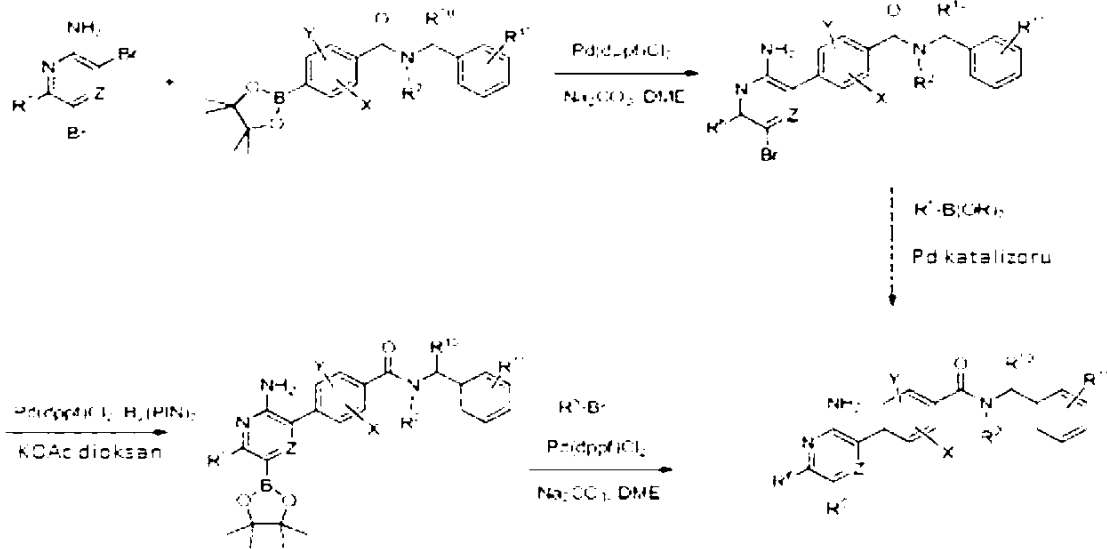
Şema C.



- Şema D, Formül (I)'de R<sup>5</sup>'e tekabül eden grubun, piridin veya pirimidinin benzamid kısmına kenetlenmesinden sonra bağlandığı başka bir sentez yolunu göstermektedir. Yöntem geniş bir aralıktaki aril, heteroaril ya da vinilik (doymamış) R<sup>5</sup> grupların dahil edilmesine izin verir ve burada açıklandığı üzere, bir vinilik R<sup>5</sup> grubu, bir doymuş R<sup>5</sup>

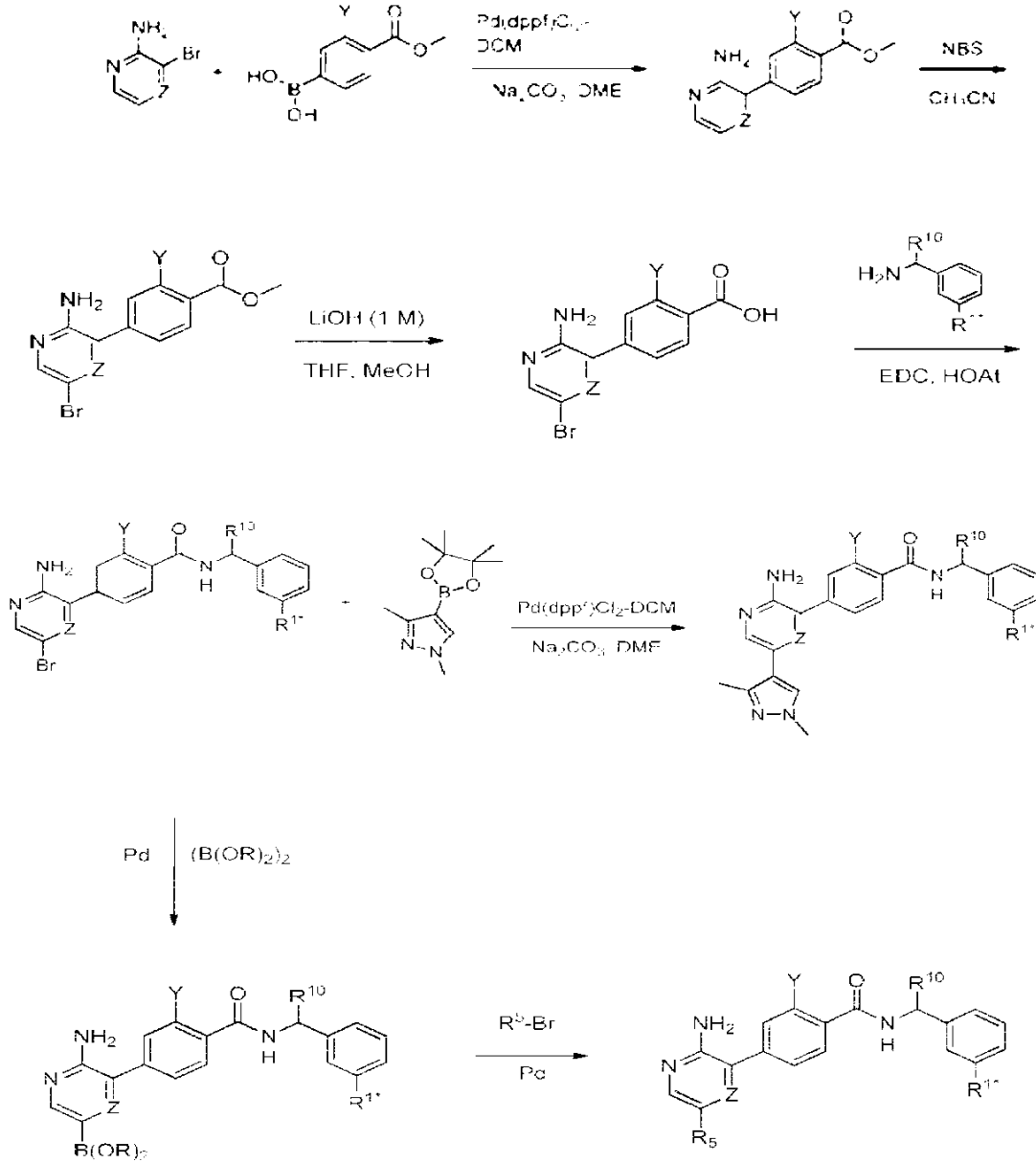
grubu sağlamak için, birleştirme reaksiyonundan sonra azaltılabilir. Yine, rota L = isteğe bağlı olarak süstitüe edilen alkilene ve R<sup>1</sup> = isteğe bağlı olarak süstitüe edilen fenile karşılık gelen amid azot üzerine bir benzilik grup ile tasvir edilmektedir, fakat amid ara-maddelerinin yapılması için yaygın olarak ulaşılabilen başlangıç malzemeleri ve yöntemlere bağlı olarak, bu diğer L ve R<sup>1</sup> gruplarına sahip bileşiklerin sentezi için eşit ölçüde geçerlidir. Heteroaril grubu benzamid fenil halkasına bağlandıktan sonra, R<sup>5</sup> paladyum kenetlenmesi ile bağlanabilir, burada boronik asit / ester R<sup>5</sup> veya aminopiridin / amino pirazin halkası üzerinde olabilir. Bu şemada R<sup>1</sup> \* Formül (I)'de R<sup>1</sup> üzerindeki süstitüentlere karşılık gelecek şekilde seçilen fenil grubu üzerindeki isteğe bağlı süstitüentleri temsil eder.

Şema D.



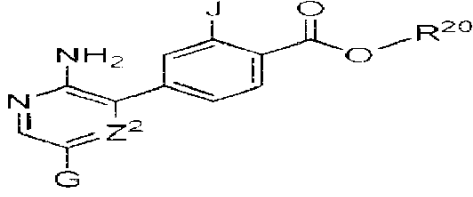
Şema E, bir 3-bromo-2-aminopiridin veya karşılık gelen bir pirazin ve bir boronik asit veya ester ile süstitüe edilmiş bir benzoat esterden başlayarak Formül (I) bileşiklerinin yapılması için bir yöntemi gösterir. Bir biaril grubu oluşturmak için birleştirildikten sonra, aminopiridin hafif koşullar altında kolayca bromlanabilir ve istenen amid grubu hazırlanabilir. R<sup>5</sup>, piridin halkasından Br'un paladyum katalizli değiştirilmesi yoluyla eklenebilir. Yine burada, borik asit esteri, aminopiridin halkasında veya aril, heteroaril veya vinilik R<sup>5</sup> grubu üzerinde olabilir.

Şema E.



- 5 Açıklama ayrıca, herhangi bir aşamasında elde edilebilen bir ara maddenin başlangıç malzemesi olarak kullanıldığı ve geri kalan aşamaların gerçekleştirildiği veya başlangıç malzemelerinin reaksiyon koşullarında in situ oluşturulduğu veya reaksiyon bileşenlerinin bunların tuzları veya optik olarak saf malzeme formunda kullanıldığı mevcut işlemlerin herhangi bir varyantını da kapsar. Buluşa ait bileşikler ve ara maddeler, teknikte uzman kişilerce bilinen yöntemlere göre dönüştürülebilirler.

Açıklama, Formül (II)'ye ait bileşikler dahil olmak üzere Formül (I) bileşiklerinin sentezi için yararlı ara maddeler sağlar:



(II)

burada  $Z^2$  CH veya N'dir;

G Br veya  $-B(OR^{21})_2$ 'dir;

- 5 burada her bir  $R^{21}$  H veya  $C_{1-4}$  alkildir veya iki  $R^{21}$  bağlandıkları  $-O-B-O-$  bağı ile birlikte alındıklarında bir siklik borat esteri oluştururlar;

J H, F, Cl veya Me'dir ve

$R^{20}$  H veya  $C_{1-6}$ -alkildir.

Bazı düzenlemelerde, J avantajlı olarak florodur (F) ve diğer düzenlemelerde J Cl'dir.

- 10 Bazı düzenlemelerde G 4,4,5,5-tetrametil-1, 3,2-dioksaborolan-2-il veya 1,3,2-dioksaborolan-2-il gibi bir siklik borat ester grubudur.

- Başka bir yönüyle bu buluş, bu buluşun bir bileşimini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı veya ekspiyantı içeren bir farmasötik bileşim sağlar. Farmasötik bileşim oral uygulama, parenteral uygulama ve rektal uygulama ve benzeri gibi özel uygulama yolları için formüle edilebilir. Ek olarak, bu buluşun farmasötik bileşimleri (sınırlama olmaksızın kapsüller, tabletler, haplar, granüller, tozlar veya süpozituarları içeren) katı bir biçimde veya (sınırlama olmaksızın çözeltiler, süspansiyonlar veya emülsiyonları içeren) sıvı bir formda hazırlanabilir. Haplar veya tabletler, teknikte bilinen yöntemlere göre film kaplı veya enterik kaplı olabilir. Farmasötik bileşimler sterilizasyon gibi geleneksel farmasötik işlemlere tabi tutulabilir ve / veya geleneksel inert seyrelticiler, kaydırıcı ajanlar veya tamponlama ajanları ve ayrıca koruyucu maddeler, stabilizanlar, ıslatıcı maddeler, emülsiyonlaştırıcılar ve tamponlar gibi yardımcı maddeler içerebilir.

- 25 Tipik olarak, buluşun bileşiklerini içeren farmasötik bileşimler, aşağıdaki yardımcı maddelerden bir veya daha fazlası ile birlikte bir aktif bileşen olarak bir Formül (I) bileşiği içeren tabletler veya jelatin kapsüllerdir:

a) seyrelticiler, örneğin laktoz, dekstroz, sükroz, mannitol, sorbitol, selüloz ve / veya glisin;

b) kaydırıcılar, örneğin silika, talk, stearik asit, magnezyum veya kalsiyum tuzu ve / veya polietilenglikol; aynı zamanda tabletler için

c) bağlayıcılar, örneğin magnezyum alüminyum silikat, nişasta macunu, jelatin, kitre, metilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz ve / veya polivinilpirrolidon; arzu edildiği

5 takdirde

d) dağıtıcılar, örneğin nişastalar, agar, alginik asit veya bunun sodyum tuzu veya efervesan karışımları; ve / veya

e) adsorbanlar, renklendiriciler, aroma vericiler ve tatlandırıcılar.

10 Kapsülleme için uygun kapsüllerin ve Formül l'in bileşiğinin, oral dozaj formları oluşturmak için formüle edilmesine yönelik uygun ekspiyanların seçimi, sıradan beceri seviyesinde yer almaktadır. Tabletler, teknikte bilinen yöntemler kullanılarak film kaplı veya enterik kaplanmış olabilir.

15 Oral uygulama için uygun bileşimler tabletler, pastiller, sulu veya yağlı süspansiyonlar, dağılıbilir tozlar veya granüller, emülsiyon, sert veya yumuşak kapsüller veya şuruplar veya iksirler formunda buluşun bir bileşiğinin etkili bir miktarını içerir. Oral kullanıma yönelik bileşimler, farmasötik bileşimlerin üretimi için ilgili alanda bilinen herhangi bir yönteme göre hazırlanabilir ve bu tip bileşimler farmasötik olarak mükemmel, yenebilir preparatlar sağlamak amacıyla tatlandırıcı maddeler, aroma verici ajanlar, renklendirici ajanlar ve koruyucu ajanlardan meydana gelen gruptan seçilen bir veya daha fazla

20 ajan içerebilir. Tabletler etken maddeyi, yukarıda listelenenler de dahil olmak üzere tablet üretimi için uygun toksik olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyan ile karışım halinde içerebilir. Bu ekspiyanlar örneğin kalsiyum karbonat, sodyum karbonat, laktoz, kalsiyum fosfat, sodyum fosfat gibi inert seyrelticiler; örneğin mısır nişastası veya aljinik asit gibi granülleştirici ve dağıtıcı ajanlar; örneğin nişasta, jelatin

25 veya akasya gibi bağlayıcı ajanlar ve örneğin magnezyum stearat, stearik asit veya talk gibi kaydırıcı ajanlar olabilir. Tabletler kaplanmamıştır veya gastrointestinal sistemde dağılmayı ve emilimi geciktirmek ve böylece daha uzun bir süre boyunca sürekli bir etki sağlamak için mikrokapsülleme gibi bilinen tekniklerle kaplanırlar. Örneğin gliseril monostearat veya gliseril distearat gibi salım süresini geciktirici bir

30 materyal kullanılabilir. Oral kullanıma yönelik formülasyonlar sert jelatin kapsüller halinde sunulabilir, burada etken madde örneğin kalsiyum fosfat veya kaolin gibi bir inert katı seyreltici ile karıştırılır veya yumuşak jelatin kapsüller şeklinde sunulabilir,

burada bir çözelti, emülsiyon veya dispersiyonu yumuşak kapsül içinde meydana getirmek için etken madde su veya bir yağ ortamı, örneğin yerfıstığı yağı, sıvı parafin veya zeytinyağı ile karıştırılır.

5 Bazı enjekte edilebilir bileşimler sulu izotonik çözeltiler veya süspansiyonlardır ve fitiller yağ emülsiyonları veya süspansiyonlarından avantajlı olarak hazırlanır. Bahsedilen bileşimler sterilize edilebilir ve / veya koruyucu, stabilize edici, ıslatıcı veya emülsifiye edici ajanlar, çözelti arttırıcılar, ozmotik basıncı ve / veya tamponları düzenlemek için kullanılan tuzlar gibi yardımcı maddeleri içerebilirler. Ayrıca, başka terapötik olarak değerli maddeler de içerebilirler. Bahsedilen bileşimler, sırasıyla geleneksel karıştırma, 10 granül haline getirme ya da kaplama yöntemlerine göre hazırlanır ve etken maddeyi yaklaşık % 0,1-75 ya da yaklaşık % 1-50'lik bir miktarda içerirler.

Transdermal uygulama için uygun bileşimler, uygun bir taşıyıcı ile buluşun bir bileşiğinin etkili bir miktarını içerir. Transdermal uygulama için uygun taşıyıcılar, konakçının cildinden geçişine yardımcı olmak için emilebilir farmakolojik olarak kabul 15 edilebilir çözücülerini içerir. Örneğin transdermal cihazlar, bir destek elemanı, isteğe bağlı olarak taşıyıcılar içeren bileşiği içeren bir rezervuar, isteğe bağlı olarak konakçının cildine bileşiği uzun bir süre boyunca kontrollü ve önceden belirlenmiş bir hızda sunmak için bir hız kontrol edici bariyer içeren bir bandaj ve cihazı cilde sabitlemek için araçlar formundadır.

20 Örneğin cilde ve gözlere topikal uygulama için uygun bileşimler arasında, sulu çözeltiler, süspansiyonlar, merhemler, kremler, jeller veya püskürtülebilir formülasyonlar, örn. aerosol veya benzerleri ile uygulama için, bulunur. Bu tür topikal iletim sistemleri, özellikle cilt kanserinin tedavisinde dermal uygulama için, örneğin güneş kremleri, losyonlar, spreylere ve benzerlerinde profilaktik kullanım için özellikle 25 uygun olacaktır. Bu nedenle bunlar, kozmetikte, teknolojiye iyi bilinen formülasyonlar dahil olmak üzere, topikal olarak kullanım için özellikle uygundur. Bunlar çözücüler, stabilizanlar, tonisite arttırıcı ajanlar, tamponlar ve koruyucu maddeleri içerebilir.

Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle, bir lokal uygulama, bir inhalasyon ya da burun içi bir uygulama ile ilgili olabilir. Bunlar, bir kuru toz inhalerden veya uygun bir itici gaz 30 kullanılarak veya kullanılmadan basınçlı kap, pompa, spreylere, atomizer veya nebulizatör gibi bir aerosol spreylere sunumundan bir kuru toz (tek başına, bir karışım olarak, örneğin

laktoz ile kuru bir karışım veya örneğin fosfolipitler ile bir karışık bileşen partikülü) halinde uygun bir şekilde verilebilirler.

Mevcut buluş ayrıca aktif bileşen olarak mevcut buluşun bileşiklerini içeren susuz farmasötik bileşimler ve dozaj formları sağlar, burada bileşimin uygulamadan önce suya maruz kalmasını en aza indirmek tercih edilir. Buluşa ait susuz farmasötik bileşimler ve dozaj formları, susuz veya düşük nem içeren bileşenler ve düşük nem veya düşük nem koşulları kullanılarak hazırlanabilir. Susuz bir farmasötik bileşim, susuz doğasını koruyacak şekilde hazırlanabilir ve depolanabilir. Buna göre susuz bileşimler, suya maruz kalmayı önleyecek şekilde bilinen malzemeler kullanılarak uygun formülasyon kitlerine dahil edilebilecekleri şekilde ambalajlanır. Uygun ambalajlama örnekleri arasında sınırlayıcı olmamak koşuluyla hermetik olarak kapatılmış folyolar, plastikler, birim doz kapları (ör. vialler), kabarcıklı paketler ve şerit paketleri bulunur.

Buluş ayrıca bir aktif bileşen olarak mevcut buluşun bileşiğinin bozunacağı oranı azaltan bir veya daha fazla ajan içeren farmasötik bileşimler ve dozaj formları sağlar. Burada "stabilizanlar" olarak anılan bu maddeler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, askorbik asit, pH tamponları veya tuz tamponları, vb. gibi antioksidanları içerir.

Formül I'in serbest formda veya tuz formundaki bileşikleri, değerli farmakolojik özellikler sergiler, örneğin aşağıdaki bölümlerde sağlanan test verileriyle gösterildiği gibi, ERK1 ve / veya ERK2'nin aktivitesini modüle eder veya inhibe ederler ve bu nedenle tarif edildiği gibi tedavi için endikedirler veya örneğin bir biyokimyasal yolağın (MAPK) inhibisyonunun veya EKR1 / 2 inhibisyonunun etkilerinin daha iyi anlaşılması için araç bileşikleri olarak araştırma kimyasalları olarak kullanım içindirler.

Bu nedenle, başka bir uygulama olarak, bu buluş tedavide kullanılmak üzere, burada tarif edildiği gibi bir formül (I) bileşiği veya Formül (I) kapsamındaki düzenlemelerden herhangi birini sağlar. Başka bir düzenlemede tedavi, ERK1 ve / veya ERK2'nin inhibisyonu ile tedavi edilebilen bir hastalık içindir. Başka bir düzenlemede, buluşun bileşikleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere burada belirtilen kanserlerin tedavi edilmesi için yararlıdır.

Başka bir açıklamada, ERK1 ve / veya ERK2'nin inhibisyonu ile tedavi edilebilen bir hastalığı tedavi etmek için bir yöntem, burada tarif edildiği gibi formül (I) veya (IA)'ya ait bir bileşiğin veya buluşun herhangi bir düzenlemesinin terapötik olarak etkili bir



miktarının uygulanmasını içerir. Hastalık, yukarıda belirtilen uygun rahatsızlıklardan seçilebilir. Yöntem tipik olarak burada tarif edildiği gibi bir bileşiğin etkili bir miktarının veya böyle bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya bu bileşiği içeren bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içerir. Bileşik, burada açıklananlar gibi herhangi bir uygun yöntemle uygulanabilir ve uygulama, tedavi eden bir doktor tarafından seçilen aralıklarla tekrarlanabilir. Dolayısıyla buluş, yukarıda zikredilenler dahil olmak üzere, aşırı veya istenmeyen ERK1 / 2 aktivitesinin aracılık ettiği veya bunlarla ilişkili bir durumu tedavi etmek için kullanılmak üzere burada tarif edildiği gibi bir Formül I ve IA bileşiği veya bunun herhangi bir alt türünü sağlar.

10 Formül (I)'in bir bileşiği veya burada tarif edilen bu gibi bileşiklerin herhangi bir düzenlemesi, bir ilacın üretimi için kullanılabilir. İlaç, ERK1 ve / veya ERK2'nin inhibe edilmesiyle tedavi edilebilen bir hastalığın tedavisi için olabilir. Hastalık, örneğin uygun bir şekilde yukarıda belirtilen listeden seçilen bir kanser gibi bir kanser olabilir.

15 Bazı düzenlemelerde, bileşikler bir veya daha fazla yardımcı terapötik ajan ile kombinasyon halinde kullanılır. Uygun yardımcı terapötik ajanlar arasında antikanser ajanları, analjezikler, anti-enflamatuar ajanlar ve benzerleri bulunur. Bazı düzenlemelerde bileşimler, bir B-RAF inhibitörü veya bir C-Raf inhibitörü gibi RAF yolağı üzerinde etki eden bir yardımcı terapötik ajan içerir.

20 Bir varyasyonda, açıklama en az biri bir formül (I) bileşiği ihtiva eden iki veya daha fazla ayrı farmasötik bileşim içeren bir kit sağlar. Bir düzenlemede, kit, bir kap, bölünmüş şişe veya bölünmüş folyo paketi gibi bahsedilen bileşimleri ayrı ayrı tutmak için araçlar içerir. Bu tür bir kitin bir örneği tipik haliyle, tabletlerin, kapsüllerin ve benzerlerinin paketlenmesi için kullanılan bir blister ambalajdır.

25 Kit, farklı dozaj formlarının, örneğin oral ve parenteral, ayrı bileşimlerin farklı dozaj aralıklarında uygulanması için veya ayrı bileşimlerin birbirine karşı titre edilmesi için kullanılabilir. Şartlara uygun olması için, kit tipik olarak uygulama talimatları içerir.

Buluşun kombinasyon terapilerinde, buluşun bileşiği ve diğer terapötik yardımcı madde aynı veya farklı üreticiler tarafından üretilebilir ve / veya formüle edilebilir. Ayrıca, buluşun bileşiği ve diğer terapötik, birlikte bir kombinasyon terapisinde buluşturulabilir:

30 (i) kombinasyon ürününün hekimlere verilmesinden önce (örneğin buluşun bileşiğini ve diğer terapötik ajanı içeren bir kit durumunda); (ii) doktorun kendisinin (veya doktorun

rehberliğinde) uygulamadan kısa bir süre önce; (iii) hastanın kendisinde, örneğin buluşun bileşiminin ve diğer terapötik ajanın sırayla uygulanması sırasında.

Buluş ayrıca, ERK1 ve / veya ERK2'nin aracılık ettiği bir hastalığın veya rahatsızlığın tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanılmak üzere formül (I)'e ait bir bileşiği sağlar, burada formül (I)'e ait bileşik, başka bir terapötik ajan ile uygulama için hazırlanır. Buluş ayrıca, ERK1 ve / veya ERK2'nin aracılık ettiği bir hastalık veya rahatsızlığın tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanılmak üzere bir başka terapötik yardımcı madde de sağlar; burada diğer terapötik yardımcı madde, formül (I)'in bir bileşiği ile birlikte uygulama için hazırlanır. Buluş ayrıca, ERK1 ve / veya ERK2'nin aracılık ettiği bir hastalığın veya rahatsızlığın tedavi edilmesine yönelik bir usulde kullanılmak üzere formül (I)'e ait bir bileşiği sağlar, burada formül (I)'e ait bileşik başka bir terapötik yardımcı madde ile uygulanır. Buluş ayrıca, ERK1 ve / veya ERK2'nin aracılık ettiği bir hastalık veya rahatsızlığın tedavi edilmesine yönelik bir usulde kullanılmak üzere başka bir yardımcı terapötik ajan da sağlar, burada diğer terapötik yardımcı madde, formül (I)'in bir bileşiği ile uygulanır.

Buluş ayrıca, ERK1 ve / veya ERK2'nin aracılık ettiği bir hastalık veya rahatsızlığın tedavisinde kullanım için bir formül (I) bileşiği sağlar, burada hasta bir veya daha sonra (örneğin 24 saat içinde) başka bir terapötik ajan ile tedavi edilir. Buluş ayrıca ERK1 ve / veya ERK2'nin aracılık ettiği bir hastalığın veya rahatsızlığın tedavisinde kullanım için bir yardımcı terapötik ajan sağlar; burada hasta daha önce (örneğin 24 saat içinde) bir formül (I) bileşiği ile tedavi edilmiştir.

Bir düzenlemede, diğer terapötik ajan (yardımcı terapötik ajan veya sadece yardımcı ajan), bir kanseri tedavi etmek için yararlı bir bileşiktir ve tipik olarak, en az bir tipteki kanseri tedavi etmek için onaylanmış bir FDA onaylı ilaçtır. Uygun yardımcı terapötik maddeler arasında erlotinib, bortezomib, fulvestrant, sunitib imatinib mesilat, letrozol, finasunat, oksaliplatin, karboplatin ve sisplatin, finasunat, fluorourasil, rapamisin, lökovorin, lapatinib, lonafamib, sorafenib, gefitinib, kapmtotesin, topotekan, bryostatin, adezelesin, antrasiklin, karzelesin, bizelesin, dolastatin, auristatinler, duokarmisin, eleuterobin, paklitaksel veya dozetaksel, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon veya prednizolon gibi taksoller, mekloreタミン, klorambusil ve ifosfamid gibi diğer alkilleiyici ajanlar, azatiyoprin veya merkaptopurin gibi antimetabolitler, diğer mikrotübül inhibitörleri (vinkristin, vinblastin, vinorelbin ve vindesin gibi vinka alkaloidleri, bunların yanı sıra taksanlar), podofillotoksinler (etoposid, teniposid,

etoposid fosfat ve epipodofillotoksinler), topoizomeraz inhibitörleri, aktinomisin, daunorubisin, valrubisin, idarubisin, edrecolomab, epirubisin, bleomisin, plicamisin, mitomisin gibi diğer sitotoksinler ve bunların yanı sıra diğer antikanser antikoru (setuksimab, bevacizumab, ibritumomab, abagovomab, adekatumumab, afutuzumab, 5 alacizumab, alemtuzumab, anatumomab, apolizumab, bavituksimab, belimumab, bivatuzumab mertansin, blinatumomab, brentuksimab vedotin, cantuzumab mertansin, katyonazomab, setuksimab, citatuzumab bogatox, cixutumumab, clivatuzumab tetraksetan, conatumumab, dacetuzumab, daklizumab, detumomab, ecromeksimab, edrekolomab, elotuzumab, epratuzumab, ertumaksomab, etaracizumab, 10 farletuzumab, figitumumab, fresolimumab, galiksimab, gembatumumab vedotin, gemtuzumab, ibritumomab tiuksetan, ozogamisin inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, leksatumumab, lintuzumab, lucatumumab, lumilisimab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, mitumomab, nacolomab tafenatox, naptumomab estafenatox, necitumumab, nimotuzumab, ofatumumab, 15 olaratumab, oportuzumab monatox, oregovomab, panitumumab, pentumomab, pertuzumab pintumomab, primumab, ramucirumab, rilot umumab, robatumumab, rituksimab, sibrotuzumab, tacatuzumab tetraksetan, taplitumomab paptoks, tenatumomab, ticilimumab, tigatuzumab, tositumomab veya <sup>131</sup>I-tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tuocotuzumab celmoleukin, veltuzumab, visilizumab, 20 volocixumab, zalutumumab, zanolimumab, IGN-101, MDX-010, ABX-EGR, EMD72000, ior-t1, MDX-220, MRA, H-11 scFv, huJ591, TriGem, TriAb, R3, MT-201, G-250, ACA-125, Onyvax-105, CD -960, Cea-Vac, BrevaRex AR54, IMC-1C11, GlioMab-H, ING-1, anti-LCG MAb, MT-103, KSB-303, Therex, KW2871, anti-HMI.24, Anti-PTHrP, 2C4 antikoru, SGN-30, TRAIL-RI MAb, Prostat Kanseri antikoru, H22xKi- 25 r, ABX-Mai, Imuteran, Monopharm-C) ve yukarıdaki ajanlardan herhangi birini içeren antikoru-ilaç konjugatları (özellikle auristatinler MMAE ve MMAF, DM-1 gibi maytansinoidler, kalicheamisinler veya çeşitli sitotoksinler gibi) bulunur. Aksi belirtilmediği sürece, tercih edilen yardımcı terapötikler arasında, vemurafinib, debrafinib, LGX818, trametinib, MEK162, LEE011, PD-0332991, pankbinostat, 30 verostat, romostatin, setuksimab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, panitumumab, vandetanib, INC280, everolimus, simolimus, BMK120, BYL719 ve CLR457 bulunur.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimi ya da kombinasyonu, yaklaşık 50-70 kg'lık bir denek için 1-2000 mg'lık aktif bileşen(ler) birim dozajında ya da yaklaşık 1-500 mg ya

da yaklaşık 1-250 mg ya da yaklaşık 1-250 mg ya da yaklaşık 1-150 mg veya yaklaşık 0,5-100 mg veya yaklaşık 1-50 mg'lık aktif bileşen dozajında olabilir. Bir bileşiğin, farmasötik bileşimin veya bunların kombinasyonlarının terapötik olarak etkili dozu, deneğin türüne, vücut ağırlığına, yaşa ve bireysel duruma, tedavi edilen bozukluğa veya hastalığa ve şiddetine bağlıdır. Sıradan uzmanlığa sahip bir hekim, klinisyen veya veteriner, hastalık veya hastalığın ilerlemesini önlemek, tedavi etmek veya engellemek için gerekli olan aktif bileşenlerin her birinin etkin miktarını kolaylıkla belirleyebilir.

Yukarıda belirtilen dozaj özellikleri, avantajlı olarak memeliler, örneğin fareler, sıçanlar, köpekler, maymunlar veya izole organlar, dokular ve bunların preparasyonları kullanılarak in vitro ve in vivo testlerde gösterilebilir. Bu buluşun bileşikleri in vitro olarak çözeltiler, mesela sulu çözeltiler formunda ve in vivo olarak enteral, parenteral olarak, avantajlı olarak intravenöz olarak, örneğin bir süspansiyon veya sulu çözelti halinde uygulanabilir. In vitro dozaj yaklaşık 10<sup>-3</sup> molar ve 10<sup>-9</sup> molar konsantrasyon arasında değişebilir. In vivo olarak terapötik olarak etkili bir miktar, uygulama yoluna bağlı olarak yaklaşık 0,1-500 mg / kg arasında veya yaklaşık 1-100 mg / kg arasında değişebilir.

Mevcut buluşun bileşiği, aynı zamanda burada yardımcı ajan(lar) olarak da anılan, bir veya daha fazla yardımcı terapötik madde ile eş zamanlı olarak veya ondan önce veya sonra uygulanabilir. Mevcut buluşun bileşiği, aynı veya farklı uygulama yolu ile ayrı ayrı veya yardımcı madde(ler)le birlikte aynı farmasötik bileşim içinde uygulanabilir.

Bir düzenlemede, buluş terapide eş zamanlı, ayrı ayrı veya ardışık kullanım için bir kombine preparat olarak bir formül (I) bileşiği ve en az bir başka terapötik yardımcı maddeyi içeren bir ürün sağlar. Bir düzenlemede tedavi, kanser gibi ERK1 ve / veya ERK2'nin aracılık ettiği bir hastalık veya rahatsızlığın tedavisidir. Kombine bir preparat olarak sağlanan ürünler, formül (I)'e ait bileşiği ve diğer terapötik yardımcı ajan(lar)ı aynı farmasötik bileşim içinde veya formül (I)' in bileşiğini ve diğer terapötik yardımcı ajan(lar)ı ayrı bir formda, örneğin bir kit formunda içeren bir bileşimi ihtiva ederler.

Bir uygulamada buluş, Formül I'e ait bir bileşiği ve diğer bir terapötik yardımcı ajan(lar)ı içeren farmasötik bir bileşimi içerir. İsteğe bağlı olarak, farmasötik bileşim yukarıda tarif edildiği gibi farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içerebilir.

Bir varyasyonda, açıklama en az biri bir formül (I) bileşiği ihtiva eden iki veya daha fazla ayrı farmasötik bileşim içeren bir kit sağlar. Bir varyasyonda, kit bir kap, bölünmüş şişe veya bölünmüş folyo paketi gibi bahsedilen bileşimleri ayrı ayrı tutmak için araçlar

içerir. Bu tür bir kitin bir örneği tipik haliyle, tabletlerin, kapsüllerin ve benzerlerinin paketlenmesi için kullanılan bir blister ambalajdır.

Kit, farklı dozaj formlarının, örneğin oral ve parenteral, ayrı bileşimlerin farklı dozaj aralıklarında uygulanması için veya ayrı bileşimlerin birbirine karşı titre edilmesi için kullanılabilir. Şartlara uygun olması için, kit tipik olarak uygulama talimatları içerir.

Buluşun kombinasyon terapilerinde, buluşun bileşiği ve diğer terapötik yardımcı madde aynı veya farklı üreticiler tarafından üretilebilir ve / veya formüle edilebilir. Ayrıca, buluşun bileşiği ve diğer terapötik, birlikte bir kombinasyon terapisinde buluşturulabilir: (i) kombinasyon ürününün hekimlere verilmesinden önce (örneğin buluşun bileşiğini ve diğer terapötik ajanı içeren bir kit durumunda); (ii) doktorun kendisinin (veya doktorun rehberliğinde) uygulamadan kısa bir süre önce; (iii) hastanın kendisinde, örneğin buluşun bileşiğinin ve diğer terapötik ajanın sırayla uygulanması sırasında.

Buna göre, buluş, ERK1 ve / veya ERK2'nin aracılık ettiği bir hastalık veya rahatsızlığın tedavisinde kullanım için bir formül (I) bileşiği sağlar, burada ilaç başka bir terapötik ajan ile uygulama için hazırlanır. Buluş ayrıca bir hastalık veya rahatsızlığın tedavisinde kullanım için bir başka terapötik yardımcı madde de sağlar, burada ilaç bir formül (I) bileşiği ile uygulanır. Buluşa ait bileşikler ile kullanım için uygun yardımcı ajanlar, tipik olarak tedavi koşullarına göre seçilir. Örneğin melanom tedavisinde, yardımcı terapötik ajan Aldesleukin, Dabrafenib, Dacarbazine, DTIC-Dome (Dacarbazine), Intron A (Rekombinant İnterferon Alfa-2b), Ipilimumab, Mekinist (Trametinib), Peginterferon Alfa-2b, PEG-Intron (Peginterferon Alfa-2b), Proleukin (Aldesleukin), Rekombinant İnterferon Alfa-2b, Sylatron (Peginterferon Alfa-2b), Tafinlar (Dabrafenib), Trametinib, Vemurafenib, Yervoy (Ipilimumab) ve Zelboraf (Vemurafenib) arasından seçilebilir. Yumurtalık kanserinin tedavisi için yardımcı terapötik ajan Adriamycin PFS (Doksorubisin hidroklorür), Adriamycin RDF (Doksorubisin hidroklorür), Karboplatin, Clafen (Siklofosfamid), Sisplatin, Siklofosfamid, Sitoksan (Siklofosfamid), Doksorubisin Hidroklorür, Dox -SL (Doksorubisin hidroklorür lipozom), DOXIL (Doksorubisin hidroklorür lipozom), Doksorubisin hidroklorür lipozom, Evacet (Doksorubisin hidroklorür lipozom), Gemsitabin hidroklorür, Gemzar (Gemsitabin hidroklorür), Hycamtin (Topotekan hidroklorür), LipoDox (Doksorubisin hidroklorür lipozom), Neosar (Siklofosfamid), Paklitaksel, Paraplat (Karboplatin), Paraplatin (Karboplatin), Platin (Sisplatin), Platinol-AQ (Sisplatin), Taksol (Paklitaksel) ve Topotekan Hidroklorür arasından seçilebilir.

Tiroid kanserinin tedavisi için yardımcı terapötik ajan Adriamycin PFS (Doksorubisin hidroklorür), Adriamycin RDF (Doksorubisin hidroklorür), Cabozantinib-S-Malat, Caprelsa (Vandetanib), Cometriq (Cabozantinib-S-Malat), Doksorubisin hidroklorür ve Vandetanib arasından seçilebilir. Kolon kanseri tedavisi için yardımcı terapötik Aducil (Florouracil), Avastin (Bevacizumab), Bevacizumab, Camptosar (Irinotekan Hidroklorür), Kapesitabin, Setuksimab, Efudeks (Florouracil), Eloksatin (Oksaliplatin), Erbituks (Setuksimab), Floropleks (Florourasil), Florourasil, Irinotekan Hidroklorür, Lökovorin Kalsiyum, Oksaliplatin, Panitumumab, Regorafenib, Stivarga (Regorafenib), Vectibix (Panitumumab), Wellcovorin (Leucovorin Kalsiyum), Xeloda (Kapesitabin), Zaltrap (Ziv-Aflibercept) ve Ziv-aflibersept arasından seçilebilir. Akciğer kanserinin tedavisi için yardımcı terapötik Abitreksat (Metotreksat), Abraxane (Paklitaksel Albumin-stabilize Nanopartikül Formülasyonu), Afatinib Dimaleat, Alimta (Pemetrexed Disodyum), Avastin (Bevacizumab), Bevacizumab, Karboplatin, Sisplatin, Krizotinib, Erlotinib Hidroklorür, Foleks (Metotreksat), Foleks PFS (Metotreksat), Gefitinib, Gilotrif (Afatinib Dimaleat), Gemsitabin Hidroklorür, Gemzar (Gemsitabin Hidroklorür), Iressa (Gefitinib), Metotreksat, Metotreksat LPF (Metotreksat), Meksat (Metotreksat), Meksat-AQ (Metotreksat), Paklitaksel, Paklitaksel Albumin-stabilize Nanopartikül Formülasyonu, Paraplat (Karboplatin), Paraplatin (Karboplatin), Pemetrexed Disodyum, Platin (Sisplatin), Platinol-AQ (Sisplatin), Tarceva (Erlotinib Hidroklorür), Taksol (Paklitaksel) ve Xalkori (Crizotinib) arasından seçilebilir. Pankreatik kanserin tedavisi için yardımcı terapötik ajan Aducil (Florourasil), Efudeks (Florourasil), Erlotinib Hidroklorür, Floropleks (Florourasil), Florourasil, Gemsitabin Hidroklorür, Gemzar (Gemsitabin Hidroklorür), Mitomisin C, Mitozytrex (Mitomisin C), Mutamisin (Mitomisin) ve Tarceva (Erlotinib Hidroklorür) arasından seçilebilir. Serviks kanseri tedavisi için yardımcı terapötik ajan Blenoksan (Bleomisin), Bleomisin, Sisplatin, Hycamtin (Topotekan Hidroklorür), Platin (Sisplatin), Platinol-AQ (Sisplatin) ve Topotecan Hidroklor arasından seçilebilir. Baş ve boyun kanserinin tedavisi için yardımcı terapötik ajan Abitreksat (Metotreksat), Aducil (Florourasil), Blenoksan (Bleomisin), Bleomisin, Setuksimab, Sisplatin, Doksetaksel, Efudeks (Florourasil), Erbituks (Setuksimab), Floropleks (Florourasil), Florourasil, Foleks (Metotreksat), Foleks PFS (Metotreksat), Metotreksat, Metotreksat LPF (Metotreksat), Meksat (Metotreksat), Meksat-AQ (Metotreksat), Platin (Sisplatin), Platinol-AQ (Sisplatin) ve Taksoter (Doksetaksel) arasından seçilebilir. CMML dahil olmak üzere lösemi tedavisi için yardımcı terapötik ajan Bosulif (Bosutinib), Bosutinib, Clafen (Siklofosamid),

Siklofosfamid, Sitarabin, Sitosar-U (Sitarabin), Sitoksan (Siklofosfamid), Dasatinib, Gleevec (Imatinib Mesilat), Iclusig (Ponatinib Hidroklorür), Imatinib Mesilat, Neosar (Siklofosfamid), Nilotinib, Omasetaksin Mepesüksinat, Ponatinib Hidroklorür, Sprycel (Dasatinib), Synribo (Omasetaksin Mepesüksinat), Tarabin PFS (Sitarabin) ve Tassigna (Nilotinib) arasından seçilebilir.

Özel tedavi faydaları sağlayabilen özel kombinasyonlar, BRAF, MEK, CDK4 / 6, SHP-2, HDAC, EGFR, MET, mTOR, PI3K ve AKT inhibitörlerinden seçilen en az bir bileşikle birlikte buluşun bir bileşiğini içerir. Bu inhibitörlerin örnekleri arasında vemurafinib, debrafinib, LGX818, trametinib, MEK162, LEE011, PD-0332991, panobinostat, verostat, romidepsin, setuksimab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, panitumumab, vandetanib, INC280, everolimus, simolimus, BMK120, BYL719 ve CLR457 bulunur.

Aşağıdaki örnekler buluşu açıklamayı amaçlar ve üzerinde sınırlama olarak düşünülmemelidir. Sıcaklıklar santigrat derece olarak verilir. Aksi belirtilmedikçe, tüm buharlaşmalar azaltılmış basınç altında, tipik olarak yaklaşık 15 mm Hg ve 100 mm Hg (= 20-133 mbar) arasında gerçekleştirilir. Nihai ürünlerin, ara maddelerin ve başlangıç malzemelerinin yapısı, ör. mikroanaliz gibi standart analitik yöntemlerle ve spektroskopik özellikler, ör. MS, IR, NMR ile teyit edilir.

Bu buluşun bileşiklerini sentezlemek için kullanılan tüm başlangıç materyalleri, yapı blokları, reaktifler, asitler, bazlar, dehidratlama ajanları, çözücüler ve katalizörler ya ticari olarak temin edilebilir ya da teknikte uzman kişilerce bilinen organik sentez yöntemleri ile üretilebilir. (Houben-Weyl 4. Baskı 1952, METHODS OF ORGANIC SYNTHESIS, THIEME, Cilt 21). Ayrıca, mevcut buluşun bileşikleri, aşağıdaki örneklerin ışığında teknikte uzman kişilerce bilinen organik sentez yöntemleri ile üretilebilir.

Bileşikler ve / veya ara maddeler, 2695 Ayırma Modülü (Milford, MA) ile bir Waters Millennium kromatografi sistemi kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile karakterize edilmiştir. Analitik kolonlar, Alltech'ten (Deerfield, IL), ters faz Phenomenex Luna C18 -5 µ, 4.6 x 50 mm idi. Bir gradyan elüsyonu (akış 2.5 mL / dak) kullanılmış, % 5 asetonitril / % 95 su ile başlanmış ve 10 dakikalık bir süre zarfında % 100 asetonitrille ilerlemiştir. Bütün çözücüler % 0.1 trifloroasetik asit (TFA) içermektedir. Bileşikler, ya 220 ya da 254 nm'de ultraviyole ışık (UV) absorbansı ile tespit edilmiştir.

HPLC çözücüler Burdick ve Jackson (Muskegan, MI) veya Fisher Scientific'den (Pittsburgh, PA) temin edilmiştir.

Kütle spektrometrik analizi bir Waters Sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir (Waters Acquity UPLC ve bir Waters SQD kütle spektrometresi detektörü; Kolon: Phenomenex Kinetex 2.6  $\mu\text{m}$  C18, kolon boyutu 4.6 x 50 mm; kolon sıcaklığı 50  $^{\circ}\text{C}$ . gradyan: 1.5 dakika süresince % 0.1 TFA içeren suda % 2-98 asetonitril; akış oranı 1.2 mL / dak (veya Polar gradyan 1.3 dk boyunca % 1-30, NonPolar gradyan 1.3 boyunca % 55-98); Kütle Spektrometresi moleküler ağırlık tarama aralığı 150-850; veya 150-1900. Koni Gerilimi 20 V. Aksi belirtilmedikçe, tüm kütleler protonlanmış ana iyonları olarak rapor edilmiştir. Nükleer manyetik rezonans (NMR) analizi, bir Varian 400 MHz NMR (Palo Alto, CA) kullanılarak seçilmiş bileşikler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Spektral referans ya TMS ya da çözücünün bilinen kimyasal kayması olmuştur.

X-ışını Toz Kırınımı (XRPD) aşağıdaki gibi gerçekleştirilmiştir:

X-ışını toz kırınım desenleri aşağıdaki koşullar altında belirlenmiştir:
Cihaz: Bruker D8 Discovery
Işınlama: CuK1 $\alpha$ (40 kV, 40 mA)
CuK1 = 1.540598 Å
Tarama aralığı 3 $^{\circ}$ -40 $^{\circ}$ (2-teta de ğeri)
Tarama tipi: 2-teta tarama / dedektör taraması (HI-STAR dedektörü)
Çerçeve başına adım süresi 60 saniye
Adım boyutu 0.02 derece

15 Teknikte uzman kişi tarafından takdir edileceği gibi, "Şekil 3 için Tablo" dahilindeki çeşitli piklerin nispi yoğunlukları, X-ray ışınındaki kristallerin oryantasyon etkileri veya analiz edilen malzemenin saflığı veya numunenin kristallik derecesi gibi bir dizi faktöre bağlı olarak değişebilir. Pik pozisyonları, numune yüksekliğindeki varyasyonlar için de kayabilir, ancak pik pozisyonları, büyük ölçüde "Şekil 3'teki tablo"da tanımlandığı gibi



kalacaktır. Teknikte uzman kişi, farklı bir dalga boyu kullanan ölçümlerin Bragg denkleminde göre farklı kaymalara neden olacağını takdir edecektir- $n\lambda = 2d \sin \theta$ . Alternatif dalga boylarının kullanılmasıyla üretilen bu tür XRPD desenleri yine de aynı malzemenin temsilidir.

- 5 Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi / Termogravimetrik Analiz (DSC / TGA) aşağıdaki gibi gerçekleştirilmiştir:

Cihaz: TA DSC Q2000 / TGA Q5000
Sıcaklık Aralığı: oda sıcaklığı ila 300 °C
Tarama Hızı: 10% dk
Azot Akışı: 50 ml / dk

- 10 Teknikte uzman kişilerce anlaşılacağı gibi, kullanılan spesifik spektrometre ve analistin örnek hazırlama tekniğine dayalı olarak gözlenen piklerde hafif varyasyonlar beklenmektedir. Pik atamalarının her birinde ( $\pm 1$  cm<sup>-1</sup>) bir miktar hata payı vardır.

Burada kullanılan kısaltmalar, aksi belirtilmedikçe veya aşağıdaki listede tanımlanmadıkça, bu alandaki sıradan anlamlarına sahiptir:

ATP adenozin 5'-trifosfat

BINAP rasemik 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftil

- 15 BOC tersiyer bütoksikarbonil

br geniş

BSA bovin serum albümini

d dublet

dd dubletin dubletleri

- 20 DCM diklorometan

DIEA dietilisopropilamin

DME 1,4-dimetoksietan

DMF N, N-dimetilformamid

- DMSO dimetilsülfoksit
- DTT ditiyotreitöl
- EDTA etilendiamin tetraasetik asit
- ESI elektrosprey iyonizasyonu
- 5 EtOAc etil asetat
- FCC flaş kolon kromatografisi
- h saat (saatler)
- HBTU 1- [bis (dimetilamino) metilen] -1 H-benzotriazol-heksaflorofosfat (1-) 3-oksit
- HOBt 1-hidroksi-7-azabenzotriazol
- 10 HPLC yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
- IR kızılötesi spektroskopisi
- LCMS sıvı kromatografisi ve kütle spektrometrisi
- MeOH metanol
- MS kütle spektrometrisi
- 15 MW mikrodalga
- m multipllet
- mins dakika
- mL mililitre
- m/ z kütle/ yük oranı
- 20 NMR nükleer manyetik rezonans
- ppm milyon başına parça
- PyBOP benzotriazol-1-iloksietilhidrolidinofosfonyum hekzaflorofosfat
- ras rasemik
- rt oda sıcaklığı
- 25 s singlet
- t triplet

TFA trifloroasetik asit

THF tetrahidrofuran

Tris · HCl aminotris (hidroksimetil) metan hidroklorür

## ORNEKLER

- 5 Aşağıdaki örnekler, buluşun bazı düzenlemelerini ve bunların nasıl yapılacağını ve kullanılacağını göstermektedir, buluşun kapsamını sınırlandırması amaçlanmamıştır. Aşağıdaki örnekler referans amaçlı dahil edilmiştir: 3, 4, 5, 6, 10-17, 19-24, 46, 48, 49, 50-52, 54, 66, 67, 72, 75, 78, 86-93, 99-104, 109, 110-118, 124-126, 130-134, 139, 145, 147, 155, 171-173, 200-205, 207-210, 236-239, 245, 246, 285, 286, 310, 311, 10 316-321, 323, 324, 328, 333, 334, 349-352, 399, 400, 402-413, 421, 424, 427, 430, 431 & 439.

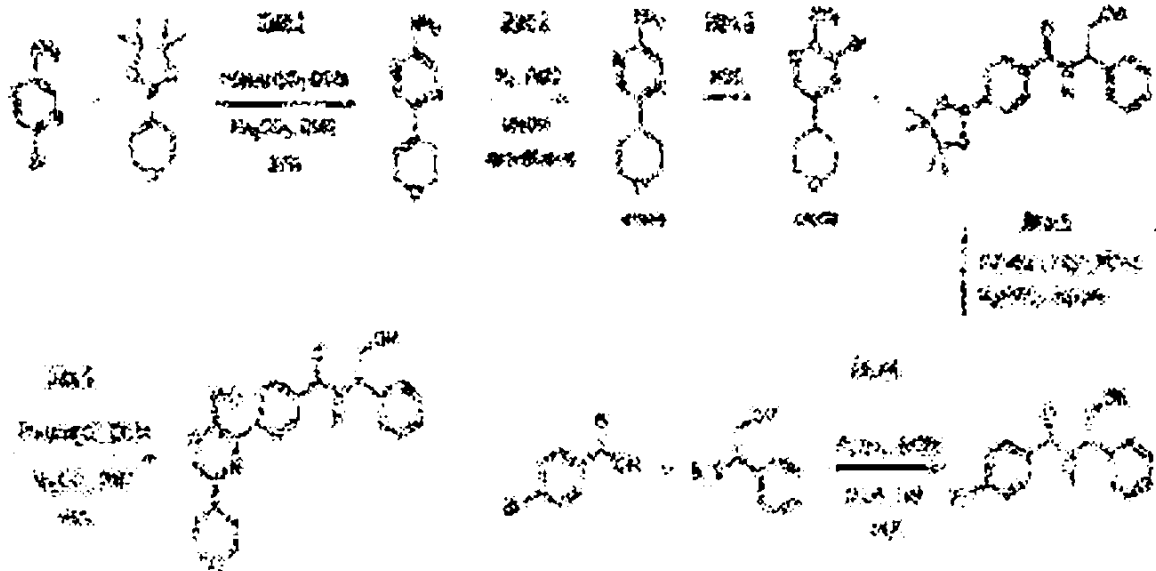
## Yöntem 1

### Örnek 1

**(S)-4-(3-amino- 6-(tetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-il)-N-(2- hidroksi- 1-feniletıl)**

### 15 benzamidin sentezi

Şema 9



### Adım 1. 5-(3,6- Dihidro- 2H-piran- 4-il)- piridin- 2- amin

Bir boronik ester (6.64 g, 31.6 mmol), 5-bromo pirazin-2-amin (5 g, 28.7 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf) (2.1 g, 2.87 mmol) çözeltisine DME (71.8 mL) ve 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi (24

mL) eklendi. Reaksiyon karışımı 15 saat boyunca 90 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile geliştirildi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, % 57 verimle 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-amin verecek şekilde flaş kromatografisi ile (heptanlar içinde gradyan EtOAc) saflaştırıldı. LCMS (m/z): 178.1 (MH<sup>+</sup>), 0.34 dakika; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.17-8.03 (m, 1 H), 8.04-7.88 (m, 1 H), 6.57-6.41 (m, 1 H), 4.68-4.42 (m, 2 H), 4.42-4.29 (m, 2 H), 4.06-3.84 (m, 2 H), 2.68-2.47 (m, 2 H).

### **Adım 2. 5-(tetrahidro- 2H-piran- 4-il)- piridin- 2- amin**

MeOH (50 mL) içindeki 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-amin (2.7 g, 15.24 mmol) ve Pd-C'nin (% 10, Degussa tipi) (1.6 g, 1.5 mmol) bir çözeltisinin, 15 dakika boyunca N<sub>2</sub> akışı ile gazı alındı. Hidrojen gazı balonu ile donatıldıktan sonra reaksiyon karışımı 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Ham ürün, celite pedden süzüldü ve EtOAc ile yıkandı. Uçucu madde, 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-amin elde edilecek şekilde vakumda konsantre edildi ve bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m/z): 180.3 (MH<sup>+</sup>), 0.28 dk.

### **Adım 3. 3- bromo-5-(tetrahidro- 2H-piran- 4-il)- pirazin- 2- amin**

CH<sub>3</sub>CN (52 mL) içindeki 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-aminin (2.8 g, 15.6 mmol) buz soğukluğundaki bir çözeltisine, iki kısım NBS (2.78 g, 15.62 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat 0 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ile seyreltildi ve doymuş sodyum karbonat çözeltisi, su, tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Ham 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-amin (3.9 g, % 97), bir daha arılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m/z): 258/260 (MH<sup>+</sup>), 0.52 dakika; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.83 (s, 1H), 4.90 (br. s., 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 2H), 2.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.91-1.77 (m, 4H).

### **Adım 4. (S)-4-bromo-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid**

THF (9.9 mL) içerisindeki bir 4-bromobenzoik asit (892 mg, 4.44 mmol) çözeltisine (S)-2-amino-2-feniletanol (609 mg, 4.44 mmol), DIEA (1.9 mL, 11.1 mmol), PyBroP (2.5 g, 5.32 mmol) ve HOBT (815 mg, 5.32 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile özütlendi. Organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı. Susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan, filtre edildikten ve vakumda konsantre edildikten sonra ham ürün, (S)-4-bromo-N-(2-

hidroksi-1-feniletıl) benzamid (850 mg, % 60) verecek şekilde flaş kromatografisi ile (DCM içinde EtOAc gradyanı) saflaştırıldı. LCMS (m/z): 338.1 (MH<sup>+</sup>), 0.61 dk.

**Adım 5. (S)-N-(2-hidroksi-1-feniletıl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-benzamid**

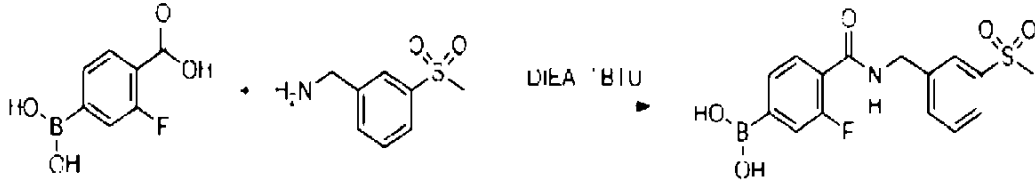
5 Dioksan (1.562 mL) içindeki (S)-4-bromo-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid, 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametil-2,2'-bi (1,3,2-dioksaborolan (B<sub>2</sub>(PIN)<sub>2</sub>) (238 mg, 0.937 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21.45 mg, 0.023 mmol), trisikloheksilfosfinin (19.71 mg, 0.070 mmol) bir çözeltisine, potasyum asetat (138 mg, 1.405 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımının, 15 dakika boyunca N<sub>2</sub> akışı ile gazı alındı. Reaksiyon karışımı 100 °C'de  
10 gece boyunca ısıtıldı. EtOAc ile seyreltikten sonra, reaksiyon karışımı Celite'den süzöldü. Konsantre edildikten sonra, (S)-N-(2-hidroksi-1-feniletıl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) benzamid daha fazla saflaştırılmadan sonraki adımda kullanıldı. LCMS (m/z): 368.3 (MH<sup>+</sup>), 0.88 dk (boronik ester için) ve 286.1 (MH<sup>+</sup>), 0.49 dk (karşılık gelen boronik asit için).

15 **Adım 6. (S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il) pirazin-2-il)-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamidin sentezi**

3-bromo-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il) pirazin-2-amin (154 mg, 0.418 mmol), (S)-N-(2-hidroksi-1-feniletıl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) benzamid (90 mg, 0.349 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)'nin (25.5 mg, 0.035 mmol) bir çözeltisine dioksan (2.3 mL)  
20 ve 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi (1.163 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentezleyicide (120 °C, 10 dakika) ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile geliştirildi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün prep HPLC ile saflaştırıldı. Saf fraksiyonlar birleştirildi, sodyum karbonat çözeltisi ile serbest bazlandı ve EtOAc  
25 ile özü çıkarıldı. Organik katman, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında kurutuldu. Saf katı MeCN / su (1: 1, 6 mL) içinde çözöldü ve serbest baz olarak (S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il) pirazin-2-il)-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid (% 46) verecek şekilde liyofilize edildi. LCMS (m/z): 419.2 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dak; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.74 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 12 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.29 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 5.99 (bs, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.67 (m, 2 H), 3.41 (m, 2 H), 2.82 (m, 1 H), 1.72 (m, 4 H).

### **3-floro-4-(3-(metilsülfolil) benzilkarbamoil) fenilboronik asit sentezi**

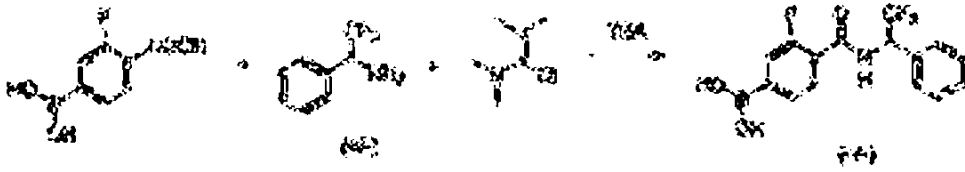
Şema 2



DMF (2 mL) içinde 4-borono- 2- florobenzoik asit (218 mg, 1.2 mmol), (3-(metilsülfolil) fenil)- metanamin (200 mg, 1.08 mmol), DIEA (0.754 mL, 4.32 mmol) ve TBTU'nun (381 mg, 1.2 mmol) bir karışımı, oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı, daha sonra reaksiyon karışımı su ile (10 mL) seyreltildi ve ürün sakız halinde çöktürüldü ve süpernatant santrifüjleme yolu ile ayrıldı ve sakızimsı kalıntı su (3 mL) ile sonike edildi ve sakızimsı kalıntı, yüksek vakum altında beyaz köpük olarak 3-floro-4-(3-(metilsülfolil) benzilkarbamoil)-fenilboronik asit (335 mg, % 88) verecek şekilde daha fazla kurutuldu. LCMS (m/z): 352.1 (MH<sup>+</sup>), 0.51 dk.

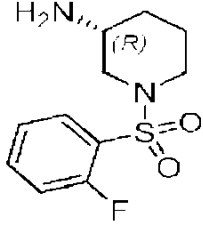
### **(+/-)-(3-floro-4 -((2,2,2-trifloro-1-feniletıl) karbamoil) fenil) boronik asidin sentezi**

Şema 3



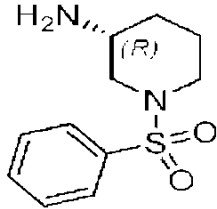
DCM (1468 µL) içindeki bir 4-borono-2-florobenzoik asit (54 mg, 0.294 mmol) karışımı 0 °C'ye soğutuldu. Daha sonra ghosez reaktifi N, N, 3-trimetilbut-2-en-2-amin (65.8 µL, 0.587 mmol) eklendi ve tüm karışım oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldı. Karışım, TEA (246 µL, 1.762 mmol), 2,2,2-trifloro-1-feniletanamin (59.1 mg, 0.338 mmol) ve DCM'nin (1468 µL) bir karışımına eklendi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına, EtOAc eklendi ve doymuş sodyum bikarbonat, su ile yıkandı ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya alınan ham ürünü sağlamak için filtrelendi ve konsantre edildi. LCMS (m/z): 342.2 (MH<sup>+</sup>), 0.84 dk.

### **(R)-1-(2-florofenilsülfolil) piperidin-3-aminin sentezi**



(R)- 3- Boc- aminopiperidin (1.05 g, 5.25 mmol), DCM (10 mL) içerisinde çözündürüldü ve daha sonra trietilamin (1.10 mL, 7.89 mmol) ilave edildi. Bu çözeltiye oda sıcaklığında 2-florobenzensülfonilchlorür (1.127 g, 5.79 mmol) eklendi. 2 saat sonra reaksiyonun, LCMS ile tamamlandığı kabul edildi ve su ile seyreltildi ve DCM (30 mL) ile özü çıkarıldı ve organik katman ayrıldı ve magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edildi ve bu şekilde bir sonraki aşamaya alındı. Yukarıdaki ham ürün, DCM (25 mL) içinde çözüldü ve bir kısım halinde TFA (10 mL) eklendi. Reaksiyon karışımını, LCMS takip etti. 1 saat sonra, TFA vakumda sıyrıldı ve daha sonra kalıntı, 3N HCl içinde süspansiyon edildi ve eter ile yıkandı. Sulu katman, bazlaştırıldı ve DCM ile özütlendi ve DCM katmanı ayrıldı ve magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve serbest baz olarak istenilen ürün şeklinde 873 mg (R)-1 -((2-florofenil) sülfonil) piperidin-3-amin verecek şekilde vakumda konsantre edildi. LCMS (m/z): 255.5 (MH<sup>+</sup>), 0.49 dk.

#### 15 (R)-1-(fenilsülfonil) piperidin-3-aminin sentezi



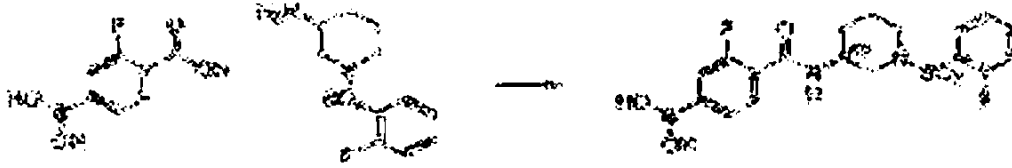
(R)- 3- Boc- aminopiperidin (0.843g, 4.21 mmol), DCM (10 mL) içerisinde çözündürüldü ve daha sonra trietilamin (0.88 mL, 6.31 mmol) ilave edildi. Bu çözeltiye oda sıcaklığında benzensülfonilchlorür (0.818g, 4.63 mmol) eklendi. 2 saat sonra reaksiyonun, LCMS ile tamamlandığı kabul edildi ve su ile seyreltildi ve DCM (30 mL) ile özü çıkarıldı ve organik katman ayrıldı ve magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edildi ve bu şekilde bir sonraki aşamaya alındı. Yukarıdaki ham ürün, DCM (25 mL) içinde çözüldü ve bir kısım halinde TFA (10 mL) eklendi. Reaksiyon karışımını, LCMS takip etti. 3 saat sonra, tamamen Boc deproteksiyonu gözlemlendi. Bu aşamada, TFA vakumda sıyrıldı ve daha sonra kalıntı, 3N HCl içinde süspansiyon edildi ve eter ile yıkandı. Sulu katman, bazlaştırıldı ve DCM ile özütlendi ve DCM

katmanı ayrıldı ve magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve serbest baz olarak istenilen ürün şeklinde 850 mg (R)-1-(2-florofenilsülfonil) piperidin-3-amin verecek şekilde vakumda konsantre edildi. LCMS (m/z): 241.4 (MH<sup>+</sup>), 0.43 dk.

### **(R)-3-floro-4-(1-(2-florofenilsülfonil) piperidin-3-ilkarbamoil) fenilboronik asidin**

#### 5 **sentezi**

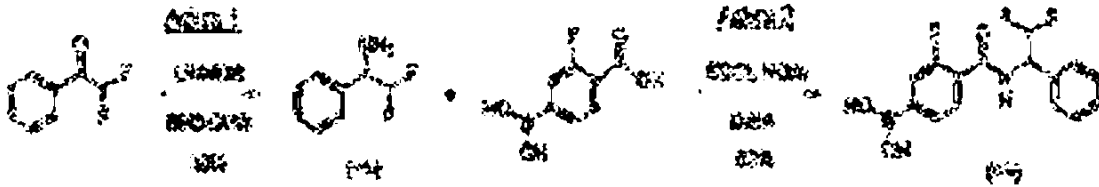
##### **Şema 4**



THF (1450 µL) ve DMF (1450 µL) içindeki 4-borono-2-florobenzoik asit (160 mg, 0.870 mmol), (R)-1-(2-florofenilsülfonil) piperidin-3-amin (225 mg, 0.870 mmol) ve DIEA'nın (456 µL, 2.61 mmol) bir çözeltisine, HOAt (237 mg, 1.740 mmol) ve EDC (417 mg, 2.175 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile söndürüldü. Organik katman, NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve sonraki reaksiyon adımda saflaştırılmadan kullanılan (R)-3-floro-4-(1-(2-florofenilsülfonil) piperidin-3-ilkarbamoil) fenilboronik asidi verecek şekilde vakumda konsantre edildi. LCMS (m/z): 425.2 (MH<sup>+</sup>), 0.72 dk.

### **4-(2,2-difloro-1-feniletikarbamoil)-3-florofenilboronik asidin sentezi**

##### **Şema 5**



#### **Adım 1. 2,2-difloro-1-feniletanamin**

Tolüen (32 mL) içindeki bir 2,2-difloro-1-feniletanon (1 g, 6.4 mmol) çözeltisine, oda sıcaklığında LiHMDS (THF içinde 1M) (7.05 mL, 7.05 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika süre ile 0 °C'de karıştırıldı, bunu BH<sub>3</sub>-DMS (1.216 mL, 12.81 mmol) ilavesi takip etti. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca karıştırıldı. 0 °C'de soğutulduktan



sonra, 5 dakika boyunca sulu 2 N NaOH çözeltisi dikkatlice eklendi (Dikkat! Gaz çıkışı). Reaksiyon 1 saat karıştırıldı. Katman ayrıldı ve su ve tuzlu su ile yıkandı. Sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra, beyaz bir çökelti oluşturmak üzere MeOH içerisindeki HCl (7.17 mL, 8.97 mmol) ilave edildi. Çökelti süzüldü, eter ile yıkandı ve

5 2,2-difloro-1-feniletanamin (% 21) verecek şekilde vakumda kurutuldu. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.49 (s, 5 H), 6.52-6.07 (m, 1 H), 4.78-4.69 (m, 2 H).

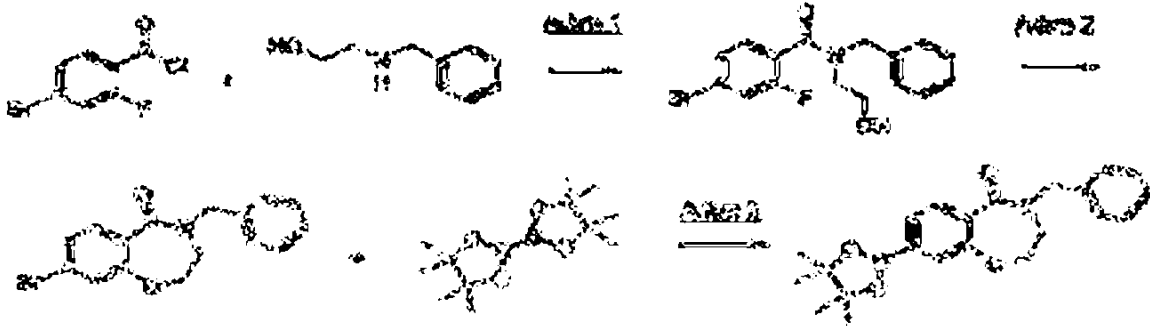
### **Adım 2. 4-(2,2-difloro-1-feniletanilkarbamoyl)-3-florofenilboronik asit**

THF (3.866 mL) ve DMF (0.483 mL) içindeki 4-borono-2-florobenzoik asit (200 mg, 1.087 mmol), 2,2-difloro-1-feniletanamin (232 mg, 1.196 mmol), ve DIEA'nın (0.570 mL, 3.26 mmol) bir çözeltisine, HOAt (296 mg, 2.175 mmol) ve EDC (521 mg, 2.72 mmol) ilave edildi. 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, % 10 sitrik asit çözeltisi ilave edildi (pH ~ 3) ve 2-metil THF ve EtOAc (1: 1) ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham 4-(2,2-difloro-1-feniletanilkarbamoyl)-3-florofenilboronik asit elde edildi (% 90) ve bir sonraki

15 aşama için saflaştırılmadan kullanıldı. LCMS (m/z): 375.3 (MH<sup>+</sup>), 0.48 dk.

### **4-benzil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-3,4-dihidrobenzo [f] [1,4] oksazepin-5 (2H) on sentezi**

Şema 8



### **Adım 1. N-benzil-4-bromo-2-floro-N-(2-hidroksietil)-benzamid**

20 THF (14.04 mL) içindeki bir 4-bromo-2-florobenzoil klorürün (1 g, 4.21 mmol) bir çözeltisine, DIEA (1.103 mL, 6.32 mmol) ve 2-(benzilamino) etanol (0.764 g, 5.05 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile özütlendi. Organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı. Susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra filtre edildi ve vakumda konsantre

edildi , ham N-benzil-4-bromo-2-floro-N-(2-hidroksietil) benzamid sonraki aşama için kullanıldı (% 83). LCMS (m/z): 352/ 354 (MH<sup>+</sup>), 0.83 dk.

**Adım 2. 4-benzil-8-bromo-3,4-dihidrobenzo [f] [1,4] oksazepin-5 (2H)-on**

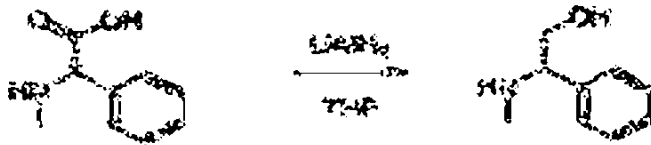
DMF (14.00 mL) içerisindeki bir N-benzil-4-bromo-2-floro-N-(2-hidroksietil) benzamidin  
5 (494 mg, 1.403 mmol) bir çözeltisine, NaH (yağ içinde% 60) (61.7 mg, 1.543 mmol)  
yavaşça ilave edildi. H<sub>2</sub> gazı oluştuktan sonra, reaksiyon karışımı 24 saat boyunca 90  
°C'de ısıtıldı. Su ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte  
edildi. Organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı. Susuz sodyum sülfat üzerinde  
10 kurutulduktan ve filtrasyondan sonra, organik katman vakumda buharlaştırıldı. Yağlı  
ham 4-benzil-8-bromo-3,4-dihidrobenzo [f] [1, 4] oksazepin-5 (2H)-on, % 84 verimle  
flaş kromatografisi (heptan içinde EtOAc gradyanı) ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 332.1/  
334.1 (MH<sup>+</sup>), 0.94 dk.

**Adım 3. 4-benzil-8-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il)-3,4- dihidrobenzo [f] 1, 4] oksazepin-5 (2H) on**

Dioksan (3.35 mL) içindeki 4-benzil-8-bromo-3,4-dihidrobenzo [f] [1,4] oksazepin-5  
15 (2H)-on (111.3 mg, 0.335 mmol), B<sub>2</sub>(PIN)<sub>2</sub> (170 mg, 0.670 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15.34  
mg, 0.017 mmol), trisikloheksilfosfinin (14.09 mg, 0.050 mmol) bir çözeltisine, gazdan  
arındırmanın hemen ardından potasyum asetat (99 mg, 1.005 mmol) ilave edildi.  
Reaksiyon karışımı gece boyunca 100 °C'de ısıtıldı. EtOAc ile seyr eltildikten sonra,  
20 reaksiyon karışımı Celite'den süzüldü. Konsantre edildikten sonra, ham 4-benzil-8-  
(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il)-3,4- dihidrobenzo [f] [1, 4] oksazepin- 5  
(2H)-on elde edildi (>% 99) ve bir daha artılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı.  
LCMS (m/z): 298.1 (boronik asit için MH<sup>+</sup>), 0.63 dk ve 380.2 (MH<sup>+</sup>), 1.05 dk.

**(S)-2-(metilamino)-2-feniletanol sentezi**

**Sentez 7**



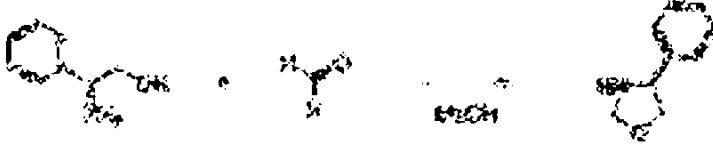
25

THF (20.18 mL) içindeki bir LiAlH<sub>4</sub> (0.689 g, 18.16 mmol) süspansiyonuna THF (20mL)  
içindeki (S)-2-(metilamino)-2-fenilasetik asit (1 g, 6.05 mmol) yavaşça 10 dakika

boyunca 0 °C'de eklendi. Reaksiyon karışımı, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Su (0.7 mL) ile söndürüldükten sonra, NaOH (2.1 mL), su (0.7 mL). Reaksiyon karışımı filtrelendi. Filtrat, EtOAc mL ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, % 55 verimle renksiz bir yağ halinde (S)-2-(metilamino)-2-feniletanol verecek şekilde flaş kromatografi (DCM içinde % 10 metanol) ile arıtıldı. LCMS (m/z): 152.1 (MH<sup>+</sup>), 0.31 dakika; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.40-7.33 (m, 2 H), 7.32-7.27 (m, 3 H), 3.77-3.69 (m, 1 H), 3.69-3.63 (m, 1 H), 3.58 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H).

#### 10 (S)-4-feniloksazolidin sentezi

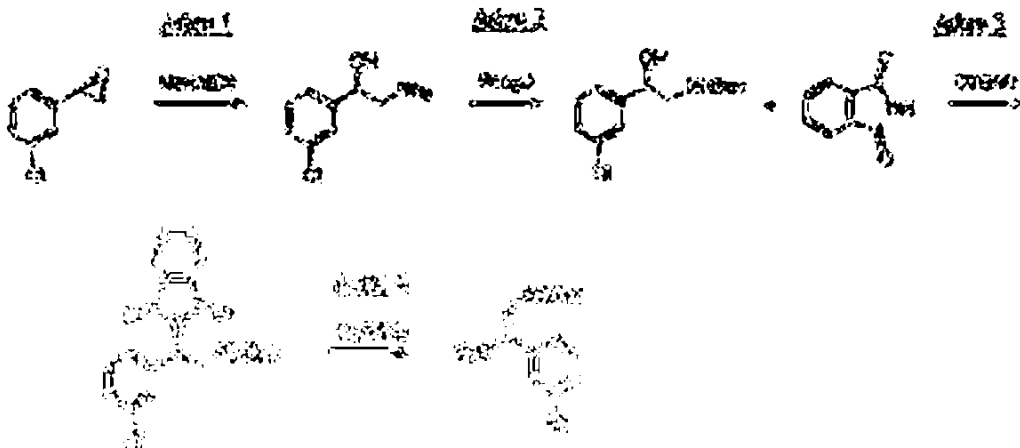
Şema 5



Metanol (36,4 mL) içinde bulunan bir (S)-2-amino-2-feniletanolün (1.5 g, 10.93 mmol) bir çözeltisine oda sıcaklığında formaldehit (1.065 g, 13.12 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 2 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı kuruyana kadar konsantre edildi. Ham materyal, % 40 verimle (S)-4-feniloksazolidin verecek şekilde flaş kromatografi (% 0-50 EtOAc / heptan) ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 150.1 (MH<sup>+</sup>), 0.31 dk.

#### (S)-tert-bütül (2-amino-2-(3-klorofenil) etil) karbamatın sentezi

Şema 6



### **Adım 1. (R)-2-amino-1-(3-nitro-fenil)-etanol**

THF (84 mL) içindeki bir (R)-2-(3-klorofenil) oksiranın (13 g, 84 mmol) bir çözeltisine, 0 °C'de yavaş yavaş NaHMDS (THF içinde 1 M) (252 mL, 252 mmol) ilave edildi. . Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve gece boyunca karıştırıldı. 5 Reaksiyon karışımına, su (33 mL, 2.5 mL / g) eklendi. Oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldıktan sonra, çözücü vakumda yaklaşık 1 / 4'e uzaklaştırıldı ve DCM ile ayrıştırıldı. Alt katman, biraz bulutlu ve üst tabaka kahverengi bir çözeltiydi. Her iki tabaka da konsantre edildi; bu, istenen (R)-2-amino-1-(3-klorofenil) etanolü (14 g, % 97) içeriyordu. Birleşik ürünler, daha fazla saflaştırılmadan sonraki adımda kullanılmıştır. LCMS (m/z): 172.1 (MH<sup>+</sup>), 0.37 dk.

### **Adım 2. (R)-tert-bütil (2-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) karbamat**

THF (272 mL) içindeki bir (R)-2-amino-1-(3-klorofenil) etanol (14 g, 82 mmol) çözeltisine, di-tert-bütil dikarbonat (24.92 g, 114 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DCM ile seyreltildi ve daha sonra, doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı. Ayrılan organik katman daha sonra susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün, (R)-tert-bütil (2-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) karbamat (% 49.2) verecek şekilde flaş kromatografisi (heptan içinde % 0 ila % 50 etil asetat) ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 216 (MH<sup>+</sup>-Bu), 0.85 dak; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.40 (s, 9 H) 3.18 (s, 1 H) 3.26 (d, J = 4.70 Hz, 1 H) 4.69 (br. s., 1 H) 7.20-7.34 (m, 3 H) 7.35-7.41 (m, 1 H).

### **Adım 3. (S)-tert-bütil (2-(3-klorofenil)-2-(1,3-dioksoizoindolin-2-il) etil) karbamat**

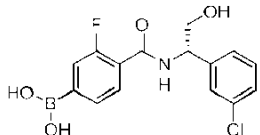
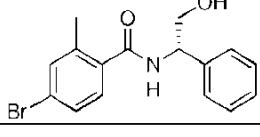
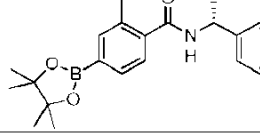
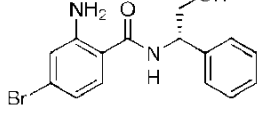
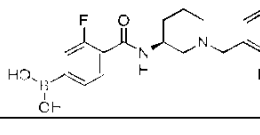
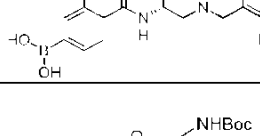
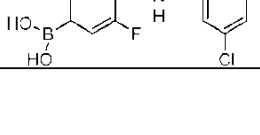
THF (100 mL) içindeki bir (R)-tert-bütil (2-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) karbamat (8.12 g, 29.9 mmol) çözeltisine ftalimit (6.16 g, 41.8 mmol) ve polimer bağlı trifenilfosfin (3 mmol PPh<sub>3</sub>/1 g reçine, 9.8 g) eklendi. THF (20 mL) içindeki DTBAD (7.09 g, 30.8 mmol) 25 oda sıcaklığında yavaş yavaş reaksiyon karışımına eklendi, bu daha sonra oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite üzerinden filtre edildi ve EtOAc ile yıkandı. Sonuçta elde edilen filtrat, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında 30 konsantre edildi. Ham materyal, (S)-tert-bütil (2-(3-klorofenil)-2-(1, 3-dioksoizoindolin-2-il) etil) karbamat (% 54.8) verecek şekilde flaş kromatografi (% 0-30 EtOAc / heptan) ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 301.1 (MH<sup>+</sup>- Boc), 1.06 dk.

#### **Adım 4. (S)-tert-bütül (2-amino-2-(3-klorofenil) etil) karbamat**

Etanol (41.6 mL) içindeki bir (S)-tert-bütül (2-(3-klorofenil)-2-(1,3-dioksoizindolin-2-il) etil) karbamat (5.0 g, 12.47 mmol) çözeltilisine hidrazin hidrat (6.06 mL, 125 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca 60 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı Celite 5 pedi vasıtası ile filtrelendi. Süzüntü konsantre edildi ve kalıntı, DCM ile seyreltildi ve Celite'den süzüldü. Aynı işleme, beyaz bir çökelti görünmeyene kadar tekrar edildi. Beyaz yan ürünü tamamen uzaklaştırmak için, ürün 1N HCl (30 mL) içinde çözüldü, EtOAc ile yıkandı ve sulu faz pH 7'ye nötralize edildi ve sonra EtOAc ile geri ekstrakte edildi. Organik, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve (S)-tert-bütül (2-amino-2-(3-klorofenil) etil) karbamat (% 89) verecek şekilde vakumda konsantre edildi. LCMS (m/z): 271.1 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dk.

**Tablo 1** Amid bağı oluşumu ve / veya boronik ester oluşumundan elde edilen aril halojenürleri veya karşılık gelen boronik esterler / asitler

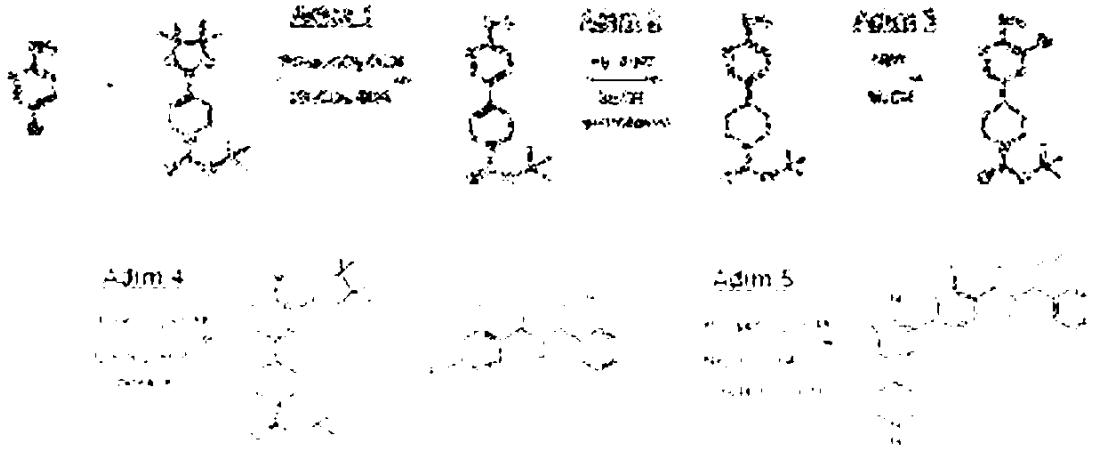
Yapı	İsim	MH <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (dk)	NMR
	(S)- 4-bromo-2-floro-N - (2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	338	0.76	N/A
	(S)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletıl)- 4 - (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) benzamid	304 (boronik asit için)	0.51	N/A
	(S)- 4-bromo-N -(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	321.9	0.75	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.56-7.62 (m, 2 H) 7.30-7.44 (m, 5 H) 6.82 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, NH?) 5.27 (dt, J = 7.0, 4.7Hz, 1 H) 4.03 (t, J = 5.1 Hz, 2 H) 2.38 (t, J = 5.9 Hz, 1 H)
	N -(3 -(metilsülfonil)benzil)- 4 -(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) benzamid	416.2	0.86	N/A
	(S)- 4-bromo-N -(1 -(3-klorofenil)- 2-hidroksietıl)- 2-florobenzamid	372/374	0.89	N/A

	(S)-4-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) karbamoil-3-florofenil) boronik asit	420/422	0.96	N/A
	(S)- 4-bromo-N -(2-hidroksi-1-feniletıl)- 2-metilbenzamid	334	0.76	N/A
	(S)- N -(2-hidroksi-1-feniletıl)- 2-metil-4 -(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) benzamid	382.2	0.91	N/A
	(S)- 2-amino-4-bromo-N -(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	337.0	0.71	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm 8.51 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.60 (d, J = 8.2, 2 H) 7.15-7.45 (m, 5H) 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 3.70 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1 H) 3.56 (bs, 2 H, NH2) 4.83-5.01 (m, 1 H) 4.92 (m, 1H, OH) 3.53-3.76 (m, 2 H)
	(S)- 3-floro-4 -(1 -(2-florobenzil) piperidin-3-ilkarbamoil) fenil boronik asit	375.3	0.48	N/A
	(R)- 3-floro-4 -(1 -(2-florobenzil) piperidin-3-ilkarbamoil) fenil boronik asit	375.3	0.48	N/A
	(S)-4 -(2 -(tert-bütoksikarbonil) amino)-1 -(3-klorofenil) etil) karbamoil)- 3-florofenil) boronik asit	437.1	0.86	N/A

## Ornek 2

### (S)-4-(2-amino-5-(piperidin -4-il) piridin- 3- il)-2- floro- N-(2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid sentezi

## Şema 10

**Adım 1. tert-Bütil 6-amino- 5',6'- dihidro- [3,4'- bipiridin] -1'(2'H)-karboksilat**

DME (10 mL) içindeki bir 5-bromopiridin-2-amin (0.84 g, 4.85 mmol) çözeltisine, N-Boc-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-karboksilat (1 g, 3.23 mmol) ve sodyum karbonat (4.85  
5 mL, 9.70 mmol) ilave edildi. Karışım, 5 dakika boyunca azot ile temizlendi ve bunu, PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.26 g, 0.32 mmol) ilavesi takip etti. Sonuçta elde edilen karışım 2 saat boyunca bir yağ banyosunda 120 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ile seyreltildi, su, tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, kahverengi renkli bir katı olarak tert-bütil 6-amino- 5',6'- dihidro- [3,4'- bipiridin]-1'(2'H)-karboksilat  
10 (560 mg, % 63) verecek şekilde heptan içinde % 0-90 etil asetat ile elüte edilerek silika jeli (ISCO) üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 276 (MH<sup>+</sup>), 0.59 dk.

**Adım 2. tert- Bütil 4-(6-aminopiridin-3- il) piperidin-1-karboksilat**

Metanol (30 mL) içindeki bir tert-bütil 6-amino-5', 6'-dihidro- [3,4'-bipiridin] -1' (2'H)-  
15 karboksilat (560 mg, 2.03 mmol), % 5 Pd / C (1082 mg, 0.5 mmol) süspansiyonu 2 dakika azot ile temizlendi. Reaksiyon karışımı, ortam sıcaklığında 16 saat boyunca hidrojen altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, diklorometan (50 mL) ile seyreltildi ve Celite pedinden süzüldü. Filtrat, sarı renkli bir katı olarak tert-bütil 4-(6-aminopiridin-3-il) piperidin-1-karboksilat (180 mg, % 31.9) verecek şekilde heptan içinde % 0-90 etil  
20 asetat ile elüte edilerek silika jeli (ISCO) üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 278 (MH<sup>+</sup>), 0.57 dk.

**Adım 3. tert- Bütil 4-(6-amino-5- bromopiridin-3- il) piperidin-1-karboksilat**

DCM (18 mL) içindeki buz soğukluğundaki bir tert-bütül 4-(6- amino- 5-bromopiridin-3-il) piperidin-1-karboksilat (180 mg, 0.65 mmol) çözeltisine NBS (116 mg, 0.65 mmol) iki kısım halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika boyunca 0 °C'de bir buz banyosunda karıştırıldı. Reaksiyon çözeltisi, etil asetat ile seyreltildi, su, doymuş sulu sodyum bikarbonat, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Sonuçta elde edilen kalıntı, sarı renkli bir yağ olarak tert-bütül 4-(6-aminopiridin-3-il) piperidin-1-karboksilat (180 mg, % 31.9) verecek şekilde heptan içinde % 0-100 etil asetat ile elüte edilerek silika jeli (ISCO) üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 300/ 302 (MH<sup>+</sup>), 0.67 dk.

10 **Adım 4. tert-Bütül 4-(6-amino-5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2-dioksaborolan-2-il) piritidin-3-il) piperidin-1-karboksilat**

1,4-dioksan (8 mL) içindeki bir tert-bütül 4-(6-amino-5- bromopiridin- 3-il) piperidin-1-karboksilat (180 mg, 0.50 mmol) süspansiyonuna bis (pinakolato) diboron (385 mg, 1.51 mmol) ve potasyum asetat (248 mg, 2.53 mmol) ilave edildi. Karışım, 5 dakika boyunca azot ile temizlendi, daha sonra PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Eklentisi (49.5 mg, 0.061 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat boyunca bir yağ banyosunda 110 °C'ye ısıtıldı ve nötr alümina (1 g) vasıtası ile filtrelendi. Filtrat, herhangi bir saflaştırma yapılmaksızın sonraki adımda doğrudan kullanılan ham tert-bütül 4-(6-amino-5-(4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioksaborolan-2- il) piritidin-3-il) piperidin-1- karboksilat 20 verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m/z): 322 (boronik asit için MH<sup>+</sup>), 0.60 dk.

**Adım 5. (S)-4-(2- Amino-5-(piperidin -4-il) piritidin- 3- il)-2- floro- N-(2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid**

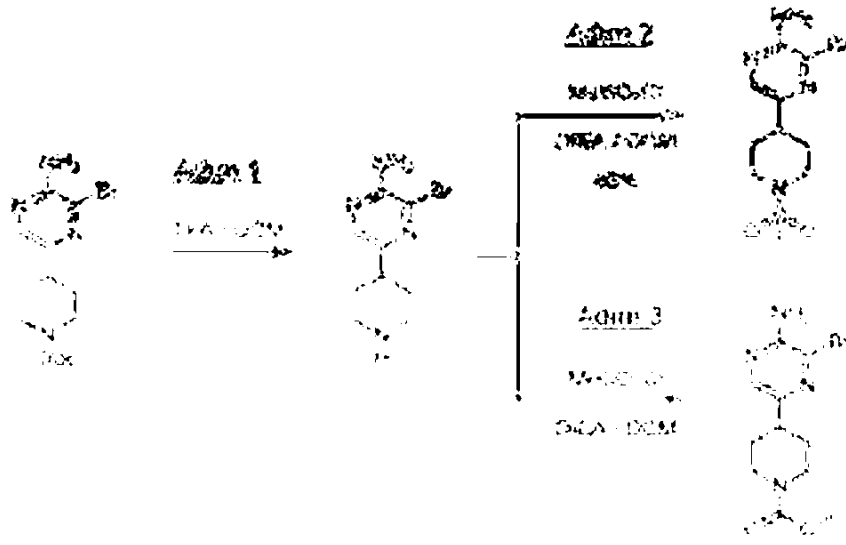
DME (5 mL) içindeki bir (S)-4-bromo- 2- floro-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid (67.1 mg, 0.20 mmol) süspansiyonuna, tert-bütül 4-(6)- amino- 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2-il) piritidin-3-il) piperidin-1-karboksilat (40 mg, 0.099 mmol) ve sodyum karbonat (0.24 mL, 0.49 mmol) ilave edildi. Karışım, 10 dakika boyunca azot ile temizlendi, daha sonra PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Eklentisi (12.15 mg, 0.015 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 3 saat boyunca bir yağ banyosunda 120 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ile seyreltildi. Organik çözelti, su, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Sonuçta elde edilen kalıntı, 15 dakika boyunca DCM (20 mL) içerisinde % 30TFA ile işlendi. Reaksiyon karışımı konsantre edildi ve ham ürün, TFA tuzu olarak (S)-4-(2-amino-5-(piperidin- 4- il) piritidin-



3-il)-2-floro-N-(2)-hidroksi-1-feniletıl benzamid (9 mg, % 20.8) verecek şekilde HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 435 (MH<sup>+</sup>), 0.44 dak; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.63 (br. s., 1 H) 7.90 (t, J = 7.77 Hz, 1 H) 7.84 (s, 2 H) 7.47 -7.24 (m, 7 H), 5.27 -5.17 (m, 1 H) 3.93- 3.79 (m, 2 H) 3.52 (d, J = 12.60 Hz, 2 H) 3.21- 3.05 (m, 2 H) 2.96 (t, J = 12.31 Hz, 1 H) 2.15 (d, J = 14.07 Hz, 2 H) 1.96-1.78 (m, 2 H).

**3-bromo-5-(1-(metilsülfonil) piperidin-4-il) pirazin-2- amin ve metil 4-(5- amino- 6-bromo pirazin- 2- il) piperidin-1-karboksilat sentezi**

Şema 10



Şema 10'daki Adım 1 ila 3'ü izleyerek, 5-bromo pirazin- 2- amin ve N- Boc- 5,6-dihidropiridin- 1(2H)-karboksilat, tert-bütıl 4-(5-amino- 6-bromo pirazin -2-il) piperidin-1-karboksilat elde edildi. LCMS (m/z): 301.0/303.0 (MH<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu), 0.875 dk.

**Adım 1. 3- bromo- 5-(piperidin- 4-il)- pirazin- 2- amin**

DCM (4 mL) içindeki bir tert-bütıl 4-(5- amino- 5-bromo pirazin-2-il) piperidin-1-karboksilat (70 mg, 0.196 mmol) çözeltisine TFA (1 mL, 12.98 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 45 dakika boyunca karıştırıldı. Toluene eklendikten sonra, uçucu maddeler buharlaştırıldı ve 3-bromo-5-(piperidin-4-il) pirazin-2-amin elde edildi. Ham ürün, doğrudan sonraki adımda kullanıldı. LCMS (m/z): 257.0/ 259.0 (MH<sup>+</sup>), 0.329 dk.

**Adım 2. 3- bromo- 5-(1-(metilsülfonil) piperidin- 4-il)- pirazin- 2- amin**

Buz banyosunda DCM (2 mL) içindeki 3-bromo-5-(piperidin-4-il) pirazin-2-amin (50 mg, 0.194 mmol), DIEA (340 µl, 1.945 mmol) ve metansülfonil klorür (16.67 µl, 0.214 mmol)

ilave edildi. Reaksiyon karışımı 60 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM ile özütlendi. Organik katman tuzlu su (brine) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakumda buharlaştırıldı. (30mg, % 46). LCMS (m/z): 335.2/337.2 (MH<sup>+</sup>), 0.572 dk.

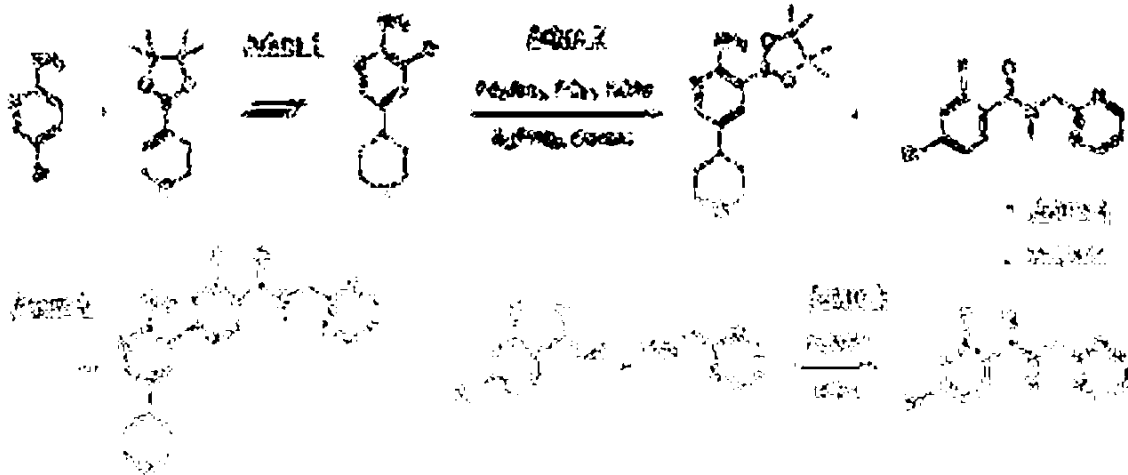
5 **Adım 3. metil 4-(5-amino-6- bromo pirazin-2-il) piperidin-1-karboksilat**

Buz banyosunda DCM (2 mL) içindeki bir 3-bromo-5-(piperidin-4-il) pirazin-2-amin (60 mg, 0.233 mmol) çözeltisine, DIEA (408 µl, 2.333 mmol) ve metil kloroformat (18.07 µl, 0.233 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı buz banyosu altında 30 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM ve su arasında bölüştürüldü. Organik katman ayrıldı ve tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakumda buharlaştırıldı. Ham metil 4-(5- amino-6- bromo pirazin-2-il) piperidin-1-karboksilat bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m/z): 315.0/317.0 (MH<sup>+</sup>), 0.647 dk.

**Örnek 3**

15 **4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)-2- floro- N- metil- N-(pirimidin-2- ilmetil) benzamidin sentezi**

Şema 12



**Adım 1. 3- bromo-5-(tetrahidro- 2H-piran- 4-il)- piridin- 2- amin**

Şema 10'daki Adım1 ila 3 takip edilerek, 5- bromopiridin- 2- amin kullanılarak, 3- bromo-5-(tetrahidro- 2H-piran- 4-il) piridin-2-amin elde edildi. LCMS (m/z): 257/259 (MH<sup>+</sup>), 0.38 dk.

**Adım 2. 5-(tetrahidro- 2H- pıran-4- il)-3-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2- dioksaborolan- 2-il) pıridin- 2- amin**

Şema 10'daki Adım 4'ün ardından, 3-bromo- 5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pıridin-2- amin kullanılarak, 5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il)-3-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il) pıridin- 2-amin elde edildi. LCMS (m/z): 233 (MH<sup>+</sup>), 0.36 dk.

**Adım 3. 4- bromo- 2- floro-N-(pırimidin-2-ilmetil) benzamid**

Bir şişe, DMF (3 mL) içinde 4-bromo-2-florobenzoik asit (180 mg, 0.821 mmol), pırimidin-2-ilmetanamin (89.6 mg, 0.821 mmol), DIEA (0.358 mL, 2.05 mmol) ile dolduruldu ve sonuçta elde edilen karışıma, PyBOP (513 mg, 0.915 mmol) eklendi ve sonuçta elde edilen karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı, daha sonra azaltılmış basınç altında konsantre edildi ve kalıntı EtOAc (20 mL) ile seyreltildi, su (3 x 10 mL), tuzlu su (10 mL) ile yıkandı ve kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), konsantre edildi ve kalıntı, EtOAc / heptan (0-% 100) gradyeni ile silika jel üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı ve açık renkli bir katı olarak 4-bromo- 2- floro- N-(pırimidin- 2- ilmetil) benzamid (74.5 mg, 29.3%) elde edildi. LCMS (m/z): 310.0/312.0 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk.

**Adım 4. 4- bromo- 2- floro-N-metil- N-(pırimidin-2- ilmetil) benzamid**

Bir şişeye DMF (2 mL) içinde 4-bromo-2-floro-N-(pırimidin-2- ilmetil) benzamid (74.5 mg, 0.24 mmol), NaH (mineral yağ içinde% 60 dispersiyon, 11.5 mg, 0.288 mmol) dolduruldu, bulamaca iyodometan (20 µl, 0.312 mmol) ilave edildi ve elde edilen karışım oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı, daha sonra su (20 µl) ile söndürüldü, konsantre edildi ve ham kalıntı EtOAc içinde çözüldü, su ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), konsantre edildi ve 4-bromo- 2- floro- N- metil-N-(pırimidin-2- ilmetil) benzamid yağ (55.3mg, % 71) olarak elde edildi. LCMS (m/z): 324.1/326.1 (MH<sup>+</sup>), 0.66 dk.

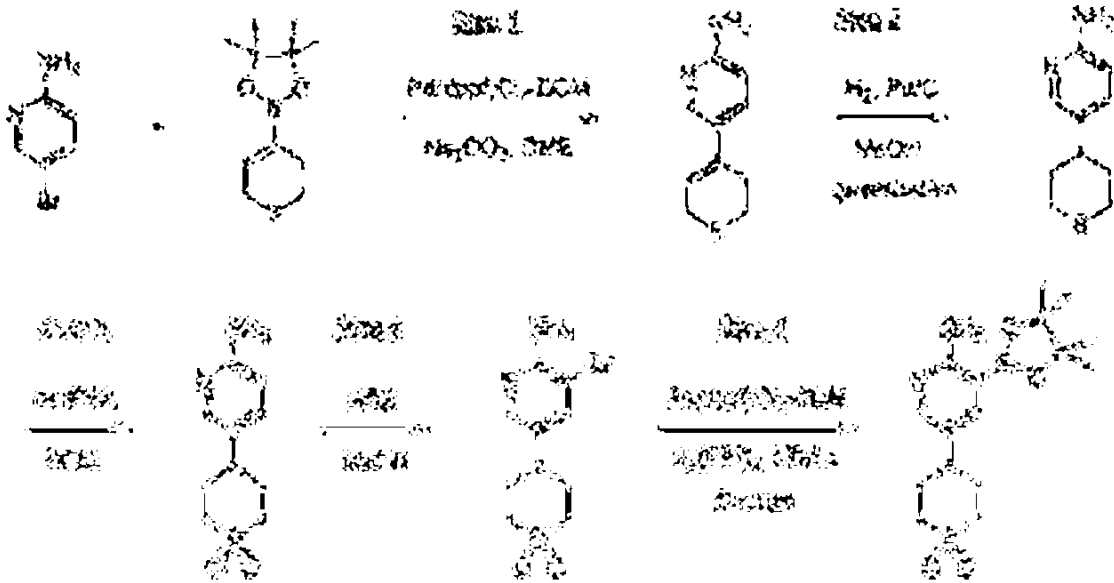
**Adım 5. 4-(2-amino-5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pıridin-3-il)-2- floro- N- metil- N-(pırimidin- 2- ilmetil) benzamid sentezi**

Bir mikrodalga reaktör şişesi, DME (1.5 mL) içindeki 5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il)- 3-(4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioksaborolan- 2-il) pıridin-2- amin (39.4 mg, 0.13 mmol), 4-bromo- 2-floro- N-metil- N-(pırimidin- 2- ilmetil) benzamid (28 mg, 0.086 mmol), sulu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 0.26 mL) dolduruldu ve karışım Argon ile arındırıldı, ardından tetrakis (trifenilfosfin) paladyum (10 mg, 8.6 mmol) ilave edildi ve nihai olarak temizlendi, daha sonra mühürlendi ve mikrodalga sentezleyicide 15 dakika süre ile 115 °C'de ısıtıldı.

DME tabakası toplandı, konsantre edildi ve kalıntı, prep HPLC saflaştırmasına tabi tutuldu ve nihai ürünü ihtiva eden fraksiyonlar birleştirildi, donduruldu, donduruldu, liyofilize edildi ve 4-(2-amino- 5-(tetrahidro-2H- pıran- 4- il) pıridin-3-il)-2-floro-N-metil-N-(pırimidin-2- ilmetil) benzamidin TFA tuzu beyaz bir toz halinde elde edildi. LCMS (m/z): 422.2 (MH<sup>+</sup>), 0.49 dak; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.81 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.54 (tdd, J = 11.5, 8.8, 2.7 Hz, 2H), 3.15-3.24 (m, 3H), 2.78-2.93 (m, 1H), 1.65-1.89 (m, 4H).

**4-(6-Amino- 5-bromopıridin- 3-il) tetrahidro- 2H- tiyopıran 1,1- dioksit ve 4-(6-Amino-5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2-il) pıridin-3-il) tetrahidro-2H- tiyopıran 1,1-dioksit sentezi**

Şema 13



15 **Adım 1. 5-(3,6- Dihidro- 2H- tiyopıran- 4-il) pıridin- 2- amin**

DME (6 mL) içindeki bir 5-bromopıridin- 2- amin (344 mg, 1.99 mmol) çözeltisine,2-(3,6-dihidro- 2H-tiyopıran- 4- il)- 4,4,5,5-tetrametil -1,3,2- dioksaborolan (300 mg, 1.33 mmol) ve sodyum karbonat (6mL, 3.98 mmol) ilave edildi. Karışım, 5 dakika boyunca azot ile temizlendi ve bunu, PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (108 mg, 0.13 mmol) ilavesi takip etti. Sonuçta elde edilen karışım 5 saat boyunca bir yağ banyosunda 115 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ile seyreltildi, su, tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve

konsantre edildi. Kalıntı, birleştirilen Fraksiyonlar verecek şekilde heptan içinde % 0-90 etil asetat ile elüte edilerek silika jeli (ISCO) üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve kahverengi renkli bir katı olarak 5-(3,6- dihidro-2H- tiyopiran-4- il) piridin-2- amin (120 mg, % 47) verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m/z): 193 (MH<sup>+</sup>), 0.44 dk.

### **Adım 2. 5-(Tetrahidro- 2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 2- amin**

Metanol (16 mL) içindeki bir 5-(3,6- dihidro- 2H- tiyopiran-4- il) piridin- 2- amin (260 mg, 1.35 mmol), Pd/C (36 mg, 0.33 mmol) süspansiyonu ortam sıcaklığında 16 saat boyunca hidrojen altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, ortam sıcaklığında 16 saat boyunca hidrojen altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DCM (80 mL) ile seyreltildi ve Celite vasıtası ile süzüldü. Filtrat, sarı renkli katı olarak 5-(tetrahidro- 2H- tiyopiran- 4- il) piridin-2-amin (240 mg, % 91 verim) verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m/z): 195 (MH<sup>+</sup>), 0.46 dk.

### **Adım 3. 4-(6- Aminopiridin-3- il) tetrahidro- 2H- tiyopiran 1,1- dioksit**

DCM (15 mL) içindeki buzla soğutulmuş bir 5-(tetrahidro-2H-tiyopiran-4-il) piridin-2-amin (290 mg, 1.49 mmol) çözeltisine 3-klorobenzoperoksoik asit (592 mg, 3.43 mmol) ilave edildi. Sonuçta elde edilen çözelti, ortam sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ile seyreltildi. Sonuçta elde edilen çözelti su, doymuş sulu sodyum bikarbonat ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, beyaz renkli bir katı olarak 4-(6-aminopiridin- 3-il) tetrahidro- 2H- tiyopiran 1,1- dioksit (140 mg, % 41.4) verecek şekilde heptan içinde % 0-100 etil asetat ile elüte edilerek silika jeli (ISCO) üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 227 (MH<sup>+</sup>), 0.25 dk.

### **Adım 4. 4-(6- Amino-5- bromopiridin-3- il) tetrahidro- 2H- tiyopiran 1,1- dioksit**

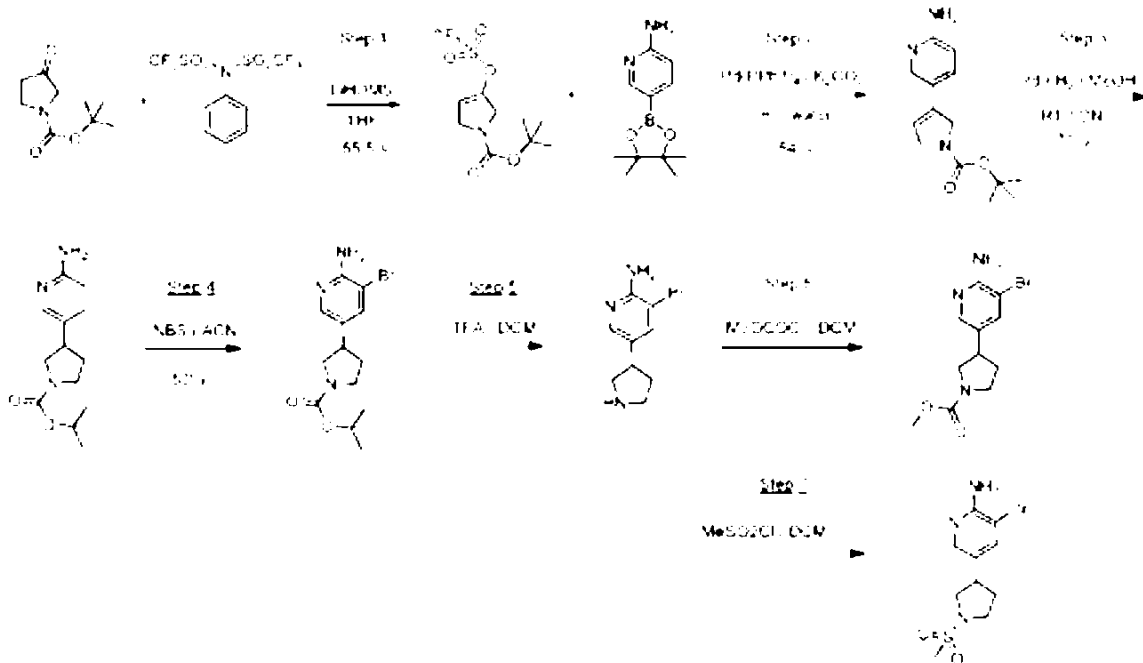
DCM (15 mL) içindeki buz soğukluğundaki bir 4-(6- aminopiridin- 3- il) tetrahidro- 2H- tiyopiran 1,1- dioksit (140 mg, 0.62 mmol) çözeltisine, NBS (110 mg, 0.62 mmol) iki kısım halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 dakika 0 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon çözeltisi, etil asetat ile seyreltildi, su, doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve 4-(6-amino- 5- bromopiridin- 3-il) tetrahidro-2H-tiyopiran 1,1-dioksit (190 mg, 0.62 mmol) verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m/z): 305/307 (MH<sup>+</sup>), 0.33 dk.

**Adım 5. 4-(6- Amino- 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioksaborolan- 2- il) piridin- 3- il) tetrahidro- 2H- tiyopiran 1,1- dioksit**

1,4-dioksan (7 mL) içindeki bir 4-(6-amino- 5-bromopiridin- 3-il) tetrahidro-2H-tiyopiran 1,1- dioksit (190 mg, 0.62 mmol) süspansiyonuna, bis (pinakolato) diboron (474 mg, 1.86 mmol) ve potasyum asetat (305 mg, 3.11 mmol) bunu takiben de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (61.0 mg, 0.075 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 16 saat boyunca bir yağ banyosunda 100 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ile seyreltildi ve nötr alümina (5 g) vasıtası ile filtrelendi. Filtrat, Celit üzerinden tekrar filtrelendi. Filtrat konsantre edildi ve kalıntı, heptan ile toz haline getirildi ve 4-(6-amino- 5-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il) piridin-3-il) tetrahidro-2H-tiyopiran 1,1- dioksit (140 mg, % 64 verim) verecek şekilde filtrelendi. LCMS (m/z): 271 (MH<sup>+</sup>), 0.15 dk.

**Metil 3-(6- amino-5- bromopiridin-3-il) pirolidin-1-karboksilat sentezi**

Şema 14



**Adım 1. tert-bütül 3 -(((triflorometil) sülfonil) oksi)-2,5- dihidro-1H- pirol- 1- karboksilat**

N<sub>2</sub> altında, fırında kurutulmuş bir şişeye tert-bütül 3- oksopirolidin- 1- karboksilat (2 g, 10.8 mmol) ve THF (16 mL) eklendi. Çözelti, aseton buz banyosunda (-78 °C) soğutuldu. Buna, lityum bis (trimetilsilil) amit (12.96 mL, 12.96 mmol) (THF içinde 1 M çözelti) ilave edildi. Reaksiyon karışımı -78 °C'de 15 dakika karıştırıldı, sonra THF (16

mL) içinde bir 1,1,1-trifloro- N-fenil-N-((triflorometil)sülfonil) metansülfonamid (4.05 g, 11.34 mmol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 30 dakika boyunca karıştırıldı, sonra 0 °C'ye ısıtıldı ve 1.5 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile söndürüldü ve daha sonra etil asetat ile özü çıkarıldı.

5 Birleşik ekstratlar, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün ISCO kolonu (% 0-30 EtOAc / heptan) ile tert-bütül 3 - (((triflorometil) sülfonil) oksi)-2,5-dihidro-1H- pirol- 1-karboksilat (1.9 g, % 55.5) sağlayacak şekilde saflaştırıldı.

### **Adım 2. tert- bütül 3-(6-aminopiridin- 3- il)-2,5- dihidro--1H- pirol- 1-karboksilat**

10 THF (10 mL) içindeki bir tert- bütül 3-(((triflorometil) sülfonil) oksi)- 2,5- dihidro-1H- pirol- 1- karboksilat (400 mg, 0.882 mmol) çözeltisi, 5 dakika boyunca N<sub>2</sub> ile temizlendi ve daha sonra potasyum karbonat (610 mg, 4.41 mmol), 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il) piridin-2- amin (233 mg, 1.059 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10.20 mg, 8.82 µmol) ve su (0.1 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı ısıtıldı ve gece boyunca 70 °C'de

15 karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, sulu doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi içine döküldü ve etil eter ile ekstrakte edilmiştir. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham kalıntı, arzu edilen ürünü (180 mg, % 54.6) verecek şekilde flaş kromatografisi (% 0-10 MeOH / DCM) ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 262,2 (MH<sup>+</sup>), 0.598 dk.

### **Adım 3. tert- Bütül 3-(6-aminopiridin-3- il) pirolidin-1-karboksilat**

MeOH (10 mL) içindeki tert- bütül 3-(6-amino piridin- 3-il)-2,5- dihidro- 1H- pirol- 1- karboksilata (180 mg, 0.482 mmol) N<sub>2</sub> atmosferi altında Pd-C (103 mg, 0.096 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında H<sub>2</sub> balonu altında karıştırıldı. 2 saat sonra reaksiyon karışımı, Celite pedinden süzüldü, metanol ile yıkandı ve aritılmadan

25 sonraki adım için devam eden istenen ürünü elde etmek üzere buharlaştırıldı (150 mg, % 71). LCMS (m/z): 264,2 (MH<sup>+</sup>), 0.565 dk.

### **Adım 4. tert- Bütül 3-(6-amino-5- bromopiridin-3- il) pirolidin -1- karboksilat**

Buz banyosunda asetonitril (4 mL) içindeki tert- bütül 3-(6-aminopiridin- 3-il) pirolidin- 1-karboksilat (60 mg, 0.228 mmol), NBS (36.5 mg, 0.205 mmol) ilave edildi ve

30 karıştırıldı. LCMS 30 dakika sonra ~ 1: 1 başlangıç materyali ve arzu edilen ürünü gösterdi. Buna 12 mg (0.3 eşdeğer) NBS eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. LCMS, tam reaksiyonu gösterir. Reaksiyon karışımına, sulu doymuş NaHCO<sub>3</sub> ilave edildi, 10

dakika boyunca karıştırıldı ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Birleşik ekstratlar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, bir daha saflaştırılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı (65 mg, % 83). LCMS (m/z): 342.1/344.1 (MH<sup>+</sup>), 0.624 dk.

5 **Adım 5. 3-bromo-5-(pirolidin-3-il) piridin-2-amin**

DCM (2,4 mL) içindeki bir tert-bütül 3-(6- amino- 5-bromopiridin- 3-il) pirolidin-1- karboksilat (65 mg, 0.171 mmol) çözeltilisine TFA (0,6 mL, 7.79 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, tolüen ile seyreltikten sonra vakumda buharlaştırıldı. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adımda kullanıldı. Ham verim kantitatif. LCMS (m/z): 242.1/244.1 (MH<sup>+</sup>), 0.214 dk.

**Adım 6. Metil 3-(6-amino-5- bromopiridin-3- il) pirolidin -1- karboksilat**

Buz banyosunda DCM (2 mL) içindeki bir 3-bromo-5-(pirolidin-3-il) piridin- 2- amin (20 mg, 0.083 mmol), DIEA (43,3 µl, 0.248 mmol) ve metil kloroformat (6.40 µl, 0.083 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda 30 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM ve su arasında bölüştürüldü. DCM katmanı ayrıldı ve tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adımda kullanıldı. LCMS (m/z): 300.0/ 302.0 (MH<sup>+</sup>), 0.421 dk.

20 **Adım 7. 3-bromo-5-(1- metilsülfonil) pirolidin- 3-il) piridin- 2- amin**

Buz banyosunda DCM içindeki bir 3-bromo-5-(pirolidin-3-il) piridin- 2- amin (20 mg, 0.083 mmol), DIEA (57,7 µl, 0.330 mmol) ve metansülfonil klorür (7.08 µl, 0.083 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda 30 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM ve su arasında bölüştürüldü. DCM katmanı ayrıldı ve tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adımda kullanıldı. LCMS (m/z): 320.0/ 322.0 (MH<sup>+</sup>), 0.363 dk.

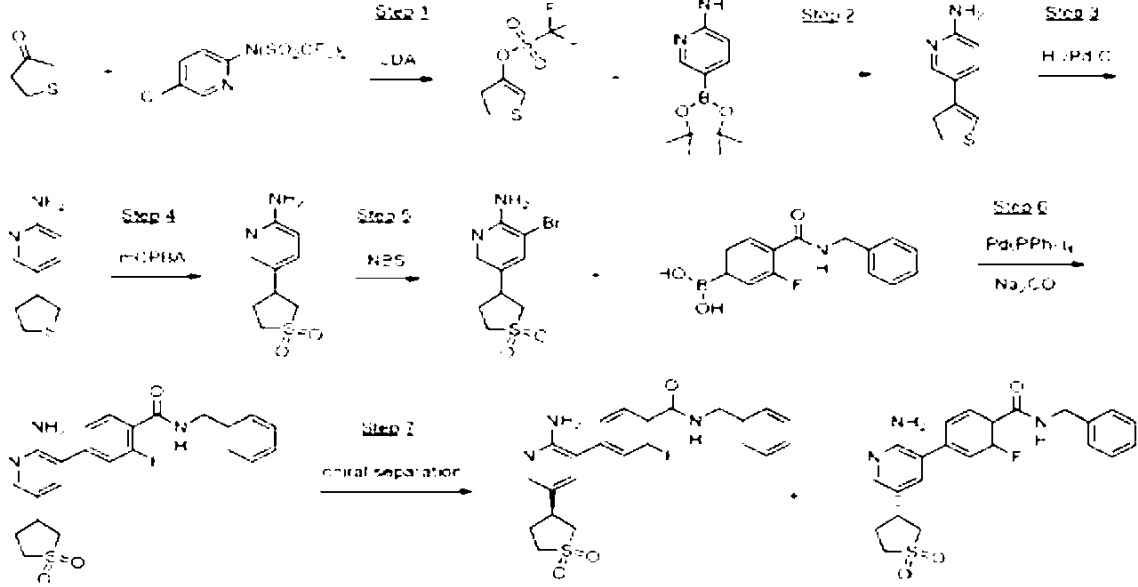
**Ornekler 4, 5 ve 6**

30 **4-(2- amino- 5-(1,1- dioksidotetrahidrotiyofen- 3- il) piridin-3- il)- N-benzil- 2- florobenzamid, (S)-4-(2-amino- 5-(1,1- dioksidotetrahidrotiyofen-3- il) piridin- 3-**



**il)- N- benzil- 2- florobenzamid ve (R)-4-(2- amino- 5-(1,1- dioksidotetrahidrotiyofen-3- il) piridin- 3- il)- N- benzil- 2- florobenzamid sentezi**

Şema 15



**5 Adım 1. 4,5-dihidrotiyofen-3-il triflorometansülfonat**

-75 ila -65 °C arasında taze hazırlanmış LDA'ya (40 mL THF içinde 10.5 mmol), 3 dakika boyunca damla damla dihidrotiyofen-3-(2H)-on / THF çözeltisi (1.02 g / 2 mL THF, 10 mmol) ilave edildi, daha sonra elde edilen reaksiyon karışımı, -75 °C'de 3 saat karıştırıldı, ardından damla damla N-(5-kloropiridin- 2-il)-1,1,1-trifloro-N-(triflorometilsülfonil) metansülfonamid / THF (4.12 g, 5 mL THF içinde 10.5 mmol) 10 dakika boyunca eklendi, daha sonra reaksiyon karışımı, en az 1 saat boyunca -75 °C'de karıştırıldı, ardından sıcaklık kademeli olarak gece boyunca oda sıcaklığına kadar ısıtıldı. Reaksiyon karışımı konsantre edildi ve kalıntı, Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O (100 mL/50 mL) arasında partisyona ayrıldı; eter tabakası sıra ila su (2 x 50 mL), pH 4.8 olan 3 M sodyum asetat tamponu (2 x 50 mL), 3M NaOH (2 x 50 mL) ile yıkandı ve magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, konsantre edildi ve ham ürün (2.05 g) olarak kahverengi bir yağ elde edildi, bu ürün, renksiz bir yağ halinde gradyan EtOAc / heptan (% 0-15) gradyanı ile elüt edilen silika jel üzerinde flaş kromatografisi ile arındırıldı ve istenen ürün (0.9 g, % 38.5 verim) elde edilmiştir.

**20 Adım 2. 5-(4,5- Dihidrotiyofen- 3-il) piridin- 2- amin**

Bir şişeye aşağıdaki tüm reaktifler ile dolduruldu: 4,5-dihidrotyofen-3-il triflorometansülfonat (900 mg, 3.84 mmol),  $K_3PO_4$  (2.45 g, 11.5 mmol), ve  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  eklentisi (314 mg, 0.384 mmol) ve DME(16 mL) ve karışım, Argon ile temizlendi, daha sonra mühürlendi ve gece boyunca harici yağ banyosu yolu ile 90 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve reaksiyon karışımındaki çökeltiler, süzülerek çıkarıldı ve süzüntü, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi ve ham ürün olarak siyah bir kalıntı elde edildi. Ham ürün, EtOAc (30 mL) içerisinde çözündürüldü, su ile (20 mL) yıkandı ve iki tabaka arasındaki slag, filtrasyon yolu ile uzaklaştırıldı. EtOAc katmanı toplandı, 1N HCl (2 x 20 mL) ile sıyırdı ve sulu katmanlar birleştirildi, EtOAc (20 mL) ile ovalandı, sulu NaOH (10 mL su içinde 3 g) ile bazikleştirildi, EtOAc (2 x 30 mL) ile özü çıkarıldı ve elde edilen EtOAc özleri birleştirildi, tuzlu su (30 mL) ile yıkandı, kurutuldu ( $Na_2SO_4$ ), konsantre edildi ve arzu edilen ürün, açık renkli bir katı olarak elde edildi. LCMS (m/z): 179.0 ( $MH^+$ ), 0.41, 0.43 dk (regioizomerler için).

#### 15 **Adım 3. 5-(tetrahidrotyofen- 3-il) piridin- 2- amin**

5-(4,5- dihidrotyofen- 3-il) piridin-2-amin (0.78 g, 4.38 mmol), etanol (30 mL) içerisinde çözündürüldü, buna Pd-C (Degussa, % 10, 0.233 g) eklendi ve karışım  $H_2$  balon altında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon, LCMS ile tamamlanmadı. Pd-C katalizörü, bir Celite pedinden filtre edilerek uzaklaştırıldı ve filtrata, yeni Pd-C katalizörü (0.24 g) ilave edildi ve karışım, 6 saat daha aynı koşullar altında  $H_2$  balonu altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, Celite pedinden süzüldü ve filtrat, renksiz bir yağ halinde 5-(tetrahidrotyofen-3-il) piridin-2-amin (0.661 g, % 84) verecek şekilde indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. LCMS (m/z): 181,2 ( $MH^+$ ), 0.39 dk.

#### **Adım 4. 3-(6- Aminopiridin-3- il) tetrahidrotyofen 1,1- dioksit**

25 5-(tetrahidrotyofen-3-il) piridin-2-amin (0.33 g, 1.831 mmol),  $CH_2Cl_2$  (15 mL) içinde çözüldü, buna mCPBA (% 70, 0.903 g, 3.66 mmol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırıldı ve reaksiyon karışımı indirgenmiş basınç altında konsantre edildi ve kalıntı, EtOAc/doymuş  $NaHCO_3$  (30 mL/20 mL) arasında bölüştürüldü, EtOAc katmanı doymuş  $Na_2CO_3$  (20 mL), tuzlu su (20 mL) ile yıkandı, kurutuldu ( $Na_2SO_4$ ), filtre edildi ve açık kahverengi bir yağ (96 mg, % 25) olarak 3-(6-aminopiridin-3-il) tetrahidrotyofen 1,1- dioksit verecek şekilde vakumda konsantre edildi. LCMS (m/z): 197,1 ( $MH^+$ ), 0.21 dk.

**Adım 5. 3-(6- Amino-5- bromopiridin-3- il) tetrahidrotiyofen 1,1- dioksit**

3-(6- Aminopiridin-3- il) tetrahidrotiyofen 1,1- dioksit (96 mg, 0.452 mmol), asetonitril (5 mL) içinde çözüldü ve solüsyon, 0 °C'ye soğutuldu, buna NBS (80 mg, 0.452 mmol) ilave edildi ve karışım 0 °C'de 40 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı indirgenmiş basınç altında konsantre edildi ve kalıntı, EtOAc/doymuş NaHCO<sub>3</sub> (30 mL/20 mL) arasında bölüştürüldü, EtOAc katmanı doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL), tuzlu su (20 mL) ile yıkandı, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtre edildi ve açık kahverengi bir yağ (50 mg, % 38) olarak 3-(6-amino- 5- bromopiridin-3-il) tetrahidrotiyofen 1,1- dioksit verecek şekilde vakumda konsantre edildi. LCMS (m/z): 293.0/291.0 (MH<sup>+</sup>), 0.29 dk.

**Adım 6. 4-(2-amino- 5-(1,1- dioksidotetrahidrotiyofen-3-il) piridin-3-il)-N-benzil- 2- florobenzamid**

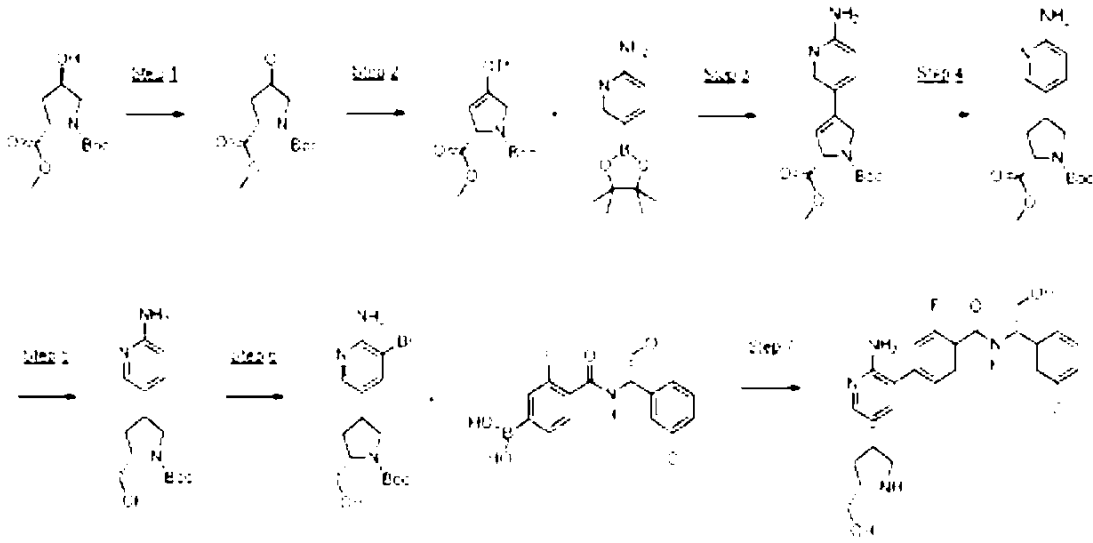
Bir mikrodalga reaktörüne, 3-(6-amino-5-bromopiridin-3-il) tetrahidrotiyofen 1,1-dioksit (50 mg, 0.172 mmol), 4-(benzilkarbamoil)-3-florofenilboronik asit (94 mg, 0.343 mmol), 2 M sulu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.34 mL) ve PdC<sub>2</sub>(dppf)-DCM eklentisi (14 mg) dolduruldu ve DME (3 mL) bir mikrodalga şişesine dolduruldu ve karışım Argon ile temizlendi, mühürlendi ve 105 °C'de 20 dakika boyunca ısıtıldı. Reaksiyon karışımının DME katmanı toplandı, azaltılmış basınç altında konsantre edildi ve kalıntı, EtOAc (5 mL) içerisinde yeniden çözüldü. EtOAc çözültisi 1N HCl (4 x 1 mL) ile sıyrıldı ve sulu katmanlar birleştirildi, EtOAc (2 x 1 mL) ile ovalandı, daha sonra indirgenmiş basınç altında konsantre edildi ve kalıntı EtOAc / doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL/1 mL) arasında bölüştürüldü ve EtOAc ekstraktı doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 1 mL), tuzlu su (1 mL) ile yıkandı, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), konsantre edildi ve kalıntı, aseto nitril / su (6 mL / 6 mL) içinde yeniden çözüldü, donduruldu ve açık sarı toz halinde rasemik 4-(2-amino- 5-(1,1- dioksidotetrahidrotiyofen- 3-il) piridin-3-il)- N-benzil-2- florobenzamidin verecek şekilde liyofilize edildi. LCMS (m/z): 440.2 (MH<sup>+</sup>), 0.60 dk; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 6H), 7.22-7.30 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.55-3.70 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.08-3.25 (m, 2H), 2.53 (ddd, J = 13.1, 7.4, 5.7 Hz, 1H), 2.18-2.40 (m, 1H). Rasemik ürün ayrıca, S)-4-(2-amino- 5-(1,1- dioksidotetrahidrotiyofen-3-il) piridin-3-il)-N- benzil-2- florobenzamid (Rt = 1.7 dk) ve (R)-4-(2-amino-5-(1,1- dioksidotetrahidrotiyofen-3-il) piridin-3-il)-N- benzil-2- florobenzamid (Rt = 2.22 dk) sağlamak üzere kiral SFC (ChiralPak 5mic OJ kolonu, 4.6x100 (mm), 5mL/dk,

MeOH+% 0.1 DEA = % 50) ile daha fazla çözüldü. Mutlak stereokimya keyfi olarak atandı.

## 5 Örnek 7

### 4-(2-amino-5 -((3R, 5S)-5-(hidroksimetil) pirrolidin-3-il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid sentezi

#### Şema 16



10

#### Adım 1. (S)-1-tert-bütül 2-metil 4-okso-pirrolidin-1,2-dikarboksilat

DCM (100 mL) içindeki bir (2S, 4R)-1-tert-bütül 2-metil 4-hidroksi-pirrolidin-1,2-dikarboksilat (10 g, 40.8 mmol) çözeltisi, 0 °C'ye kadar soğutuldu, daha sonra 20 dakika boyunca Dess-Martin periodinan (17.29 g, 40.8 mmol) ile kısım kısım işlendi.

15 Reaksiyon 1 saat 0 °C'de tutuldu ve daha sonra soğuk banyo uzaklaştırıldı. Oda sıcaklığında bir başka 3 saatin ardından, reaksiyon 300 mL 1: 1 doymuş sulu Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>: doymuş sulu NaHCO<sub>3</sub> ile işlendi. Reaksiyon, oda sıcaklığında kuvvetli bir şekilde gece boyunca karıştırıldı, daha sonra katmanlar ayrıldı. Organikler, su ve tuzlu su ile yıkandı, daha sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Elde edilen

20 karışım, DCM (20 mL) içinde bulamaç haline getirildi, daha sonra Celite üzerinden filtrelendi. Organikler konsantre edildi. Ham yağ, S)-1-tert-bütül 2-metil 4-okso-pirrolidin-

1,2-dikarboksilat (8.53 g, % 87 verim) sağlayacak şekilde tanelenmiş katılardan doğrudan süzme ile daha da saflaştırıldı. LCMS (m/z): 244.3 (MH<sup>+</sup>), 0.42 dk.

**Adım 2. 1-tert-bütül 2-metil 4 -(((triflorometil) sülfonil) oksi)-1 H-pirol-1,2 (2H, 5H)-dikarboksilat**

- 5 THF (30 mL) içindeki bir (S)-1-tert-bütül 2-metil 4-oksopirolidin-1,2-dikarboksilat (2.9 g, 11.92 mmol) çözeltisi, -78 °C'ye kadar soğutuldu, daha sonra THF içindeki (14.31 mL, 14.31 mmol) 1.0 M LiHMDS ile işlendi. Reaksiyon karışımı -78 °C'de 1 saat boyunca bekletildi, daha sonra THF (15 mL) içindeki bir N-(5-kloropiridin- 2-il)- 1,1,1- trifloro- N-(((triflorometil) sülfonil) metanesülfonamid (5.62 g, 14.31 mmol) ile muamele edildi.
- 10 Reaksiyon 1 saat -78 °C'de tutuldu ve daha sonra gece boyunca bir -30 °C buzdolabında yerleştirildi. Tamamlandığında, reaksiyon karışımı su ile söndürüldü ve eter ile seyreltildi. Organikler 1N sulu çözelti ile yıkandı. NaOH (40 mL), daha sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı kloroform (40 mL) içinde çözüldü ve 30 dakika süresince 0 °C'ye soğutuldu. Elde edilen bulamaç ~ 8 mL
- 15 toplam hacme konsantre edildi, daha sonra yapışkan madde filtrelendi ve (S)-1-tert-bütül 2- metil 4-(((triflorometil) sülfonil) oksi)-1H- pirol-1,2 (2H,5H)- dikarboksilat (4.4 g, % 98 verim) sağlayacak şekilde konsantre edildi. LCMS (m/z): 376.4 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk.

**Adım 3. (S)-1-tert- bütül 2-metil 4 -(6-aminopiridin-3- il)-1 H-pirol-1,2 (2H, 5H)-dikarboksilat**

- 20 THF (10 mL) içindeki bir (S)-1-tert- bütül 2- metil 4-(((triflorometil) sülfonil) oksi)-1H-pirol-1,2 (2H,5H)- dikarboksilat (1.55 g, 4.13 mmol), 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2-dioksaborolan- 2- il) piridin-2- amin (1.00 g, 4.54 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.239 g, 0.21 mmol) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.36 g, 10.32 mmol) çözeltisi ve su (2 mL) 10 dakika boyunca mikrodalga ile 100 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon daha sonra etil asetat (50 mL) ve su (25
- 25 mL) ile seyreltildi. Katmanlar ayrıldı ve organik maddeler su (25 mL) ve tuzlu su (25 mL) ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi, daha sonra (S)- 1- tert- bütül 2-metil 4-(6- aminopiridin-3- il)-1H- pirol- 1,2 (2H,5H)- dikarboksilat (0.955 g, % 72 verim) verecek şekilde flaş kromatografi [% 0-8 metanol / DCM eluent] ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 320.4 (MH<sup>+</sup>), 0.50 dk.

- 30 **Adım 4. (2S,4R)- 1-tert- bütül 2-metil 4 -(6- aminopiridin-3-il) pirolidin-1,2-dikarboksilat**

Metanol (30 mL) içindeki gazı giderilmiş bir (S)-1-tert- bütül 2- metil 4-(6- aminopiridin-3- il)-1H- pirol- 1,2 (2H,5H)- dikarboksilat (0.955 g, 2.99 mmol) çözeltilisine % 10 Pd/C (0.183 g, 0.172 mmol) ile muamele edildi, daha sonra 3 saat boyunca bir hidrojen atmosferi altında tutuldu. Tamamlandığında, reaksiyon daha sonra bir Celite pedinden  
5 filtre edildi ve (2S,4R)-1- tert- bütül 2- metil 4-(6-aminopiridin-3- il) pirolidin- 1,2- dikarboksilat (0.95 g, % 99 verim) sağlayacak şekilde konsantre edildi. LCMS (m/z): 322.5 (MH<sup>+</sup>), 0.52 dk.

**Adım 5. (2S,4R)-tert- bütül 4 -(6- aminopiridin-3-il)- 2-(hidroksimetil) pirolidin-1- karboksilat**

10 2-metil THF (18 mL) içindeki bir (2S, 4R)-1- tert- bütül 2-metil 4-(6- aminopiridin- 3-il) pirolidin-1,2- dikarboksilat (250 mg, 0.778 mmol) çözeltilisine, LiAlH<sub>4</sub> (59 mg, 1.56 mmol) ilave edildi. 15 dakika sonra reaksiyon, ardışık olarak su (60 µL), 1 N NaOH sulu solüsyon (60 µL) ve su (60 µL) ilave edilerek söndürüldü. Karışım 5 dakika kuvvetli bir şekilde karıştırıldı ve daha sonra 2-metil THF ile çalkalanarak Celite üzerinde  
15 süzüldü. Organikler, (2S, 4R)-tert-bütül 4-(6-aminopiridin- 3-il)-2-(hidroksimetil) pirolidin-1- karboksilat (230 mg, % 100 verim) verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m/z): 294.1 (MH<sup>+</sup>), 0.49 dk.

**Adım 6. (2S,4R)-tert- bütül 4 -(6- amino-5- bromopiridin- 3- il)- 2-(hidroksimetil) pirolidin-1- karboksilat**

20 MeCN (10 mL) içindeki bir (2S,4R)-tert- bütül 4-(6-aminopiridin-3- il)-2-(hidroksimetil) pirolidin-1- karboksilat (230 mg, 0.784 mmol) çözeltilisine, NBS (147 mg, 0.823 mmol) ile muamele edildi. 10 dakika sonra reaksiyon tamamlandı. Reaksiyona 10 mL 1:1 doymuş sulu NaHCO<sub>3</sub>: doymuş sulu Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ile muamele edildi ve karışım şiddetli bir şekilde 10 dakika boyunca karıştırıldı. Karışım etil asetat (30 mL) ile seyreltildi ve  
25 katmanlar ayrıldı. Organik maddeler, brin ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve (2S,4R)- tert- bütül 4-(6-amino- 5-bromopiridin- 3-il)-2-(hidroksimetil) pirolidin- 1-karboksilat (290 mg, % 100 verim) sağlayacak şekilde konsantre edildi. LCMS (m/z): 372.1/374.0 (MH<sup>+</sup>), 0.55 dk.

**Adım 7. 4-(2-amino-5 -(3R, 5S)-5-(hidroksimetil) pirrolidin-3-il) piridin-3-il)-N - ((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid**

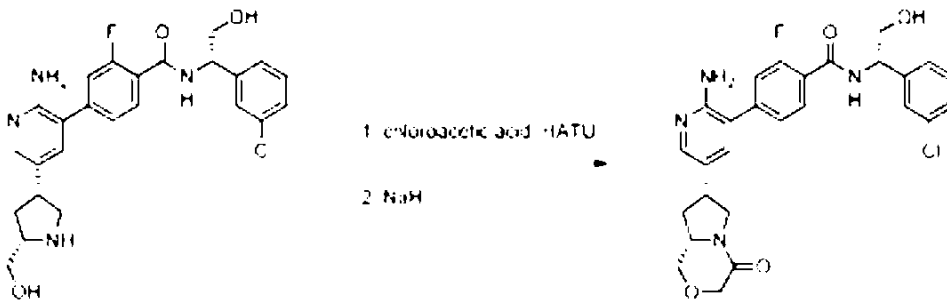
30 Şema 10'daki Adım 5 takip edilerek, (2S, 4R)- tert- bütül 4-(6-amino- 5-bromopiridin- 3- il)- 2-(hidroksimetil) pirolidin- 1- karboksilat ve (S)-(4-((1-(3-klorofenil)- 2-hidroksietil)

karbamoil)- 3- florofenil) boronik asit kullanılarak TFA tuzu (30 mg, % 35 verim) olarak (2S,4R)- tert- bütül 4-(6-amino- 5-(4-(((S)-1-(3- klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) piridin- 3- il)-2-(hidroksimetil) pirolidin-1- karboksilat elde edildi. LCMS (m/z): 585.3 , 587.3 (MH<sup>+</sup>), 0.74 dk. Daha sonra, bir (2S,4R)-tert-bütül 4-(6- amino-5-(4-(((S)- 1-(3-klorofenil)- 2- hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) piridin-3- il)- 2-(hidroksimetil) pirolidin-1- karboksilat-TFA çözeltisi DCM (2 mL) içinde çözüldü ve TFA (2.0 mL) ile işlendi. 30 dakika sonra, reaksiyon konsantre edildi ve daha sonra, bis-TFA tuzu halinde (15.0 mg, % 54 verim) 4-(2-amino-5 -((3R, 5S)-5-(hidroksimetil) pirolidin-3-il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid elde etmek üzere ters fazlı prep HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 485.2, 487.2 (MH<sup>+</sup>), 0.51 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.59 (dd, J = 4.50, 7.24 Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 4H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.24 -7.16 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 5H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 1H), 2.41 (td, J = 6.46, 12.91 Hz, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 1H).

#### 15 Örnek 8

#### 4-(2-amino-5 -((7R, 8aS)-4- oksoheksahidro- 1H- pirrolo [2,1- c]- [1,4] oksazin- 7- il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid sentezi

#### Şema 17



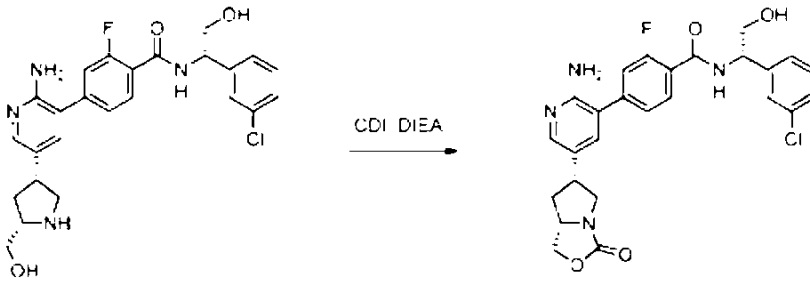
20 THF (2.5 mL) içindeki bir 4-(2-amino-5 -((3R, 5S)-5-(hidroksimetil) pirolidin-3-il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid (45 mg, 0.063 mmol) (bakınız Örnek 7) ve kloroasetik asit (7.2 mg, 0.076 mmol) çözeltisine HATU (36 mg, 0.095 mmol) ve DIEA (55 µL, 0.316 mmol) ile muamele edildi. Reaksiyon 1 saat oda sıcaklığında tutuldu. Reaksiyon karışımı daha sonra doğrudan NaH (15.2 mg, 0.631 mmol) ile işlendi. 15 dakika sonra, reaksiyon su (2 mL) ile söndürüldü ve reaksiyon karışımı etil asetat (10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik maddeler tuzlu su ile yıkandı,

daha sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, konsantre edildi, ardından 4-(2- amino-5-  
 ((7R,8aS)- 4-oksoheksahidro-1H- pirrolo [2,1-c][1,4] oksazin-7- il) piridin- 3- il)-N-((S)-  
 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid (13.0 mg, % 39 verim) elde edilecek  
 şekilde ters fazlı prep HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 525.2, 527.2 (MH<sup>+</sup>), 0.59  
 5 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.61 (dd, J = 4.30, 7.04 Hz, 1H), 7.91 (d, J =  
 1.96 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.24-7.16 (m,  
 1H), 5.16-5.05 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 3H), 3.53-  
 3.42 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.67 (q, J = 11.48 Hz, 1H).

### Örnek 9

10 **4-(2-amino-5 -((6R, 7aS)-3- oksoheksahidropirrolo [1,2-c] oksazol-6- il) piridin- 3-  
 il)-N -((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid sentezi**

### Şema 18

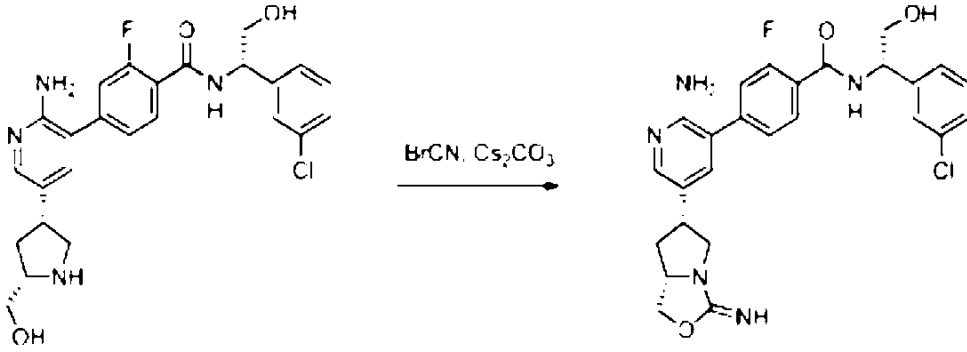


Asetonitril (0.5 mL) içindeki bir 4-(2-amino-5 -((3R, 5S)-5-(hidroksimetil) pirolidin-3-il)  
 15 piridin-3-il)-N -((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid (20 mg, 0.041 mmol)  
 ve DIEA (7.2 µL, 0.412 mmol) çözeltisine karbonildiimidazol (8.0 mg, 0.049 mmol) ile  
 muamele edildi. 1 saat sonra, başlangıç malzemesi tamamen tüketildi. Reaksiyon  
 karışımı, 1.0 N sulu NaOH çözeltisi (1.0 mL) ile söndürüldü ve karışım 5 dakika  
 süresince kuvvetli bir şekilde karıştırıldı, sonra DCM (10 mL) ile seyreltildi. Organik  
 20 maddeler, tuzlu su (2 mL) ile yıkandı ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi.  
 Ham materyal, 4-(2-amino-5 -((6R, 7aS)-3- oksoheksahidropirrolo [1,2-c] oksazol-6-il)  
 piridin-3- il)- N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)- 2- florobenzamid (2.0 mg, % 7 verim)  
 elde etmek üzere ters fazlı prep HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 511.3, 513.3 (MH<sup>+</sup>),  
 0.61 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.92-7.84 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.44-7.40  
 25 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 4.61-4.56 (m,  
 1H), 4.34 (dd, J = 3.52, 9.00 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.74-3.62  
 (m, 1H), 2.41 (td, J = 5.72, 11.64 Hz, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H).



**Ornek 10****4-(2-amino-5-((6R, 7aS)-3- iminoheksahidropirrolo [1,2-c] oksazol-6- il) piridin-3- il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid sentezi**

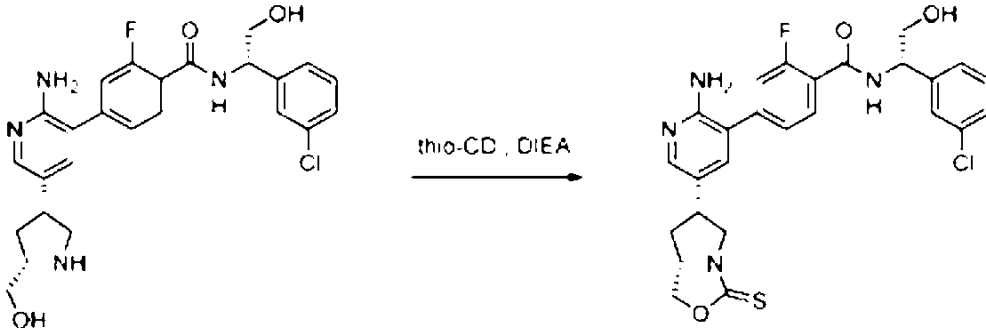
## 5 Şema 19



Etanol (0.75 mL) içindeki oda sıcaklığında bir 4-(2-amino- 5-((3R,5S)- 5-(hidroksimetil) pirolidin-3- il) piridin- 3-il)- N-((S)- 1-(3-klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid (12.5 mg, 0.026 mmol) (Ornek 7) ve sezyum karbonat (33.6 mg, 0.103 mmol) çözeltisine siyanojen bromür (6.2 µL, 0.031 mmol) ile muamele edildi. 1 saat sonra, reaksiyon su (1.0 mL) ile seyreltildi ve etil asetatın (10 mL) içine ekstrakte edildi. Organik maddeler tuzlu su (2 mL) ile yıkandı, daha sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, konsantre edildi ve 4-(2- amino- 5-((6R,7aS)- 3-iminoheksahidropirrolo [1,2-c] oksazol-6- il) piridin- 3- il)-N-((S)- 1-(3-klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2-florobenzamid elde edilecek şekilde ters fazlı prep HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 510.1, 512.1 (MH<sup>+</sup>), 0.52 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.63-8.54 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.80 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.32 (s, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.02 -1.89 (m, 1H).

20 **Ornek 11****4-(2-amino-5-((6R, 7aS)-3- tiyosoheksahidropirrolo [1,2-c] oksazol-6- il) piridin-3- il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid**

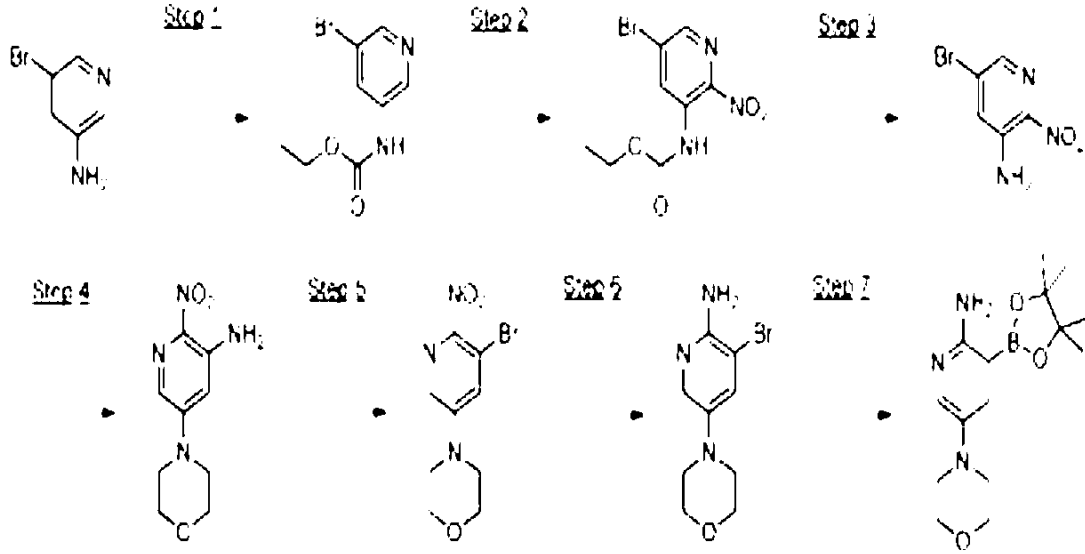
## Şema 20



- Asetonitril (0.75 mL) ve DMF (0.5 mL) içindeki bir (2S,4R)- tert- bütül 4-(6-amino- 5-(4-(((S)-1-(3-klorofenil)-2- hidroksietil) karbamoil)- 3- florofenil) piridin- 3- il)- 2- (hidroksimetil) piroolidin-1-karboksilat (45 mg, 0.063 mmol) (bakınız, Örnek 7)
- 5 çözeltilisine DIEA (42 µL, 0.240 mmol) ve tiyokarbonil diimidazol (15.6 mg, 0.088 mmol) ilave edildi. 2 saat sonra, reaksiyon 1 N sulu çözelti ile söndürüldü. NaOH (1 mL) ve karıştırılmış bir tiyokarbamat yan ürününün ayrışmasını sağlamak için kuvvetlice karıştırıldı. Reaksiyon daha sonra etil asetat (10 mL) ile seyreltildi, su (5 mL) ve tuzlu su (5 mL) ile yıkandı, daha sonra sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi.
- 10 Ham materyal, 4-(2-amino-5 -((6R, 7aS)-3- tiyosoheksahidropirrolo [1,2-c] oksazol-6- il) piridin-3- il)- N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)- 2- florobenzamid (3.2 mg, % 11 verim) elde etmek üzere ters fazlı prep HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 527.3, 529.3 (MH<sup>+</sup>), 0.67 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.64 (dd, J = 3.91, 7.04 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.96 Hz, 2H), 7.83-7.77 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.30-7.26 (m, 3H),
- 15 7.25-7.19 (m, 2H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 3H), 3.85-3.65 (m, 8H), 2.38 (td, J = 5.58, 11.54 Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H).

### **5-Morfolino- 3-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) piridin-2-amin sentezi**

Şema 21



### **Adım 1. Etil (5-bromopiridin-3-il) karbamat**

5-bromopiridin-3-amin (20 g, 116 mmol), DCM (500 mL) içerisinde çözüldürüldü ve piridin (28.0 mL, 347 mmol) ilave edildi, ardından damla damla etil kloroformat (11.44 mL, 119 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1,5 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, DCM ile seyreltildi. İki faz ayrıldı ve organik faz, % 10 CuSO<sub>4</sub> çözeltisi (2x) doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (1x), Tuzlu su (1x) ile yıkandı, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ve buharlaştırıldı. Kalıntı dietil eter ile tritüre edildi, filtrelendi ve beyaz bir katı olarak etil (5- bromopiridin- 3-il) karbamat (21.58 g, % 76) elde edilerek kurutuldu. LCMS (m/z): 247.0 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.62-8.15 (m, 3 H) 7.00 (br. s., 1 H) 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2 H) 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

### **Adım 2. Etil (5-bromo-2-nitropiridin-3-il) karbamat**

Konsantre edilmiş H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60 mL, 1126 mmol) ve dumanlı HNO<sub>3</sub>'ün (40 mL, 895 mmol) bir karışımına, etil (5-bromopiridin- 3-il) karbamat (21.5 g, 88 mmol) kısımlar halinde 0 °C'de ilave edildi. 0 °C'de 5 dakikalık karıştırmanın ardından, karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı ve buzlu suyun üzerine döküldü. Bir çarpışma meydana geldi ve süzüldü ve su ile iyice yıkandı ve kurutuldu. Etil (5-bromo-2- nitropiridin- 3-il) karbamat (21.26 g, % 84) bu şekilde beyaz bir katı olarak elde edildi. LCMS (m/z): 290.1 (MH<sup>+</sup>), 0.76 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.63 (br. s., 1 H) 9.33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 4.32 (q, J = 7.3 Hz, 3 H) 1.68 (br. s., 2 H) 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 4 H).

### **Adım 3. 5-Bromo-2- nitropiridin-3- amin**

Etil (5- bromopiridin- 3-il) karbamat (8 g, 27.6 mmol), EtOH (250 mL) içerisinde çözdürüldü ve çözelti, bir buz banyosu ile 5 °C'ye kadar soğutuldu. Soğuk 1M KOH (130 mL, 130 mmol) damla damla ilave edildi, 5 °C'nin altında tutuldu. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı, azaltılmış basınç altında konsantre edildi. Konsantrasyondan sonra, filtrelenen, su ile yıkanan ve 5-bromo- 2-nitropiridin- 3-amini (5.02 g, % 83) verecek şekilde kurutulmuş bir çökmüş madde oluşur. LCMS (m/z): 220.1 (MH<sup>+</sup>), 0.46 dk; 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1 H) 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 6.03 (br. s., 2 H).

### **Adım 4. 5-Morfolino- 2- nitropiridin- 3- amin**

5-Bromo- 2-nitropiridin- 3-amini (2.32 g, 10.6 mmol), morfolin (5 mL, 57.4 mmol) içerisinde süspansiyon edildi ve çözelti, 1 saat boyunca 140 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve katı çöken maddesi, su ile ezildi ve süzüldü. Elde edilen bu katı su, EtOH ile yıkandı ve parlak sarı bir toz halinde 5-morfolino- 2- nitropiridin- 3- amin (2.0 g, 8.92 mmol, % 84) elde edilecek şekilde kurutuldu. Önceki adımın çıktısına bağlı olarak, bu katı, hala önceki adımdan gelen etoksi türevini içerebilir ve iki bileşik, silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile ayrılabilir (analogix, heptan içinde % 20 EtOAc, 2 dakika boyunca, % 100'e kadar EtOAc ile 15 dakika, daha sonra % 100 EtOAc ile 20 dakika). LCMS (m/z): 225.1 (MH<sup>+</sup>), 0.43 dk; 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.54 (s, 1 H) 8.57 (d, J = 2.7 Hz, 1 H) 7.85 (d, J = 2.7 Hz, 1 H) 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 6.32 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 6.00 (br. s., 1 H) 3.93-3.83 (m, 7 H) 3.83-3.74 (m, 3 H) 3.63-3.55 (m, 3 H) 3.51-3.43 (m, 3 H) 3.41- 3.31 (m, 4 H).

### **Adım 5. 4-(5- bromo-6-nitropiridin-3-il) morfolin**

Manyetik bir karıştırma çubuğu, bir damlatma hunisi ve bir termometre ile donatılmış üç boyunlu yuvarlak tabanlı bir şişe CuBr (629 mg, 4.4 mmol) ve HBr (25 mL) ile dolduruldu. Çözelti -5 °C'ye soğutuldu (buzlu tuz banyosu). Katı 5-morfolino- 2-nitropiridin- 3- amin (983 mg, 4.4 mmol) yavaşça eklendi, bunu H<sub>2</sub>O (25 mL) içindeki bir NaNO<sub>2</sub> (333 mg, 4.8 mmol) çözeltisinin damlama hunisi ile yavaşça eklenmesi izledi, bu da sıcaklığın 0 °C'nin üzerine çıkmamasını sağladı. Reaksiyon karışımı -5 °C'de 1 saat boyunca karıştırıldı, oda sıcaklığına ısıtıldı ve ilave bir 1.5 saat daha karıştırıldı. Reaksiyonun, LCMS ile tamamlandığı kabul edildi ve karışım tekrar 0 °C'ye

soğutuldu, 6 N NaOH ile pH 12'ye kadar söndürüldü, su ile seyreltildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. EtOAc, su (x2), tuzlu su (x1) ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, yüksek vakum altında kurutularak EtOH ile azeotroplandı, açık sarı bir katı halinde 4-(5-bromo- 6-nitropiridin- 3-il) morfolin (1.21 g, 4.20 mmol, % 6 verim) elde edildi. LCMS (m/z): 288.2 (MH<sup>+</sup>), 0.65 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.08-7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 3.98-3.81 (m, 4 H) 3.45-3.30 (m, 4 H).

### **Adım 6. 3-Bromo-5- morfolinopiridin-2- amin**

4-(5- Bromo- 6- nitropiridin-3-il) morfolin (95 mg, 0.33 mmol) EtOH (12 mL) içinde çözüldü ve su (3.0 mL), bunu takiben SnCl<sub>2</sub> (313 mg, 1.65 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 2 saat süre ile 80 °C'ye ısıtıldı, oda sıcaklığına soğutuldu ve DCM ile seyreltildi. İki faz ayrıldı, organik faz su ile yıkandı. Sulu faz DCM ile geri ekstrakte edildi. pH, 6N NaOH ile 12'ye ayarlandı ve karışım DCM ile daha da ekstrakte edildi. Organik ekstraktlar birleştirildi, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ve arzu edilen 3- bromo- 5- morfolinopiridin- 2-amini (71.5 mg, % 84) elde edecek şekilde, düşük basınç altında buharlaştırıldı. LCMS (m/z): 260.0 (MH<sup>+</sup>), 0.37 dk.

### **Alternatif Yöntem**

Yuvarlak tabanlı bir şişede MeOH (150 mL) içindeki 4-(5-bromo- 6- nitropiridin- 3-il) morfolinin (2 g, 6.9 mmol) bir solüsyonuna Zn tozu (4.54 g, 69.4 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutuldu. Katı NH<sub>4</sub>Cl (3.71 g, 69.4 mmol), 5 dakika boyunca kısımlar halinde ilave edildi. Heterojen reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı, filtre keki, metanol ve etanol ile yıkanan bir Celite tamponundan süzüldü. Filtrat, kahverengimsi bir katıya konsantre edildi; bu, hafifçe kırık beyaz bir katı olarak 3-bromo-5 -morfolinopiridin-2-amin (936 mg, % 52.2) elde edilecek şekilde silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (ISCO, 80 g kolonu, 15 dakika içinde % 0-70 EtOAc / heptan ve % 70 EtOAc ila 25 dakika). LCMS (m/z): 258.2 (MH<sup>+</sup>), 0.35 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 7.40-7.30 (m, 1 H) 4.66 (br. s., 2 H) 3.91- 3.74 (m, 4 H) 3.07-2.90 (m, 4 H).

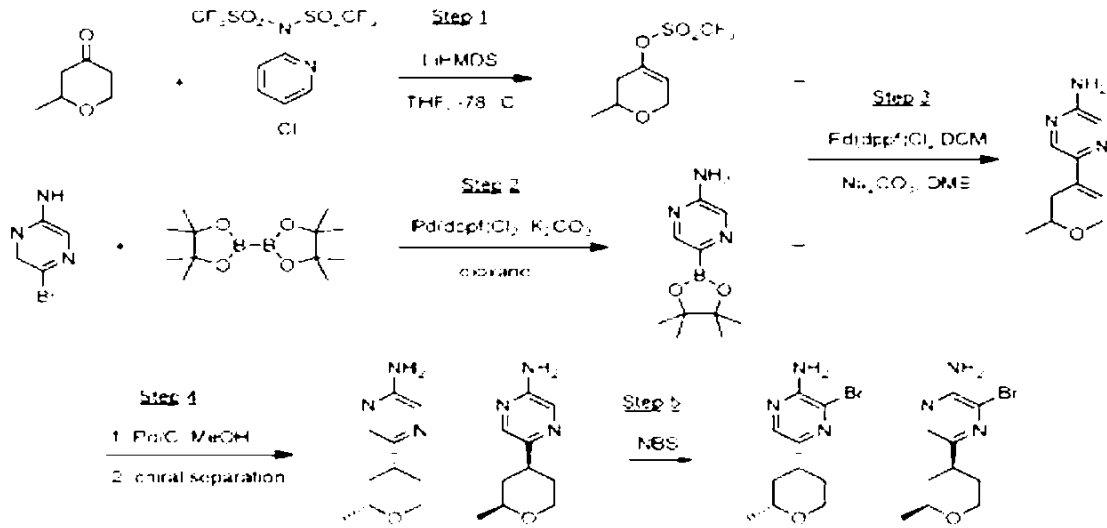
### **Adım 7. 5-Morfolino- 3-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) piridin-2- amin**

3-bromo- 5- morfolinopiridin- 2- amin (36 mg, 0.14 mmol), bis (pinakolato) diboron (70.8 mg, 0.28 mmol), potasyum asetat (41.1 mg, 0.42 mmol) ve trisikloheksilfosfin (5.9 mg, 0.021 mmol) bir basınçlı kapta 1,4-dioksan (1.5 mL) içerisinde çözüldü.

Karışım, N<sub>2</sub> ile tasfiye edildi ve paladyum diasetat (3.1 mg, 0.014 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat süre ile 110 °C'ye ısıtıldı, oda sıcaklığına soğutuldu ve etil asetat ile seyreltildi. SylaBondDMT eklendi, karışım 1 saat karıştırıldı, bir Celite ped üzerinde süzüldü ve konsantre edildi, istenen 5- morfolino-3-(4,4,5,5- tetrametil-1,3, 2- dioksaborolan-2-il) pirazin-2-amin ihtiva eden 2.13 mg bir katı elde edildi. Bu katı, bir sonraki adımda başkaca saflaştırılmadan kullanıldı. LCMS (m/z): 224.0 (MH<sup>+</sup>), 0.33 dk (boronik asit için).

### **3-bromo-5 -((2R, 4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-amin ve 3-bromo-5 -((2S, 4S)-2-metiltetrahidro- 2H-piran-4-il) pirazin-2-amin sentezi**

#### 10 Şema 22



#### **Adım 1. 2- metil-3,6- dihidro-2H- piran- 4-il triflorometansülfonat**

THF (8.76 mL) içindeki bir 2-metilhidro- 2H-piran- 4 (3H)-on (2g, 17.52 mmol) çözeltilisine, -78 °C'de damla damla LiHMDS (18.40 mL , 18.40 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı -78 °C'de 1.5 saat karıştırıldı, daha sonra N-(5-kloropiridin-2-il)-1,1,1 -trifloro-N -((triflorometil) sülfonil) metansülfonamid (7.22 g, 18.40 mmol)) THF (17 mL) içinde -78 °C'de eklendi. Karışım -78 °C'de 1 saat karıştırıldı ve daha sonra oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı ve gece boyunca karıştırıldı. Tepkime, TLC ile izlendi. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı, EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi. Birleştirilen organik katmanlar su, tuzlu su ile yıkandı ve susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Arzu edilen bileşik

(4.2 g, 17.06 mmol), heptan içinde % 30 EtOAc ile yıkanarak flaş kolon kromatografisi ile kahverengi bir yağ halinde elde edildi.

**Adım 2. 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) pirazin- 2-amin**

Dioksan (16.42 mL) içindeki bir 5-bromo pirazin- 2- amin (1 g, 5.75 mmol), bis (pinakolato) diboron (2.92 g, 11.49 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (0.469 g, 0.575 mmol) çözeltilisine gaz giderildikten hemen sonra potasyum asetat (1.692 g, 17.24 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, mikrodalgada 20 dakika 120 °C'de ısıtıldı. EtOAc ile seyreltildi ve reaksiyon karışımı Celite'den süzüldü. Konsantre edildi ve ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adımda kullanıldı. LCMS (m/z): 140 (boronik asit için MH<sup>+</sup>), 0.12 dk.

**Adım 3. 5-(2-metil- 3,6- dihidro- 2H-piran- 4-il)- pirazin- 2- amin**

DME (9.82 mL) içindeki bir 2-metil- 3,6-dihidro- 2H-piran- 4-il triflorometansülfonat (0.637 g, 2.88 mmol), 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan -2-il) pirazin-2-amin (0.914 g, 3.74 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (0.235 g, 0.288 mmol) çözeltilisine 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.27 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalgada sentezleyicide (120 °C, 10 dakika) ısıtıldı. Etil asetat ilave edildi ve doymuş NaHCO<sub>3</sub> ve su ile yıkandı. Daha sonra istenen bileşik, 1N HCl sulu tabakasına ekstrakte edildi ve EtOAc ile yıkandı. 2N NaOH ile bazlaştırıldı ve ürün EtOAc katmanına ekstrakte edildi. EtOAc organik katmanı su ile yıkandı ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Süzüldü ve 250 mg istenen bileşiği verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m/z): 192.2 (MH<sup>+</sup>), 0.40 dk.

**Adım 4. 5-((2R,4R)- 2- metiltetrahidro- 2H-piran- 4-il) pirazin- 2-amin**

MeOH (13,100 mL) içinde bulunan bir 5-(2-metil- 3,6- dihidro-2H- piran- 4- il) pirazin- 2- amin (250 mg, 1.307 mmol) solüsyonuna Pd/C (278 mg, 0.261 mmol) eklendi. Çözeltinin gazı, 10 dakika boyunca N<sub>2</sub> akışı ile alındı. H<sub>2</sub> gazı ile temizlendikten sonra hidrojen balonu ile donatıldı. Reaksiyon karışımı 25 saat boyunca karıştırıldı. Celite'den süzüldükten sonra, uçucu madde ham ürünü vermek üzere çıkarıldı; bu, 180 mg diastereomer sağlayacak şekilde DCM içinde % 0-10 MeOH ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. Daha sonra kiral ayrılma (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), 5 mL / dak, EtOH + % 0.1 DEA = % 15), % 22 verimle 40 mg 5-((2R, 4R)-2-metiltetrahidro- 2H- piran-4 -il) pirazin-2-amini (Rt = 1.32 dak; LCMS (m / z): 194.2 (MH<sup>+</sup>), 0.44 dakika) ve % 16 verimle 30 mg istenen 5 -((2S, 4S)-2-

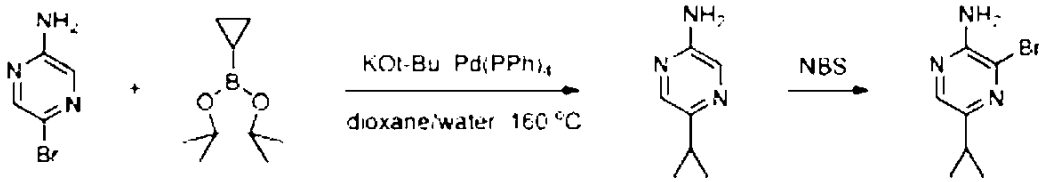
metiltetrahidro- 2H-piran-4-il) pirazin-2-amin (Rt = 1.83 dk; LCMS (m / z): 194.2 (MH<sup>+</sup>), 0.44 dakika) sağladı.

**Adım 5. 3-bromo-5 -((2R, 4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-amin ve 3-bromo-5 -((2S, 4S)-2-metiltetrahidro- 2H-piran-4-il) pirazin-2-amin**

- 5 Asetonitril (3 mL) içindeki bir 5 -((2R, 4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-amin (40 mg, 0.207 mmol) çözeltisine NBS (35.0 mg, 0.197 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 dakika 0 °C'de karıştırıldı. NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı, üç kez EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi ve su ve tuzlu su ile yıkandı. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve olduğu gibi
- 10 kullanılan 47 mg 3-bromo- 5-((2R, 4R)- 2-metiltetrahidro- 2H-piran- 4-il) pirazin-2-amin sağlamak üzere konsantre edildi. LCMS (m/z): 274 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk. 5-((2S,4S)-2-metiltetrahidro- 2H- piran- 4-il) pirazin-2-amin için yukarıdaki yöntem takip edilerek, 3-bromo- 5-((2S,4S)- 2-metiltetrahidro- 2H- piran-4- il) pirazin- 2-amin elde edildi. LCMS (m/z): 274 (MH<sup>+</sup>), 0.65 dk. Ürünlerin mutlak stereokimyası isteğe bağlı olarak belirlendi.

15 **3-Bromo- 5- siklopropil pirazin- 2- aminin sentezi**

Şema 23



**Adım 1. 5- siklopropil pirazin- 2- amin**

- Bir mikrodalga şişesi, 5-bromo pirazin-2- amin (400 mg, 2.3 mmol), 2- siklopropil-4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan (1.16 g, 6.9 mmol), KOt-Bu (t-BuOH içinde 1M, 9.2 mL), 1,4-dioksan (10 mL) ve su (0.10 mL) ile dolduruldu ve karışım Argon ile arındırıldı, bunu Palladyum tetrakis (266 mg, 0.23 mmol) ilavesi ve nihai bir Argon arıtması takip etti, daha sonra karışım kapatıldı ve 20 dakika boyunca mikrodalga reaktörü vasıtası ile 150 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımına, 2. kısım Paladyum
- 20 Tetrakis (266 mg) ilave edildi ve reaksiyon, 20 dakika boyunca mikrodalga reaktör aracılığıyla 160 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı ince bir Celite tabakasından süzüldü ve süzüntü konsantre edildi. Kalıntı, EtOAc (6 mL) ile toz haline getirildi ve çöktüler, santrifüj ve filtrasyon yoluyla uzaklaştırıldı. EtOAc süpernatantı sulu TFA çözeltisi (3 x



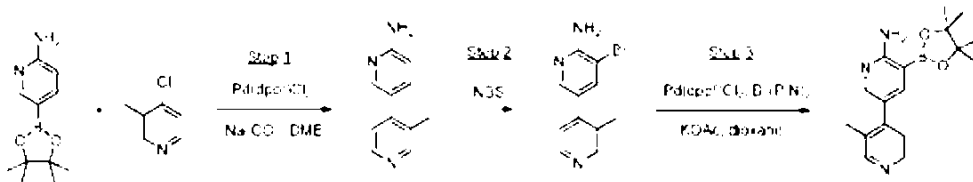
3 mL, TFA / su-1 mL / 10 mL) ile tekrar ekstrakte edildi. TFA çözeltileri birleştirildi, asetonitril (10 mL) ile seyreltildi, donduruldu ve sarı renkli bir toz içinde 5-siklopropil pirazin-2- amini vermek üzere liyofilize edildi. Liyofilizasyondan sonra ürün bir şişeye aktarıldı, doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3mL) ile pH> 12'ye bazlaştırıldı, EtOAc (4 x 6 mL) ile özü çıkarıldı, EtOAc özleri birleştirildi ve konsantre edildi ve yüksek vakum altında daha fazla kurutuldu ve nihai 5- siklopropil pirazin- 2 -amin serbest bazı elde edildi (79 mg, % 25.4 verim). LCMS (m/z): 136.1 (MH<sup>+</sup>), 0.30 dk. 1H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 0.94-1.00 (m, 2H), 0.87-0.93 (m, 2H).

### 10 Adım 2. 3- bromo- 5- siklopropil pirazin- 2- amin

Asetonitril (10 mL) içindeki bir 5-siklopropil pirazin-2- amin (79 mg, 0.584 mmol) çözeltisi, 0 °C'ye kadar soğutuldu ve LCMS ile reaksiyon ilerlemesini yakından takip ederken NBS'nin (140 mg, 1.46 mmol) 1 saatlik bir periyot boyunca yavaş yavaş eklenmesi ile işlendi. Reaksiyon karışımı konsantre edildi ve kalıntı, EtOAc (2 x 5 mL) ile toz haline getirildi ve EtOAc süpernatantları santrifüj ile ayrıldı, birleştirildi ve 1N NaOH (3 x 1 mL) ile yıkandı ve EtOAc katmanı kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde), konsantre edildi ve kahverengi bir ham kalıntı elde edildi. Ham ürün, renksiz katı halinde 3-bromo-5- siklopropil pirazin-2- amin (38.2 mg, % 38.5 verim) sağlamak üzere gradyan EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (% 0-30) ile elüte edilmiş silika jel üzerinde flaş kromatografisi ile daha da saflaştırıldı. LCMS (m/z): 214.0/216.0 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk.

### 3'-metil- 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il)- [3,4'-bi piridin]- 6-amin sentezi

Şema 24



### 25 Adım 1. 3'- Metil- 3,4'- bipiridin- 6- amin

DME (45.4 mL) içindeki bir çözeltiliye (2 g, 9.09 mmol), 4-kloro- 3-metilpiridin (1.739 g, 13.63 mmol), ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (0.742 g, 0.909 mmol) ve 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.15 mL) ilave edildi, karışım 5 dakika boyunca azot ile arıtıldı. Kapatılmış

cam kap içindeki reaksiyon karışımı, gece boyunca 120 °C'ye kadar ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile ekstrakte edildi, organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı. Organik, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, filtrelendi ve ham ürünü elde etmek üzere konsantre edildi. Ham materyal, 3'-metil- 3,4'- bipiridin-6- amin (255 mg, 1.377 mmol, % 15.15 verim) elde etmek üzere flaş kromatografisi (% 0-100 EtOAc / heptan) ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 406.3 (MH<sup>+</sup>), 0.47 dk.

### **Adım 2. 5- bromo-3'- metil- 3,4'- bipiridin- 6- amin**

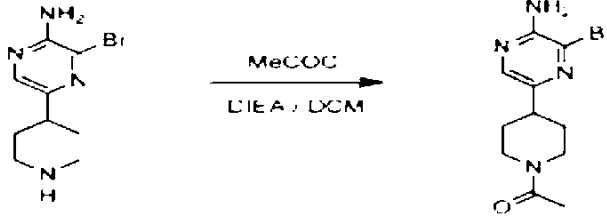
DCM (4499 mL) içindeki buz soğukluğundaki bir 3'-metil- 3,4'-bipiridin-6- amin (250 mg, 1.350 mmol) çözeltisine, NBS (264 mg, 1.485 mmol) iki kısım halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca 0 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ile seyreltildi ve su, tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntıya, heptan ile muamele edildi, katı kahverengi renkli bir katı olarak 5-bromo- 3'-metil- 3,4'-bipiridin- 6-amin (350 mg, 1.325 mmol, % 98 verim) verecek şekilde süzüldü ve bir sonraki reaksiyon adımında saflaştırılmadan kullanıldı. LCMS (m/z): 264.4/266.4 (MH<sup>+</sup>), 0.32 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.51 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.06 (br. s., 2 H), 2.32 (s, 3 H).

### **Adım 3. 3'-metil- 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il)-3,4'-bi piridin- 6- amin**

1,4-dioksan (947 µL) içindeki bir (5- bromo- 3'-metil- 3,4'- bipiridin-6- amin (100 mg, 0.379 mmol) solüsyonuna, bispinB (288 mg, 1.136 mmol) ve potasyum asetat (186 mg, 1.893 mmol) eklendi. Karışım, 5 dakika boyunca azot ile temizlendi, daha sonra PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (30.9 mg, 0.038 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 10 dakika boyunca mikrodalgada 120 °C'ye ısıtıldı, İstenen ürünün oluşumu doğrulandı. Yine bir miktar başlangıç materyali kalmıştı, 10 dakika boyunca 120 °C mikrodalga için yeniden gönderildi. Reaksiyon karışımı, filtreden süzüldü ve dioksan (0.7 mL) ile durulandı, süzüntü çözeltisi, bir sonraki aşama reaksiyonunda, saflaştırılmadan kullanıldı. LCMS (m/z): 230.1 (boronik asit için MH<sup>+</sup>), 0.22 dk.

### **1-(4-(5-amino-6- bromo pirazin-2-il) piperidin-1-il) etanon sentezi**

Şema 25

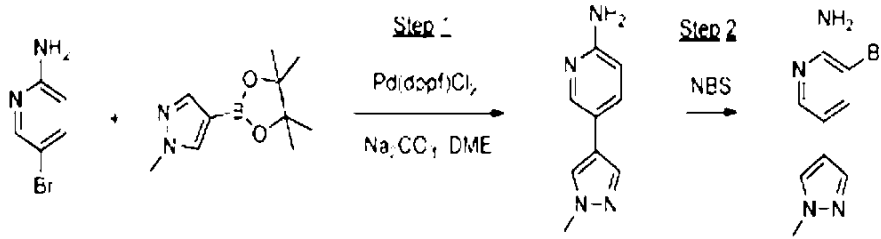


Buz banyosunda DCM (4 mL) içindeki 3-bromo-5-(piperidin-4-il) pirazin-2-amin (50 mg, 0.194 mmol), DIEA (0,136 mL, 0.778 mmol) ve asetil klorür (0.017 mL 0.233 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca buz banyosunda karıştırıldı.

- 5 Reaksiyon karışımı DCM ve su arasında bölüştürüldü. DCM katmanı ayrıldı ve tuzlu su ile yıkandı. Sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve buharlaştırıldı. Bir sonraki adım için devam edin. LCMS (m/z): 299.1/301.1 (MH<sup>+</sup>), 0.508 min. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.81-7.69 (m, 2 H), 7.62-7.45 (m, 2 H), 7.37-7.09 (m, 6 H), 6.5 (dd, J = 8.61, 2.35 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 13.50, 2.15 Hz, 1 H), 5.17-5.01 (m, 1 H), 4.55 (d, J = 13.30 Hz, 1 H), 3.94 (d, J = 13.69 Hz, 1 H), 3.83-3.63 (m, 2 H), 2.88 (tt, J = 11.84, 3.62 Hz, 1 H), 2.67 (td, J = 12.91, 2.35 Hz, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.96-1.79 (m, 2 H), 1.78-1.50 (m, 2 H).

### **3-bromo-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il) piridin-2-aminin sentezi**

Şema 26



15

#### **Adım 1. 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-2-amin**

- Bir mikrodalga şişesine, 5-bromopiridin-2-amin (500 mg, 2.89 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1 H-pirazol (1.2 g, 5.78 mmol), sulu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 5.78 mL), PdCl<sub>2</sub>(dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.236 g) ve DME (15 mL) dolduruldu ve reaksiyon karışımı, olduğu Argon ile 5 dakika boyunca temizlendi, kapatıldı ve 20 dakika boyunca 115 °C'de mikrodalga reaktörle ısıtıldı. Reaksiyon karışımının DME katmanı toplandı, konsantre edildi ve kalıntı, gradyan Metanol / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile elüte edilen silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisine maruz bırakıldı ve açık kahverengi katı

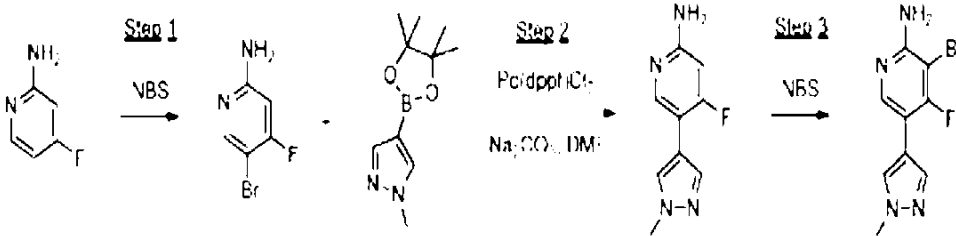
(383 mg, % 76 verim) olarak 5-(1-metil- 1H-pirazol- 4-il) piridin- 2- amin elde edildi. LCMS (m/z): 175.2 (MH<sup>+</sup>), 0.34 dk.

### **Adım 2. 3-bromo-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il) piridin-2-amin**

0 °C'de, 5-(1-metil- 1H-pirazol- 4-il) piridin- 2- amin (380 mg, 2.18mmol) asetonitril (30 mL) çözeltilisine NBS (388 mg, 2.18 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 30 dakika boyunca 0 °C'de karıştırıldı, daha sonra oda sıcaklığında 40 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra konsantre edildi, metanol içinde yeniden çözüldürüldü, buna katı LiOH (80 mg) eklendi, sonike edildi ve konsantre edildi, kalıntı su (2 x 5 mL) ile toz haline getirildi ve süpernatantlar atıldı. Kalıntı yüksek vakum altında kurutuldu, ardından EtOAc (2 x 8 mL) ile ezildi ve süpernatantlar toplandı, birleştirildi ve konsantre edildi ve açık kahverengi kalıntı ham 3-bromo-5-(1-metil-1H- pirazol-4-il) piridin-2-amin olarak elde edildi. LCMS (m/z): 253,0/255,0 (MH<sup>+</sup>), 0.38 dk.

### **(S)-4-(2-amino -4- floro-5-(1-metil- 1H-pirazol- 4-il) piridin- 3- il)-2- floro- N-(2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid sentezi**

15 Şema 27



### **Adım 1. 5-Bromo-4- floro-2- amin**

Asetonitril (35.7 mL) içindeki bir 4-floropiridin-2-amin (400 mg, 3.57 mmol) çözeltilisine 0 °C'de üç kısım halinde NBS (648 mg, 3.64 mmol) ek lendi. Reaksiyon karışımı, 20 dakika boyunca 0 °C'de karıştırıldı. LCMS, reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Doymuş Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ve NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, 30 dakika süresince karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 3 kez EtOAc ile ekstrakte edildi. Doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı. Kurutuldu ve konsantre edildi. Ham materyal, eter ile toz haline getirildi ve bir daha saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya alındı. LCMS (m/z): 192.9 (MH<sup>+</sup>), 0.32 dk.

### **Adım 2. 4-Floro- 5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il) piridin-2-amin**

5-Bromo- 4-floropiridin-2- amin (369 mg, 1.932 mmol), 1- metil- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2-dioksaborolan-2- il)-1H- pirazol (603 mg, 2.90 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM (141 mg, 0.193 mmol) ve DME'nin (9.660 µL) reaksiyon karışımına, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.220 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentezleyicide (120 °C, 12 dakika) ısıtıldı.

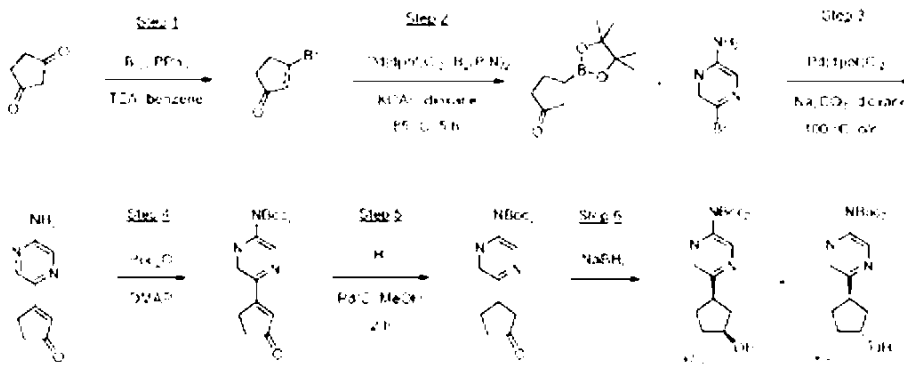
- 5 Reaksiyon karışımına, susuz sodyum sülfat ilave edildi, süzüldü ve konsantre edildi. Ham ürün, % 75 verimle 280 mg arzu edilen ürün verecek şekilde % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH / heptan içeren) ile yıkanarak flaş kromatografisi ile arıtıldı. LCMS (m/z): 193.1 (MH<sup>+</sup>), 0.32 dk.

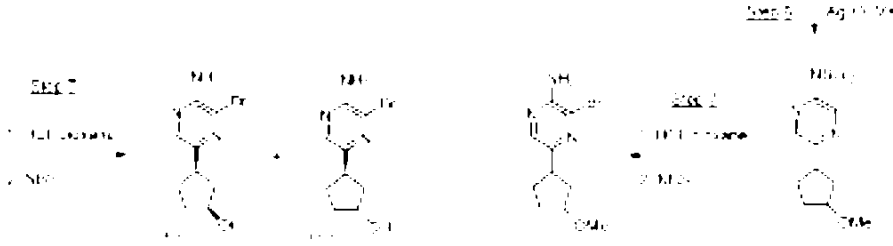
### **Adım 3. 3-Bromo-4- floro- 5-(1-metil-1 H-pirazol- 4-il) piridin-2-amin**

- 10 Asetonitril (7.805 mL) içindeki bir 4- floro- 5-(1- metil- 1H- pirazol-4- il) piridin-2-amin (150 mg, 0.780 mmol) çözeltisine 0 °C'de üç kısım h alinde NBS (142 mg, 0.796 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı, 20 dakika boyunca 0 °C'de karıştırıldı. LCMS, reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Doymuş Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ve NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, 30 dakika süresince karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 3 kez
- 15 EtOAc ile ekstrakte edildi. Katı filtrelendi. Katı istenen ürün değildi. EtOAc katmanları, doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı. Kurutuldu ve konsantre edildi. Ham materyal, 30 mg arzu edilen ürünü verecek şekilde % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH / heptan içeren) ile yıkanarak flaş kromatografisi ile arıtıldı. LCMS (m/z): 273,1 (MH<sup>+</sup>), 0.46 dk.

- 20 **(+/-)-(1S,3R)- 3-(5- amino- 6- bromo pirazin- 2- il) siklopentanol, (+/-)-(1R,3R)- 3-(5- amino- 6- bromo pirazin-2- il) siklopentanol, ve (+/-)-3- bromo- 5-((1R,3R)- 3- metoksisiklopentil) pirazin-2- amin sentezi**

### Şema 28





### **Adım 1. 3-bromosiklopent-2-enon**

Benzen (510 mL) içindeki bir PPh<sub>3</sub> (44.1 g, 168 mmol) çözeltisine Br<sub>2</sub> (8.67 mL, 168 mmol) 0 °C'de damla damla ilave edildi, çözelti, sarı bir süspansiyona dönüştü, daha sonra TEA (23.44 mL, 168 mmol) yavaş yavaş eklendi. Karışıma, benzen (100 mL) içerisinde siklopentan- 1, 3-dion (15 g, 153 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Eter 200 mL eklendi, daha sonra reaksiyon karışımı süzüldü. Süzüntü konsantre edildi, kalıntıya Et<sub>2</sub>O ile muamele edildi, katı madde süzüldü, bir kez daha tekrarlandı. Ham ürün, sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m/z): 160.9 (MH<sup>+</sup>), 0.32 dk.

### **Adım 2. 3-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il) siklopent- 2- enon**

Dioksan (161 mL) içindeki bir 3-bromosiklopent-2- enon (13 g, 81 mmol) çözeltisine, B<sub>2</sub>(PIN)<sub>2</sub> (41.0 g, 161 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.95 g, 4.04 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, N<sub>2</sub> kabarcıklanması yolu ile 15 dakika boyunca gazı alındı. Daha sonra KOAc (23.77 g, 242 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı gece boyunca 90 °C'de ısıtıldı. Soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı, cam firit bir filtreden süzüldü ve dioksan (160 mL) ile durulandı, süzüntü, ham 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan- 2- il) siklopent-2- enon verecek şekilde vakumda konsantre edildi, bu da bir sonraki aşama için saflaştırılmadan kullanıldı. LCMS (m/z): 126.9 (MH<sup>+</sup>), 0.17 dk.

### **Adım 3. 3-(5-amino pirazin-2- il) siklopent-2- enon**

3-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) siklopent- 2- enona (2.99 g, 14.37 mmol) (son adımdan gelen süzüntü), 2-amino- 5 bromo pirazin (2.5 g, 14.37 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.173 g, 1.437 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.61 g, 71.8 mmol) ve su (17.96 mL) ilave edildi, reaksiyon karışımı gece boyunca 100 °C'lik yağ banyosunda karıştırıldı, Celite'den süzüldü. Reaksiyon karışımı, daha sonra EtOAc ile özütlendi. Organik daha sonra kullanıldı, 2 defa 3N HCl (20mL) ile yıkandı ve bir kez 50 mL su ile yıkandı, daha sonra AQ, NaOH ile pH = 8'e nötrleştirildi, ardından reaksiyon karışımı

CHCl<sub>3</sub>/IPA (7:3) ile 3 kez ekstrakte edildi, organik kurutuldu ve konsantre edildi ve olduğu gibi kullanıldı. LCMS (m/z): 176.1 (MH<sup>+</sup>), 0.32 dk.

**Adım 4. N, N-di-tert-bütül (5-(3-oksosiklopent-1-en-1-il) pirazin-2-il) karbamat**

DCM (9.5mL) içindeki bir 3-(5- amino pirazin-2- il) siklopent- 2- enon (500 mg, 2.85 mmol) çözeltilisine Boc<sub>2</sub>O (1988 µl, 8.56 mmol) ve DMAP (523 mg, 4.28 mmol) ilave edildi, reaksiyon karışımı koyu renkli bir çözeltilidir, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı konsantre edildi ve % 47 verimle N,N-di- tert- bütül (5-(3- oksosiklopent-1- en-1-il) pirazin- 2- il) karbamat verecek şekilde flaş kromatografi (% 0-40 EtOAc / heptan) ile saflaştırıldı LCMS (m/z): 376.2 (MH<sup>+</sup>) 0.96 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.77 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 3.15 (td, J = 2.3, 4.7 Hz, 2 H), 2.64 (td, J = 2.4,5.0 Hz, 2 H), 1.45-1.37 (m, 18H).

**Adım 5. (+/-)- N,N- Di-tert- bütül (5-(3- oksosiklopentil) pirazin-2- il) karbamat**

Metanol içindeki N,N- di-tert- bütül (5-(3- oksosiklopent- 1- en- 1-il) pirazin-2-il) karbamat (600 mg, 1.598 mmol), 10 dakika N<sub>2</sub> ile arıtıldı, Pd/C (170 mg, 0.160 mmol) eklendi, reaksiyon karışımı ayrıca 5 dakika daha N<sub>2</sub> ile arıtıldı, reaksiyon karışımı daha sonra hidrojen balonuna dolduruldu ve oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırıldı. Celite vasıtası ile filtrelendi, süzüntü konsantre edildi, ham malzeme saflaştırma olmaksızın bir sonraki adımda kullanıldı. LCMS (m/z): 378.1 (MH<sup>+</sup>), 0.83 dk.

**Adım 6. (+/-)- N,N- Di- tert- bütül (5-((1R,3R)- 3- hidroksisiklopentil) pirazin-2- il) karbamat ve (+/-)- N,N- Di- tert- bütül (5-((1R,3S)- 3- hidroksisiklopentil) pirazin- 2- il) karbamat**

(+/-)- N, N-Di-tert- bütül (5-(3-oksosiklopentil) pirazin-2-il) karbamat (600 mg, 1.590 mmol) metanol (5299 µl) içinde çözüldü, daha sonra NaBH<sub>4</sub> (90 mg, 2.385 mmol) ilave edildi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı, doymuş NH<sub>4</sub>Cl eklendi, reaksiyon karışımı daha sonra metanolün uzaklaştırılması için konsantre edildi. EtOAc ile ekstrakte edildi, organik madde doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltilisi, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, ham ürünü vermek üzere konsantre edildi. Ham ürün, (+/-)- N, N-Di-tert-bütül (5 -((1R, 3R)-3-hidroksisiklopentil) pirazin-2-il) karbamatı (% 24.9) vermek üzere flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 280.1 (MH<sup>+</sup>), 0.86 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz ,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.50-8.43 (m, 1 H), 8.43-8.33 (m, 1 H), 4.40 (br. s., 1 H), 3.58-3.45 (m, 1 H), 2.36-2.17 (m, 2 H), 2.02- 1.75 (m, 5 H),

1.50-1.39 (m, 18 H). (+/-)- N, N-Di-tert-bütil (5 -((1 R, 3S)-3-hidroksisiklopentil) pirazin-2-il) karbamat (% 4), LCMS (m / z): 380.1 (MH<sup>+</sup>), 0.85 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz ,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.36-8.32 (m, 1 H), 4.59 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 3.69-3.57 (m, 1 H), 2.37-2.13 (m, 2 H), 2.13-2.01 (m, 2 H), 1.93-1.68 (m, 2 H), 1.49-1.39 (m, 18 H).

**Adım 7. (+/-)-(1 S, 3R)-3-(5-amino-6-bromo pirazin-2-il) siklopentanol**

DCM (461 µl) içindeki N, N-Di-tert-bütil (5 -((1R, 3S)-3-hidroksisiklopentil) pirazin-2-il) karbamat (35 mg, 0.092 mmol) HCl'ye (922 µl, 3.69 mmol) eklendi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı ve kuruyana kadar konsantre edilerek HCl tuzu elde edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m/z): 180.1 (MH<sup>+</sup>), 0.22 dk. (+/-)-(1S,3R)-3-(5- amino pirazin- 2- il) siklopentanol (15 mg, 0.084 mmol) asetonitril (2 mL) içinde çözüldü, ardından NBS (16.39 mg, 0.092 mmol) ilave edildi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırıldı, su eklendi, daha sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile özütlendi, organik kurutuldu ve konsantre edildi, ham materyal bir sonraki aşama reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m/z): 258.1 / 260.2 (MH<sup>+</sup>), 0.45 dk. Yukarıdaki metodu takiben, (+/-)- N, N-Di-tert-bütil (5 -((1R, 3S)-3-hidroksisiklopentil) pirazin-2-il) karbamat kullanılarak, (+/-)-(1R, 3R)-3-(5-amino -6- bromo pirazin-2-il) siklopentanol elde edildi. LCMS (m/z): 258.1/260.1 (MH<sup>+</sup>), 0.50 dk.

**Adım 8. N,N- Di-tert- bütil (5-(3- metoksisiklopentil) pirazin-2- il) karbamat**

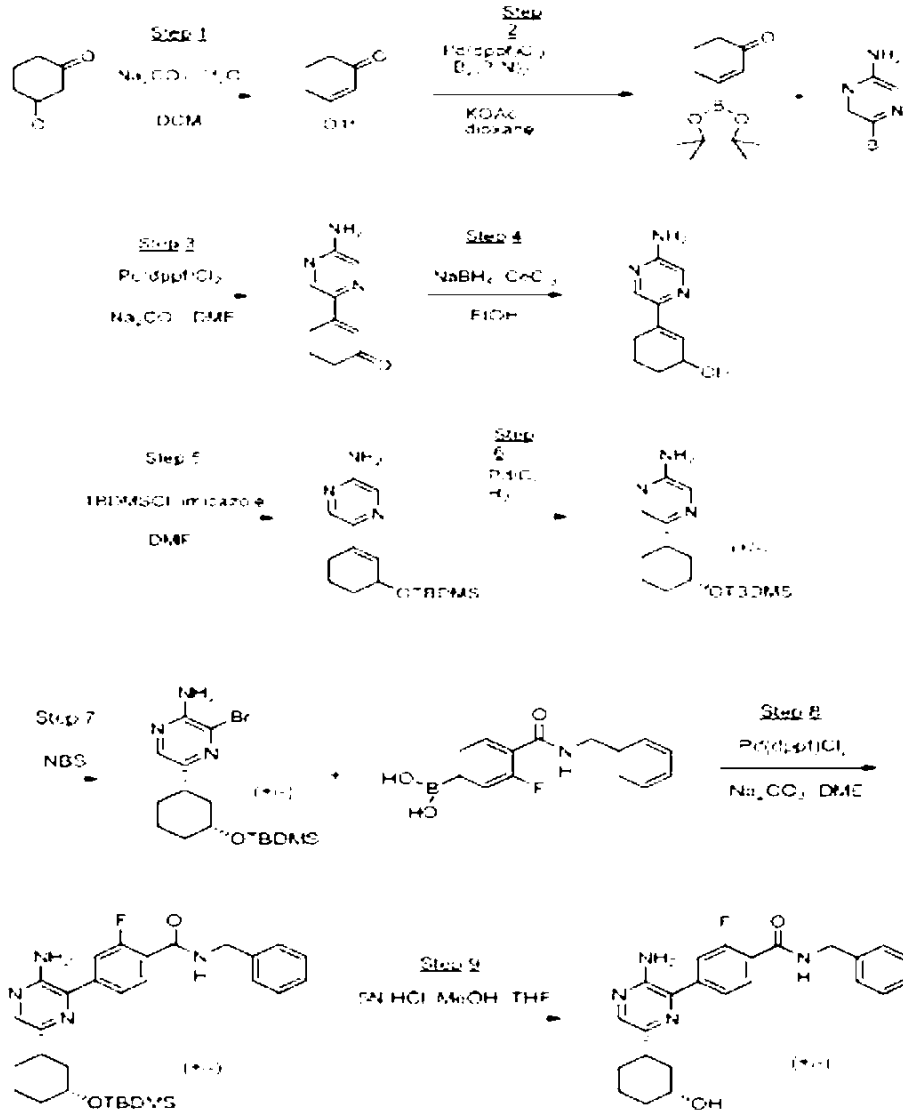
Mel (2.635 mL) içindeki bir N,N-Di- tert- bütil (5-(3- hidroksisiklopentil) pirazin-2- il) karbamatın (50 mg, 0.132 mmol) diastereomerik bir karışımına ait çözeltiliye, gümüş oksit (305 mg, 1.318 mmol) ilave edildi, reaksiyon karışımı bir reaksiyon şişesinde kapatıldı ve oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. 10 eş. gümüş oksit ve 2 mL Mel ilave edildi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir başka gün daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite pedi üzerinden filtre edildi ve EtOAc ve metanol ile yıkandı. Süzülen madde konsantre edildikten sonra ham ürün flaş kromatografi (% 0-40 EtOAc / heptan) ile N, N-Di-tert-bütil (5 -((1R, 3R)-3-metoksisiklopentil) pirazin-2 -il) karbamat (25 mg) elde edilecek şekilde saflaştırıldı. LCMS (m/z): 394.1 (MH<sup>+</sup>), 1.06 dk.

**Örnek 12**



**(+/-)- 4-(3- amino-6 -(1 S, 3R)-3- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N- benzil-2- florobenzamid sentezi**

Şema 29



5 **Adım 1. 3-Oksosikloheks- 1-en- 1-il triflorometansülfonat**

Sikloheksan- 1,3-dion (8 g, 71.3 mmol), 500 mL'lik bir yuvarlak tabanlı şişe içine tartıldı ve  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 mL),  $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de  $\text{N}_2$  altında berrak renksiz bulamaca yol açacak şekilde eklendi. Sodyum karbonat (8.32 g, 78 mmol) ilave edildi ve süspansiyon 15 dakika karıştırıldı. DCM (16 mL) içerisinde çözündürülmüş triflorometansülfonik anhidrit

10 (13.26 mL, 78 mmol), bis-triflat oluşumunu önlemek için iç sıcaklığı  $1.9\text{ }^\circ\text{C}$ 'den daha

az tutarak 1.2 saat boyunca damla damla ilave edildi. Karışım 45 dakika 0 °C'de karıştırmaya bırakılır, daha sonra 20 dakika boyunca 10 °C'ye ısınmaya bırakıldı. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'ten kurtulmak için fritli cam huni içinden süzülür doymuş NaHCO<sub>3</sub> ilave edildi. Organik katman ayrıldı ve tuzlu su ile yıkandı. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi, konsantre edildi ve azaltılmış basınç altında 9.18 g istenen ürünü vermesi için kurutuldu. LCMS (m/z): 245.1 (MH<sup>+</sup>), 0.81 dk.

### **Adım 2. 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) sikloheks-2-enon**

Bir 4,4,4',4',5,5,5',5'- oktametil-2,2'- bi (1,3,2-dioksaborolan) (19.09 g, 75 mmol) ve potasyum asetat (11.07 g, 113 mmol) karışımı, dioksan (44.6 mL) içindeki bir çözelti halinde 3-oksosikloheks-1-en-1-il triflorometansülfonat (9.18 g, 37.6 mmol) eklendi. Argon, 15 dakika boyunca kabarcıklandı, daha sonra Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (0.824 g, 1.128 mmol) ilave edildi. Bütün reaksiyon karışımı, gece boyunca 100 °C'de ısıtıldı. Çözelti Celite'den süzülür ve tüm çözücü buharlaştırıldı. Olduğu gibi kullanılan kantitatif ürünü sağlamak için yüksek vakum altında kurutuldu. LCMS (m/z): 141 (boronik asit için MH<sup>+</sup>), 0.43 dk.

### **Adım 3. 3-(5-amino pirazin-2-il) sikloheks-2-enon**

500 mL'lik bir cam içine tartılan 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) sikloheks-2-enona (4.1 g, 18.46 mmol), dioksan (69.2 mL) içinde bir çözelti olarak 5-bromopiridin-2-amin (4.15 g, 24.00 mmol) ilave edildi, bunu doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.08 mL) ve Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (1.350 g, 1.846 mmol) takip etti. Bütün karışım daha sonra 15 dakika süre ile Ar vasıtası ile gazından arındırıldı ve gece boyunca geri akıtıldı. EtOAc ve su ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Organik ayrıldı ve sulu katman üç kez EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve konsantre edildi. 2 g arzu edilen ürün verecek şekilde % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH içerir) / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 190 (MH<sup>+</sup>), 0.42 dk.

### **Adım 4. 3-(5-amino pirazin-2-il) sikloheks-2-enol**

Etanol (2643 µL) içindeki bir 3-(5-amino pirazin-2-il) sikloheks-2-enon (150 mg, 0.793 mmol) çözeltisine, oda sıcaklığında seryum (III) klorür (293 mg, 1.189 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, tüm materyaller çözülene kadar oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye kadar soğutuldu ve kısımlar halinde sodyum borohidrit (45.0 mg, 1.189 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 2 saat

boyunca oda sıcaklığına kadar ısıtılana kadar karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutuldu ve kabarcıklar açıkça ortaya çıkana ve daha sonra ortadan kayboluncaya kadar 2 mL su yavaş yavaş ilave edildi, 30 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Daha sonra sodyum sülfat ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Filtre edildi ve yüksek vakum altında kurutularak 149 mg istenen ürün elde edildi. LCMS (m/z): 192,1 (MH<sup>+</sup>), 0.46 dk.

**Adım 5. 5-(3 -((tert- bütildimetilsilil) oksi) sikloheks-1 -en-1-il) pirazin-2-amin**

0 °C'de DMF (5.5 mL) içindeki bir 3-(5-amino pirazi n-2-il) sikloheks-2-enol (149 mg, 0.779 mmol) çözeltilisine, tert-bütilklorodimetilsilan (294 mg, 1.95 mmol) ve 1 H-imidazol (212 mg, 3.12 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı, EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi. Birleştirilen organik katmanlar, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün, olduğu gibi kullanılan 238 mg ham ürünü sağlayacak şekilde % 0-100 EtOAc / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 306.9 (MH<sup>+</sup>), 1.04 dk.

**Adım 6. 5 -((1R, 3S)-3 -((tert- bütildimetilsilil) oksi) sikloheksil) pirazin-2-amin**

MeOH (7.79 mL) içindeki bir 5-(3 -((tert-bütildimetilsilil) oksi) sikloheks-1-en-1-il) pirazin-2-amin (238 mg, 0.779 mmol) ve Pd / C (% 10) (50 mg, 0.779 mmol) karışımı, 3 saat boyunca H<sub>2</sub> atmosferi altında karıştırıldı. LCMS, yaklaşık % 60 dönüşüm gösterdi. Daha fazla Pd / C (20 mg) eklendi ve yaklaşık 4 saat daha karıştırıldı. LCMS hala az miktarda başlangıç malzemesi kaldığını gösterdi. Daha fazla Pd / C (20 mg) eklendi ve gece boyunca karıştırıldı. Katalizör filtre edildi ve çözücü buharlaştırıldı. Kalıntı, 110 mg istenen cis rasemat bileşiğini sağlayacak şekilde % 0-100 EtOAc / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 308.4 (MH<sup>+</sup>), 1.01 dak.

**Adım 7. 3- bromo- 5-(3 -((tert- bütildimetilsilil) oksi) sikloheksil) pirazin-2-amin**

Asetonitril (5.50 mL) içindeki bir 5 -((1R, 3S)-3 -((tert- bütildimetilsilil) oksi) sikloheksil) pirazin-2-amin (110 mg, 0.358 mmol) çözeltilisine 0 °C'de NBS (66.9 mg, 0.376 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 dakika 0 °C'de karıştırıldı. Doymuş sodyum tiyosülfat ve doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra üç kez EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu,

filtrelendi ve olduğu gibi kullanılan 138 mg istenen cis rasemat bileşimini vermek üzere konsantre edildi. LCMS (m/z): 388 (MH<sup>+</sup>), 0.72 dk.

**Adım 8. 4-(3-amino-6-(3 -((tert- bütildimetilsilil) oksil) sikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamid**

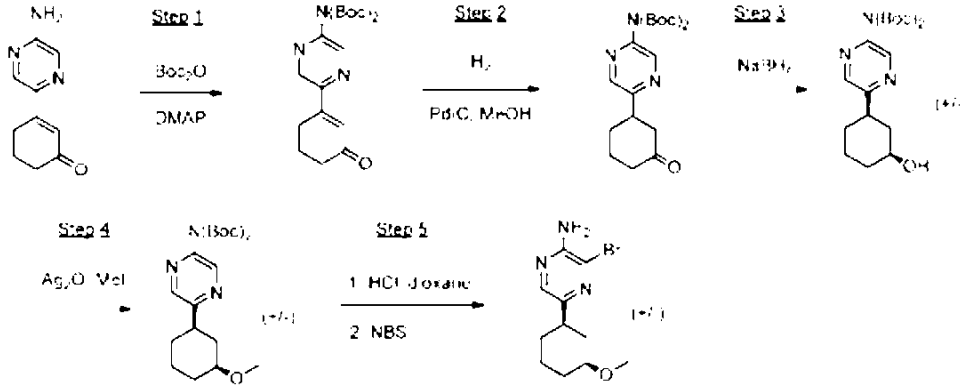
5 2 mL mikrodalga şişesi (MW) içindeki 3-bromo-5-(3 -((tert- bütildimetilsilil) oksil) sikloheksil) pirazin-2- amin (68 mg, 0.176 mmol), (4-(benzilkarbamoil)-3-florofenil) boronik asit (72.1 mg, 0.264 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (12.88 mg, 0.018 mmol), DME (1.32 mL) ve 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi (0.44 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı, mikrodalga sentezleyicide (12 dakika, 120 °C) ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile seyreltildi ve  
10 su ile üç kez yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, daha fazla saflaştırılmadan sonraki reaksiyona alınan 60 mg ham cis rasemat bileşimini sağlayacak şekilde % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH içeren) / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): 535.4 (MH<sup>+</sup>), 1.31 dk.

**Adım 9. 4-(3- amino-6 -((1 R, 3S)-3- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N- benzil- 2-florobenzamid**

15 6N HCl (0.29 mL) içindeki 4-(3-amino-6-(3 -((tert- bütildimetilsilil) oksil) sikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamidin (61 mg, 0.114 mmol), THF (0. 57 mL) ve MeOH'ın (0.285 mL) bir karışımı 2 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımını nötrleştirmek için katı sodyum bikarbonat eklendi. Solvent buharlaştırıldı ve kalıntının  
20 % 25'i DMSO içerisinde çözündürüldü ve bir TFA tuzu halinde 15 mg istenen cis rasemat bileşimini verecek şekilde oto-hazırlık ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 421.3 (MH<sup>+</sup>), 0.74 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.82-7.69 (m, 2 H) 7.62-7.45 (m, 2 H) 7.37-7.12 (m, 5 H) 4.52 (s, 2 H) 3.66 -3.52 (m, 1 H) 2.75-2.60 (m, 1 H) 2.11-2.01 (m, 1 H) 1.97-1.70 (m, 3 H) 1.52-1.29 (m, 3 H) 1.24-1.08 (m, 1 H).

25 **(+/-)- 3- bromo-5 -((1R, 3S)-3-metoksisikloheksil) pirazin-2-amin sentezi**

Şema 30



### **Adım 1. (+/-)- N, N-di- Boc- 3-(5-amino pirazin-2-il) sikloheks-2-enon**

DCM (34.0 mL) içerisindeki 3-(5-amino pirazin-2-il) sikloheks-2-enona (1.3 g, 6.87  
 5 mmol), di-tert-bütül dikarbonat (4.50 g, 20.61 mmol) ve N, N -dimetilpiridin-4- amin (0.084 g, 0.69 mmol) eklendi ve karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DCM ile seyreltildi ve daha sonra doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı. Ayrılan organik katman daha sonra sodyum sülfat ile kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, 1.3 g (+/-)- N,N-di- Boc- 3-(5-amino pirazin-2- il) sikloheks-  
 10 2- enon verecek şekilde flaş kromatografi (heptan içinde % 0 ila % 50 etil asetat) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 390.3 (MH<sup>+</sup>), 1.02 dk.

### **Adım 2. (+/-)- N, N-di- Boc-3-(5-amino pirazin-2-il) sikloheksanon**

MeOH (33.4 mL) içindeki bir (+/-)- N, N-di- Boc-3-(5-amino pirazin-2-il) sikloheks-2-  
 15 enon'un (1.3 g, 3.34 mmol) ve Pd/C (% 10) (400 mg, 10.57 mmol) karışımı H<sub>2</sub> atmosferi altında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite'den süzüldü ve MeOH ve EtOAc ile iyice yıkandı. Süzüntü, buharlaştırılarak bir sonraki aşamada bir daha artırılmadan kullanılan (+/-)- N, N- di- Boc-3-(5-amino pirazin-2-il) sikloheksanon elde edildi. LCMS (m / z): 392.9 (MH<sup>+</sup>), 0.97 dk.

### **Adım 3. (+/-)- N, N-di-Boc-(1S, 3R)-3-(5-amino pirazin-2-il) sikloheksanol**

20 (+/-)- N, N- di- Boc- 3-(5-amino pirazin-2- il) sikloheksanon (600 mg, 1.533 mmol), EtOH (17.2 mL) içinde çözüldü, daha sonra NaBH<sub>4</sub> (87 mg, 2.299 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyonun söndürülmesi için su eklendikten sonra, reaksiyon karışımı metanolü uzaklaştırmak için konsantre edildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi ve organik katman NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi, su ve tuzlu su  
 25 ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve bir sonraki adıma daha fazla

saflaştırılmadan alınan ham (+/-)- N,N-di- Boc-(1S,3R)- 3-(5-amino pirazin-2- il) sikloheksanol (% 5 trans izomer içerir) elde etmek üzere konsantre edildi. LCMS (m / z): 394.2 (MH <sup>+</sup>), 0.89 dk.

**Adım 4. (+/-)- N, N- di- Boc-5 -((1R, 3S)-3-metoksisikloheksil) pirazin-2-amin**

5 Bir (+/-)- N, N-di-Boc-(1S, 3R)-3-(5-amino pirazin-2-il) sikloheksanol (350 mg, 0.89 mmol), gümüş oksit (2.06 g, 8.9 mmol), asetonitril (2. 224 mL) ve metil iyodür (55.6 µL, 0.890 mmol) karışımı gece boyunca karıştırıldı. EtOAc eklendikten sonra reaksiyon karışımı süzüldü. Uçucu madde buharlaştırıldıktan sonra, ham ürün flaş kromatografisi (heptan içinde% 0-100 EtOAc) ile 184 mg (+/-)- N, N-di- Boc-5 -((1R, 3S)- 3-  
10 metoksisikloheksil) pirazin-2-amin (184 mg, 0.452 mmol) elde edilecek şekilde saflaştırıldı. LCMS (m / z): 408.3 (MH <sup>+</sup>), 1.10 dk.

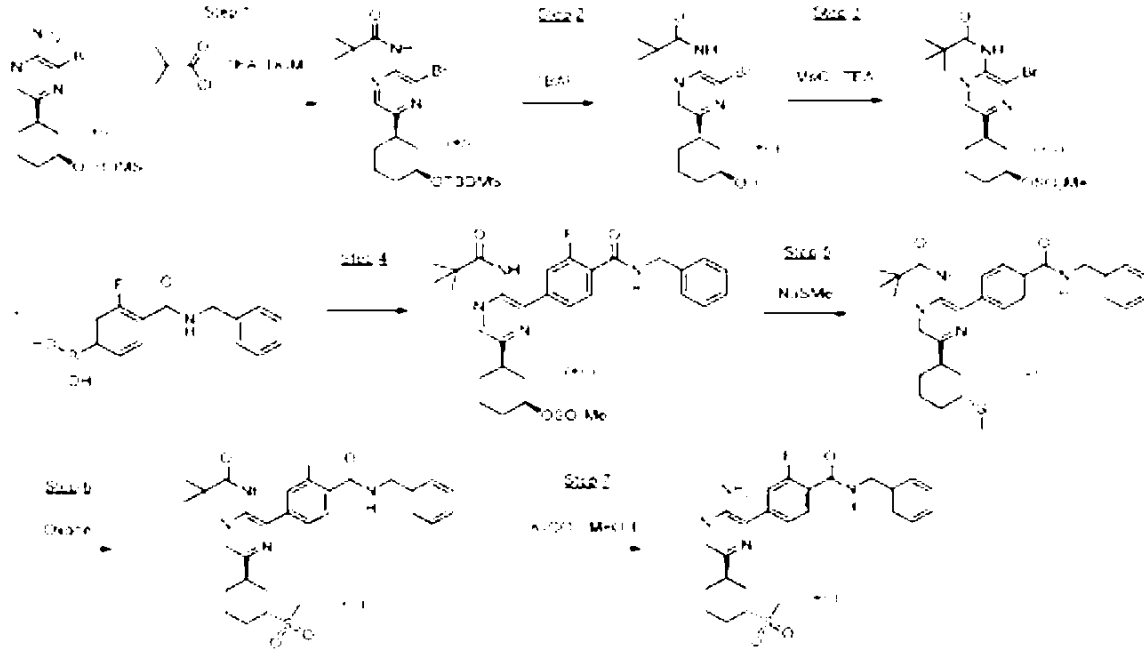
**Adım 5. (+/-)- 3-bromo- 5 -((1R, 3S)-3- metoksisikloheksil) pirazin-2- amin**

DCM (4.515mL) içindeki (+/-)- N, N-di-Boc-5 -((1R, 3S)-3-metoksisikloheksil) pirazin-2-amin (184 mg, 0.452 mmol) HCl'ye (dioksan içinde 4M) (4.515 mL, 18.06 mmol)  
15 eklendi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Uçucu malzeme vakumda uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı EtOAc içinde çözüldü. Organik katman NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve kantitatif verimle (+/-)-5-((1R,3S)-3- metoksisikloheksil) pirazin-2-amin elde etmek üzere konsantre edildi. LCMS (m / z): 208 (MH <sup>+</sup>), 0.43 dk. Asetonitril (4.008 µL)  
20 içindeki bir (+/-)- 5 -((1R, 3S)-3- metoksisikloheksil) pirazin-2-amin (54 mg, 0.261 mmol) çözeltisine 0 °C'de NBS (48.7 mg, 0.274 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 15 dakika 0 °C'de karıştırıldı. NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, EtOAc ile üç kez ekstrakte edildi. Organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve kantitatif verimle 75 mg (+/-)-3- bromo- 5-((1R,3S)- 3- metoksisikloheksil)  
25 pirazin-2- amin elde etmek üzere konsantre edildi. LCMS (m / z): 286 (MH <sup>+</sup>), 0.73 dk.

**Ornek 13**

**(+/-)- 4-(3-amino- 6-(3-(metilsülfonil) sikloheksil) pirazin- 2- il)-N- benzil-2- florobenzamid sentezi**

Şema 31



### **Adım 1. (+/-)- N-(3-bromo- 5-(3 -((tert- bütildimetilsilil) oks) sikloheksil) pirazin-2- il) pivalamid**

Karıştırılmış, soğutulmuş (0 °C) bir (+/-)- 3- bromo-5 -((1R, 3S)-3 -((tert- bütildimetilsilil) pirazin- 2-amin (110 mg, 0.285 mmol) ve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (949 µL) içindeki TEA (159 uL, 1.139 mmol) karışımına, damla damla pivaloil klorür (71.5 µL, 0.569 mmol) ilave edildi. Kırmızı karışım 1 saat 0 °C'de, daha sonra 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. EtOAc ve doymuş NaHCO<sub>3</sub> eklendi ve iyice karıştırıldı. Organik katman ayrıldı ve sulu tabaka EtOAc ile iyice ekstrakte edildi. Birleştirilen EtOAc katmanları tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve konsantre edildi. Kalıntı, % 72.4 verimle 97 mg (+/-)-N-(3-bromo- 5-(3-((tert- bütildimetilsilil) oks) sikloheksil) pirazin-2- il) pivalamid verecek şekilde EtOAc / heptan ile elüte edilerek silika jel üzerinde flaş kromatografisi ile arındı. LCMS (m / z): 472.3 (MH<sup>+</sup>), 1.19 dk.

### **Adım 2. (+/-)- N-(3-bromo-5 -((1R, 3S)-3 -((tert- bütildimetilsilil) oks) sikloheksil) pirazin-2-il) pivalamid**

6N HCl (687 µL) içindeki (+/-)- N-(3-bromo-5-(3 -((tert- bütildimetilsilil) oks) sikloheksil) pirazin-2-il) pivalamid (97 mg, 0.206 mmol), THF (687 uL), MeOH'ın (687 uL) bir karışımı 2 saat karıştırıldı. LCMS, reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. HCl'yi nötrleştirmek için katı sodyum bikarbonat eklendi. EtOAc ve su içinde çözüldü. Organik katman ayrıldı ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve % 98 verimle 72 mg ham (+/-)- N-(3-bromo-5 -((1R, 3S)-3 -((tert- bütildimetilsilil) oks) sikloheksil)

pirazin-2-il) pivalamid sağlamak üzere konsantre edildi. LCMS (m / z): 358.6 (MH<sup>+</sup>), 0.70 dk.

**Adım 3. (+/-)-(1 S, 3R)-3-(6-bromo- 5- pivalamido pirazin-2-il) sikloheksil metansülfonat**

5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2021 µL) içindeki bir (+/-)- N-(3-bromo-5 -((1R, 3S)-3 -((tert- bütildimetilsilil) oks) sikloheksil) pirazin-2-il) pivalamid (72 mg, 0.202 mmol) karışımına 0 °C'de TEA (56.3 µL, 0.404 mmol) ve metansülfonil klorür (18.90 µL, 0.243 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 3 saat süre ile karıştırıldı. Bir başka TEA (56.3 µL, 0.404 mmol) ve Metansülfonil klorür (18.90 µL, 0.243 mmol) ilave edildi ve 6 saat  
10 karıştırıldı. Tepkime su ekleyerek çalıştırıldı. Organik faz tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, % 61.5 verimle 54 mg (+/-)-(1 S, 3R)-3-(6-bromo- 5- pivalamido pirazin-2-il) sikloheksil metansülfonat sağlamak üzere % 0-100 EtOAc / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 436.1 (MH<sup>+</sup>), 0.75 dk.

15 **Adım 4. (+/-)-(1 S, 3R)-3-(6-(4-(benzilkarbamoil)- 3-florofenil)- 5- pivalamido pirazin-2-il) sikloheksil metansülfonat**

2.0 mL MW (mikrodalga) şişesi içindeki cis rasemat (+/-)- 3-(6-bromo- 5-pivalamido pirazin- 2-il) sikloheksil metansülfonata (54 mg, 0.124 mmol) (4-(benzilkarbamoil)-3-florofenil) boronik asit (50.9 mg, 0.186 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (9.10 mg, 0.012 mmol),  
20 DME (1166 µL) ve 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi (389 µL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, mikrodalga sentezleyicide ısıtıldı (12 dakika, 80 °C). Bu reaksiyon karışımı EtOAc ile seyreltildi ve su ile üç kere yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, sonraki reaksiyona daha fazla saflaştırılmaksızın alınan 73 mg (+/-)- (1 S, 3R)-3-(6-(4-(benzilkarbamoil)- 3-florofenil)- 5- pivalamido pirazin-2-il) sikloheksil  
25 metansülfonatu sağlamak üzere % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH içeren) ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 583.4 (MH<sup>+</sup>), 0.87 dk.

**Adım 5. (+/-)- N-benzil- 2-floro- 4-(6 -((1 R, 3R)-3-(metiltiyo) sikloheksil)-3- pivalamido pirazin-2-il) benzamid**

30 MeOH (430 µL) içindeki bir (+/-)-(1S,3R)-3-(6-(4-(benzilkarbamoil)-3- florofenil)- 5- pivalamido pirazin-2- il) sikloheksil metansülfonat (25 mg, 0.043 mmol) ve sodyum metantioilat (24.09 mg, 0.344 mmol) karışımı, 2 saat boyunca 80 °C'de ısıtıldı. Solvent uzaklaştırıldı ve kalıntı, sonraki adıma daha fazla saflaştırılmaksızın alınan 25 mg ham



(+/-)- N-benzil- 2-floro- 4-(6 -((1 R, 3R)-3-(metiltiyo) sikloheksil)-3-pivalamido pirazin-2-il) benzamid verecek şekilde EtOAc (% 10 MeOH içeren) / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 535.3 (MH<sup>+</sup>), 1.09 dk.

**Adım 6. (+/-)- N-benzil- 2-floro- 4-(6 -((1 R, 3R)-3-(metilsülfonil) sikloheksil)-3-pivalamido pirazin-2-il) benzamid**

MeOH (327 µL) içindeki trans rasemat (+/-)- N-benzil- 2-floro- 4-(6 -((1 R, 3R)-3-(metiltiyo) sikloheksil)-3-pivalamido pirazin-2-il) benzamid (35 mg, 0.065 mmol) 0 °C'de, su (327 µL) içinde okson (52.3 mg, 0.085 mmo l) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 0 °C'de ve daha sonra 3 saat boyunca oda sıcaklığı gında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, 2 mL su içinde 0 °C'de 2 eşdeğer sodyum tiyosülfat (20.70 mg, 0.131 mmol) ile söndürüldü. 30 dakika karıştırıldı ve sonra 0 °C'de 6N NaOH ilave edilerek baz laştırıldı. EtOAc ile seyreltildi ve üç kez sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Daha sonra filtrelendi ve sonraki adıma daha fazla saflaştırılmaksızın alınan 25 mg (+/-)- N-benzil- 2-floro- 4-(6 -((1 R, 3R)-3-(metilsülfonil) sikloheksil)-3- pivalamido pirazin-2-il) benzamid, % 67.4 verimle verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m / z): 567.4 (MH<sup>+</sup>), 90 dk.

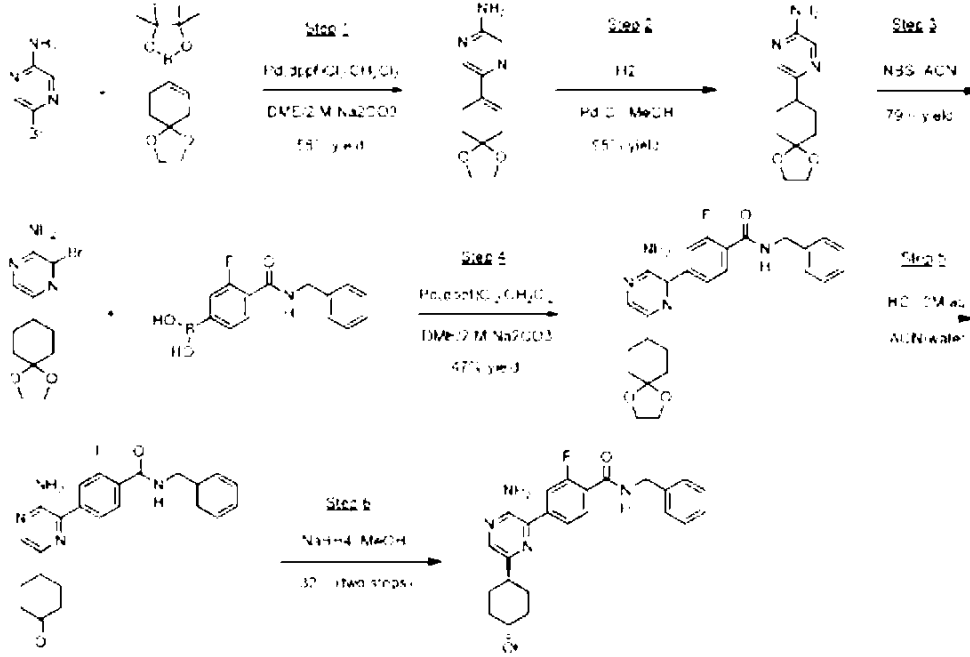
**Adım 7. (+/-)- 4-(3-amino-6 -((1R, 3R)-3-(metilsülfonil) sikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid**

MeOH (221 µL) içindeki (+/-)- N-benzil- 2-floro- 4-(6 -((1 R, 3R)-3-(metilsülfonil) sikloheksil)-3- pivalamido pirazin-2-il) benzamide (25 mg, 0.044 mmol), potasyum karbonat (61.0 mg, 0.441 mmol) ilave edildi. Elde edilen karışım 4 saat boyunca 80 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı filtrelendi ve konsantre edildi. % 20.11 verimle 5.4 mg (+/-)- 4-(3-amino-6 -((1R, 3R)-3-(metilsülfonil) sikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid sağlayacak şekilde oto-hazırlık ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 483.1 (MH<sup>+</sup>), 0.78 min. 1H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.00-7.81 (m, 2 H) 7.76-7.56 (m, 2 H) 7.43-7.16 (m, 5 H) 4.65-4.55 (m, 2 H) 3.61-3.51 (m, 1 H), 3.46-3.36 (m, 2 H) 2.87-2.97 (m, 3 H) 2.61-2.48 (m, 1 H) 2.19-1.95 (m, 3 H) 1.92-1.78 (m, 3 H).

**Örnek 14**

**4-(3-amino-6 -((1r, 4r)-4-(hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamid sentezi**

Şema 32



### **Adım 1. 5-(1,4-dioksaspiro [4.5] dek-7-en-8-il) pirazin-2-amin**

5-bromo pirazin-2-amin (225 mg, 1.293 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioksaspiro [4.5] dek-7-en-8-il)- 1,3,2-dioksaborolan (482 mg, 1.810 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (84 mg, 0.103 mmol), DME (3.5 mL) ve ardından en son sodyum karbonat 2M (1.616 mL, 3.23 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 15 dakika 120 °C'de mikro dalgada tutuldu. Reaksiyona 80 mL DCM eklendi, su (1x) ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve kalıntı için konsantre edildi. Ham ürün, % 10-90 etil asetat ve heptan ile elüte edilerek 12 gram kolon (katı yük) kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırıldı. İstenen fraksiyonlar, istenen ürünü olduğu gibi kullanılan 173 mg serbest baz (% 56 verim) olarak verecek şekilde sabit kütleye konsantre edildi. LCMS (m / z): 234.2 (MH<sup>+</sup>), 0.43 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.27 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.33 (br. s., 2H), 1.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

### **Adım 2. 5-(1,4-dioksaspiro [4.5] dekan -8-il) pirazin-2-amin**

Argon ile yıkanmış yuvarlak tabanlı bir şişe içindeki 5-(1,4-dioksaspiro [4.5] dek-7-en-8-il) pirazin-2-amin (645 mg, 2.77 mmol), Pd-C % 10 manyetikliği giderilmiş (294 mg, 0.277 mmol) ilave edildi. Daha sonra şırınga ile argon altında MeOH (10 mL) eklendi ve ardından en son bir hidrojen balonu eklendi. Şişe boşaltıldı ve hidrojen (6 x) ile tekrar dolduruldu. Reaksiyon, oda sıcaklığında, hidrojen balonunun altında toplam 16

saat karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Reaksiyon argon ile yıkandı ve 25 mL DCM eklendi. Ham karışım bir Celite tamponundan süzüldü ve 635 mg arzu edilen ürünü serbest baz olarak vermek üzere sabit kütleye konsantre edildi, olduğu gibi kullanıldı (% 98 verim). LCMS (m / z): 236.2 (MH<sup>+</sup>), 0.41 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.52-2.60 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 6H), 1.49-1.61 (m, 2H).

### **Adım 3. 3-bromo- 5-(1,4-dioksaspiro [4.5] dekan -8-il) pirazin-2- amin**

5-(1,4- dioksaspiro [4.5] decan- 8- il) pirazin-2- amin (620 mg, 2.64 mmol) asetonitril (20 mL) eklendi ve daha sonra 2 dakika boyunca kısımlar halinde NBS (469 mg, 2.64 mmol) eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldı ve doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile söndürüldü ve 250 mL etil asetat eklendi. Sulu kısım, ekstrakte edildi ve organik katman doymuş sodyum bikarbonat, su (2x), doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, daha sonra sodyum sülfat ile kurutuldu, süzüldü ve 650 mg istenen ürün elde etmek üzere kalıntıya konsantre edildi, olduğu gibi kullanıldı (% 79 verim) LCMS (m / z): 314.1/316.1 (MH<sup>+</sup>), 0.61 dk.

### **Adım 4. 4-(3-amino-6 -(1,4-dioksaspiro [4.5] dekan-8- il) pirazin-2-il)-N- benzil-2-florobenzamid**

3- bromo- 5-(1,4-dioksaspiro [4.5] dekan -8-il) pirazin-2- amin (630 mg, 2.005 mmol), (4-(benzilkarbamoyl)- 3- florofenil) boronik asit (767 mg, 2.81 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (164 mg, 0.201 mmol), DME (9 mL) ve en son sodyum karbonat 2M (3.01 mL, 6.02 mmol) eklendi. Reaksiyon 12 dakika 115 °C'de mikro dalgada tutuldu. Reaksiyona 400 mL etil asetat eklendi, su (2x) ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve kalıntı için konsantre edildi. Ham ürün, % 20-100 etil asetat ve heptan ile elüte edilerek 40 gram kolon kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırıldı. İstenen fraksiyonlar, istenen ürünü olduğu gibi kullanılan 432 mg serbest baz (% 47 verim) olarak verecek şekilde sabit kütleye konsantre edildi. LCMS (m / z): 463.2 (MH<sup>+</sup>), 0.82 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.94-8.81 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.27 -7.18 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.84 -1.67 (m, 6H), 1.65 -1.48 (m, 2H).

### **Adım 5. 4-(3-amino-6 -(4-oksosikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamid**

4-(3-amino-6 -(1,4-dioksaspiro [4.5] dekan-8- il) pirazin-2-il)-N- benzil-2-florobenzamide (170 mg, 0.368 mmol), asetonitril (3 mL), su (2 mL) ve daha sonra HCl 3M sulu çözeltisi (0.613 mL, 1.838 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Reaksiyona, 200 mL etil asetat ilave edildi, 5 fazla 1M NaOH ile bazlaştırıldı. Sulu katman ekstrakte edildi ve organik katman su ile (3x) yıkandı, filtrelendi ve istenen ürünü, serbest baz olarak elde etmek için kalıntıya konsantre edildi. Kantitatif verimi (0.368 mmol) varsayın. LCMS (m / z): 419.3 (MH<sup>+</sup>), 0.75 dk.

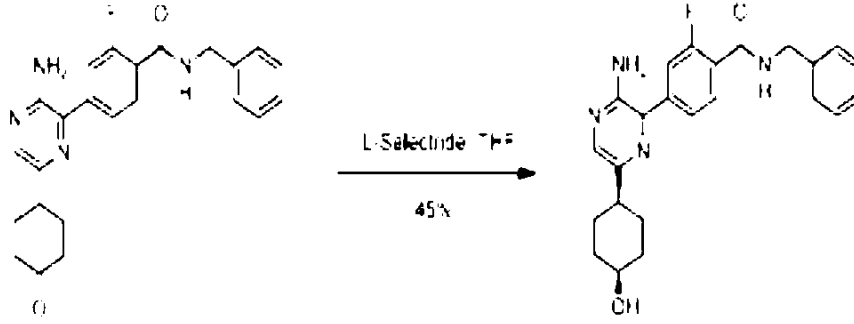
10 **Adım 6. 4-(3-amino-6 -((1r, 4r)-4-(hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamid**

4-(3-amino-6 -(4-oksosikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamide (77 mg, 0.184 mmol) MeOH (3 mL) ilave edildi, 0 °C'ye soğutuldu. Daha sonra sodyum borohidrit (6.96 mg, 0.184 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığına ısınmaya bırakılırken, reaksiyon 20 dakika karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Ham LCMS, beklediği gibi 9: 1 15 (trans \ cis) izomerlerini gösterir. Reaksiyon, fazla doymuş sodyum klorür ile söndürüldü ve 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra, 150 mL etil asetat eklendi ve doymuş sodyum bikarbonat, su (2x), doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve 73 mg ham ürün verecek şekilde kalıntıya konsantre edildi. Ham ürünün yarısı (36.5 mg) 2.0 mL DMSO ile çözüldü, filtrelendi, 20 hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve (% 32 verimle), TFA tuzu olarak 16.3 mg istenen ürün 4-(3-amino-6 -((1r, 4r)-4-(hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamidi verecek şekilde liyofilize edildi. LCMS (m / z): 421.3 (MH<sup>+</sup>), 0.69 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.82 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.45-7.61 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 1H), 4.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.66- 25 1.91 (m, 3H), 1.38-1.57 (m, 2H), 1.11-1.31 (m, 2H).

**Ornek 15**

**4-(3-amino-6 -((1s, 4s)-4-(hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamid sentezi**

Şema 33

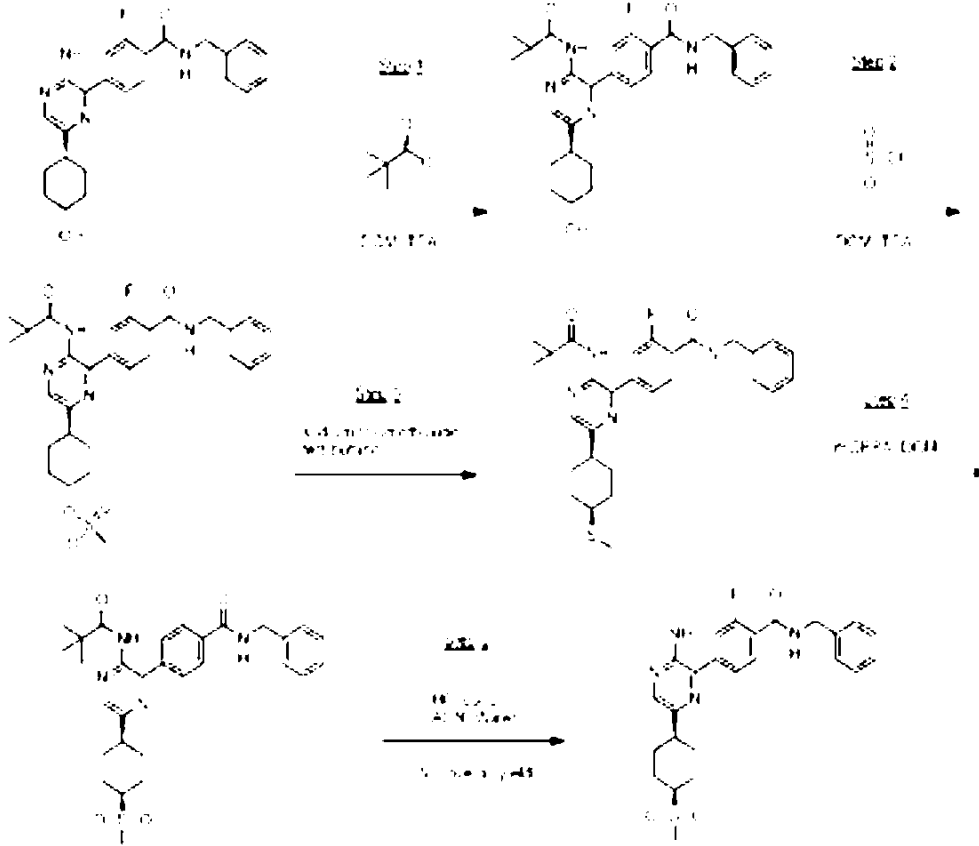


4-(3-amino-6 -((4-oksosikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamide (77 mg, 0.184 mmol) THF (3 mL) ilave edildi, 0 °C'ye so ğutuldu. Daha sonra L-Selectride 1M THF (0.460 mL, 0.460 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığına ısınmaya bırakılırken, reaksiyon 20 dakika karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Ham LCMS, beklendiği gibi 9: 1 (cis / trans) izomerlerinden daha büyük gösterdi. Reaksiyon, aşırı 5M NaOH ile bazlaştırıldı ve 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra, 150 mL etil asetat eklendi ve su (3x), doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve 75 mg ürün verecek şekilde kalıntıya konsantre edildi, olduğu gibi kullanıldı. Ham ürünün yarısı (36.5 mg) 2.0 mL DMSO ile çözüldü, filtrelendi, hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve (% 45 verimle), TFA tuzu olarak 23 mg istenen ürün 4-(3-amino-6 -((1s, 4s)-4-(hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamidi verecek şekilde liyofilize edildi. LCMS (m / z): 421.3 (MH<sup>+</sup>), 0.72 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.87 (br. s., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.67-7.45 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.30 (br. s., 1H), 3.84 (br. s., 1H), 2.01-1.84(m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 4H).

### Örnek 16

#### 4-(3-amino-6 -((1s, 4s)-4-(metilsülfonil) sikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamid sentezi

20 Şema 34



**Adım 1. N- benzil- 2-floro- 4-(6 -((1r, 4r)-4- hidroksisikloheksil)-3- pivalamido pirazin-2-il) benzamid**

4-(3-amino-6 -((1s, 4s)-4-(hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamide  
 5 (0,105 g, 0.25 mmol), DCM (2.5 mL), TEA (0.105 mL, 0.750 mmol) ve daha sonra pivaloil klorür (0.045 g, 0.375 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Reaksiyona, 150 mL etil asetat ilave edildi, fazla doymuş bikarbonat ile bazlaştırıldı. Organik katman su (3x), doymuş tuz çözeltisi, kurutulmuş sodyum sülfat ile yıkandı, filtrelendi ve serbest baz olarak ürünü vermek  
 10 üzere kalıntıya konsantre edildi, olduğu gibi kullanıldı. Kantitatif verimi (0.25 mmol) varsayın. LCMS (m / z): 505.4 (MH<sup>+</sup>), 0.82 dk.

**Adım 2. (1r, 4r)-4-(6-(4-(benzilkarbamoil)- 3-florofenil)- 5- pivalamido pirazin-2-il) sikloheksil metansülfonat**

N- benzil- 2-floro- 4-(6 -((1r, 4r)-4- hidroksisikloheksil)-3- pivalamido pirazin-2-il)  
 15 benzamide (125 mg, 0.248 mmol), DCM (2.5 mL), TEA (0.104 mL, 0.743 mmol) ilave edildi ve 0 °C'ye soğutuldu, daha sonra metansülfonil klorür (42.6 mg, 0.372 mmol) eklendi. Reaksiyonun oda sıcaklığına kadar ısıtılmasına izin verildi ve 2 saat boyunca

karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Daha sonra ilave TEA (0.104 mL, 0.743 mmol) ve metansülfonil klorür (42.6 mg, 0.372 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 3 saat daha, toplam 5 saat karıştırıldı. Reaksiyona, 150 mL etil asetat ilave edildi, fazla doymuş bikarbonat ile bazlaştırıldı. Organik katman su (3x), doymuş tuz çözeltisi, kurutulmuş sodyum sülfat ile yıkandı, filtrelendi ve serbest baz olarak ürünü vermek üzere kalıntıya konsantre edildi, olduğu gibi kullanıldı. Kantitatif verimi (0.248 mmol) varsayın. LCMS (m / z): 583.3 (MH<sup>+</sup>), 0.90 dk.

**Adım 3. N-benzil- 2-floro- 4-(6 -((1s, 4s)-4-(metiltiyo) sikloheksil)-3-pivalamido pirazin-2-il) benzamid**

(1r, 4r)-4-(6-(4-(benzilkarbamoi)- 3-florofenil)- 5- pivalamido pirazin-2-il) sikloheksil metansülfonata (130 mg, 0.223 mmol), t-bütanol (3.5 mL), sodyum tiyometoksit (235 mg, 3.35 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, 80 °C'de 1 saat karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Reaksiyon soğumaya bırakıldı. Daha sonra, 75 mL etil asetat eklendi, doymuş sodyum bikarbonat, su (2x), doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve ürünü, serbest baz olarak verecek şekilde kalıntıya konsantre edildi, olduğu gibi kullanıldı. Kantitatif verimi (0.223 mmol) varsayın. LCMS (m / z): 535.3 (MH<sup>+</sup>), 1.06 dk.

**Adım 4. N-benzil- 2-floro- 4-(6 -((1s, 4s)-4-(metilsülfonil) sikloheksil)-3-pivalamido pirazin-2-il) benzamid**

N-benzil- 2-floro- 4-(6 -((1s, 4s)-4-(metiltiyo) sikloheksil)-3-pivalamido pirazin-2-il) benzamide (118 mg, 0.221 mmol), DCM (4 mL) eklendi. Daha sonra oda sıcaklığında, DCM (1 mL) içindeki bir mCPBA (118 mg, 0.527 mmol) çözeltisi ile karıştırılarak reaksiyon tamamlanıncaya kadar yavaşça titre edildi, bunu LCMS takip etti. Daha sonra, 75 mL etil asetat eklendi, doymuş sodyum bikarbonat, su (2x), doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve kalıntıya konsantre edildi. Ham ürün 5 mL DMSO içerisinde çözündürüldü, filtre edildi ve prep HPLC ile saflaştırıldı. Arzu edilen iki fraksiyon birleştirildi. % 01 TFA içeren asetonitril / su içindeki 100 mL'lik bir çözelti olarak ürün, sonraki adımda olduğu gibi kullanıldı. Kantitatif verimi (0.221 mmol) varsayın. LCMS (m / z): 567.4 (MH<sup>+</sup>), 0.85 dk.

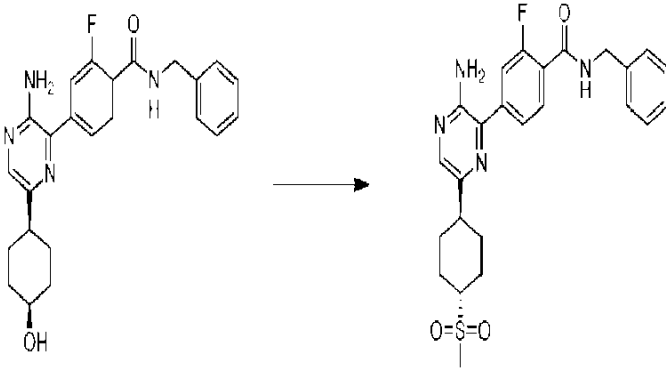
**Adım 5. 4-(3-amino-6 -((1s, 4s)-4-(metilsülfonil) sikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid**

% 0.1 TFA içeren bir su (60 mL) ve asetonitril (40 mL) çözeltisi içindeki N-benzil- 2-floro- 4-(6 -((1s, 4s)-4-(metilsülfonil) sikloheksil)-3- pivalamido pirazin-2-il) benzamide  
 5 (120 mg, 0.212 mmol), HCl kons. (2 mL, 65.8 mmol) eklendi. Reaksiyon, 60 °C'de 12 saat karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Ham ürün kalıntı için liyofilize edildi. Kalıntı, DMSO içinde çözüldü, hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve (% 6 toplam verimle), TFA tuzu olarak 10.2 mg istenen ürün 4-(3-amino-6 -((1s, 4s)-4-(metilsülfonil) sikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamidi verecek şekilde liyofilize edildi. LCMS (m / z):  
 10 483.2 (MH<sup>+</sup>), 0.72 dk; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.10-7.20 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.12 (dt, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.16-2.30 (m, 2H), 1.99-2.13 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H).

**Ornek 17**

**15 4-(3-amino-6 -((1r, 4r)-4-(metilsülfonil) sikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamid sentezi**

**Şema 35**



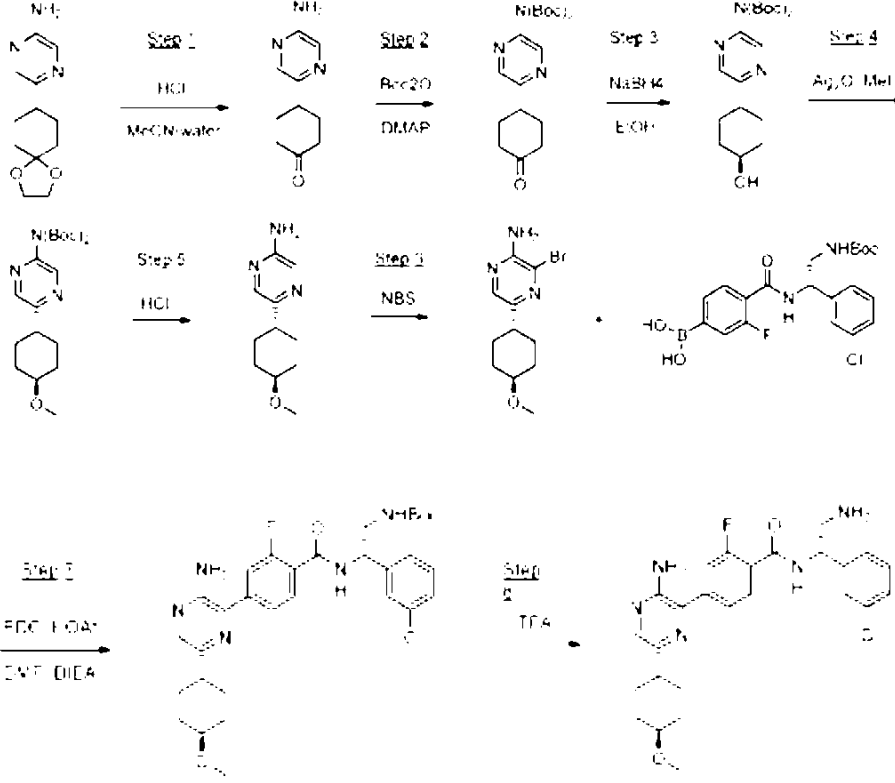
Şema 35 takip edilerek, 4-(3-amino-6 -((1s, 4s)-4- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N-  
 20 benzil- 2-florobenzamid (Ornek 15) kullanılarak, % 3 toplam verimle TFA tuzu olarak 4.5 mg istenen ürün 4-(3-amino-6 -((1r, 4r)-4-(metilsülfonil) sikloheksil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2- florobenzamid elde edildi. LCMS (m / z): 483.2 (MH<sup>+</sup>), 0.71 dk; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.80-7.89 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.19-7.30 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.92  
 25 (s, 3H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.11 (br. s., 2H), 1.60-1.82 (m, 4H).



## Ornek 18

**N -((S)-2-amino-1-(3-klorofenil) etil)-4-(3-amino-6 -((1r, 4S)-4- metoksisikloheksil) pirazin-2-il)- 2-florobenzamid sentezi**

## Şema 36



5

**Adım 1. 4-(5-amino pirazin-2- il) sikloheksanon**

5 -(1,4-dioksaspiro [4.5] dekan-8- il) pirazin-2- amin (8.68 g, 45.4 mmol), asetonitril (368 mL), su (245 mL) ve 3M HCl (76 mL) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon, fazla 1M NaOH ile bazlaştırıldı ve daha sonra etil asetat ile seyreltildi. Organik katman ayrıldı. Sulu katman, üç kez EtOAc / 2-metil THF (1: 1) ile iyice ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve serbest baz olarak 6.91 g ürün vermek üzere konsantre edildi. LCMS (m / z): 192.12 (MH<sup>+</sup>), 0.30 dk.

**Adım 2. Imidodikarbonik asit, 2-(5-(4- oksosikloheksil) pirazin-2-il)- 1,3-bis (1,1-dimetiletil) ester**

DCM (105 mL) içindeki 4-(5-amino pirazin-2- il) sikloheksanona (3.0 g, 15.69 mmol), di-tert- bütül dikarbonat (10.27 g, 47.1 mmol) ve N,N-dimetiliridin- 4- amin (0.192 g, 1.569 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon

karışımı, DCM ile seyreltildi ve daha sonra doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı. Ayrılmış organik katman sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Flaş kromatografisi üzerinde saflaştırıldı ve 2.2 g arzu edilen ürünü verecek şekilde heptan içinde % 0 ila % 50 etil asetat ile elüte edildi. LCMS (m / z): 392.7 (MH<sup>+</sup>), 0.91 dk.

**Adım 3. Imidodikarbonik asit, 2-(5-(4- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-, 1,3-bis (1,1- dimetiletil) ester**

Imidodikarbonik asit, 2-(5-(4- oksosikloheksil) pirazin-2-il)-,1,3-bis (1,1- dimetiletil) ester (350 mg, 0.894 mmol) EtOH (10 mL) içinde çözüldü, daha sonra NaBH<sub>4</sub> (50.7 mg, 1.341 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Trans ve cis oranı TLC'den yaklaşık 85:15 civarındadır. Reaksiyonun söndürülmesi için doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı, daha sonra EtOAc/2-metil THF (1:1) ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi ve susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve daha fazla arıtılmadan bir sonraki aşamaya alınan bir ham ürünü vermek üzere konsantre edildi. LCMS (m / z): 394.3 (MH<sup>+</sup>), 0.89 dk.

**Adım 4. Imidodikarbonik asit, 2-(5-(4- metoksisikloheksil) pirazin-2-il)-1,3-bis (1,1- dimetiletil) ester**

Bir imidodikarbonik asit, 2-(5-(4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)- 1,3-bis (1,1-dimetiletil) ester (350 mg, 0.890 mmol), gümüş oksit (1.649 gr. 7.12 mmol),asetonitril (2.22 mL) ve metil iyodür (1.112 mL, 17.79 mmol) karışımı gece boyunca karıştırıldı. EtOAc eklendi ve katı süzüldü. Çözücü buharlaştırıldı ve kalıntı % 46.3 verimle, 168 mg istenen trans bileşiği verecek şekilde % 0-100 EtOAc / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi vasıtası ile arıtıldı. LCMS (m / z): 408.3 (MH<sup>+</sup>), 1.10 dk.

**Adım 5. 5-((1r, 4r)-4-metoksisikloheksil)- pirazin- 2- amin**

DCM (4.123 mL) içindeki imidodikarbonik asit, 2-(5-(4- metoksisikloheksil) pirazin-2-il)-, 1,3- bis(1,1- dimetiletil) ester (168 mg, 0.412 mmol), HCl (dioksan içinde 4M) (4.123 mL, 16.49 mmol) eklendi, reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Konsantre edildi ve EtOAc eklendi. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ve su ile yıkandı. Sulu katman, üç kez EtOAc ve 2-metil THF (1: 1) ile ekstrakte edildi. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve istenen trans ürünü vermek üzere konsantre edildi. LCMS (m / z): 208 (MH<sup>+</sup>), 0.42 dk.

**Adım 6. 3-Bromo- 5-((1r, 4r)-4-metoksisikloheksil)- pirazin- 2- amin**

Asetonitril (8.877 mL) içindeki bir 5-((1r, 4r)-4-metoksisikloheksil)- pirazin- 2- amin (92 mg, 0.444 mmol) çözeltilisine NBS (83 mg, 0.466 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 dakika 0 °C'de karıştırıldı. Doymuş Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ve NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, EtOAc ve 2-metil THF (1: 1) ile üç kez ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve kantitatif verimle arzu edilen trans-bileşiği 127 mg vermek üzere konsantre edildi. LCMS (m / z): 288 (MH<sup>+</sup>), 0.72 dk.

**Adım 7. tert-bütül ((S)-2-(4-(3-amino-6 -((1r, 4S)-4-metoksisikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzamido)-2-(3 -klorofenil) etil) karbamat**

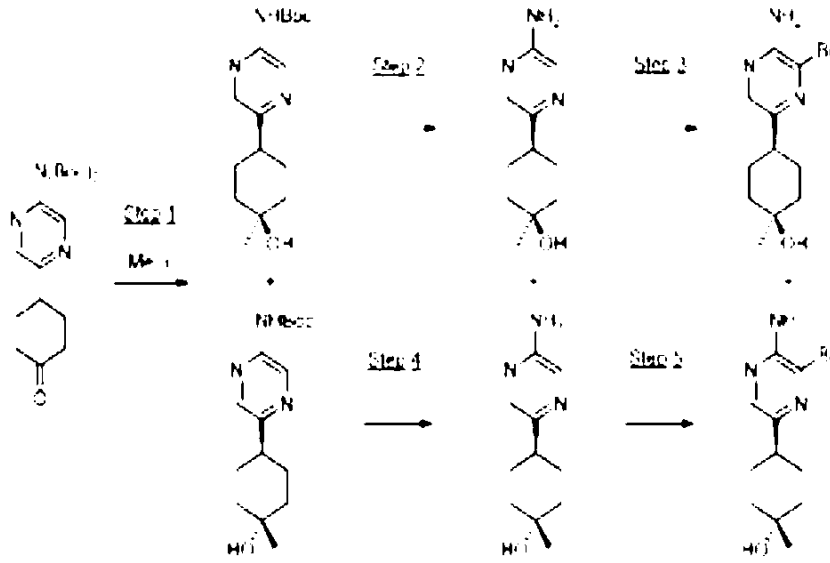
2 mL MW (mikrodalga) şişesi içindeki 3-bromo- 5-((1r, 4r)-4-metoksisikloheksil)- pirazin- 2- amin (35 mg, 0.122 mmol), (S)-4-((2-((tert- bütoksikarbonil) amino)-1-(3-klorofenil) etil) karbamoil)-3- florofenil) boronik asit (64.1 mg, 0.147 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (8.95 mg, 0.012 mmol), DME (917 µL) ve 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltilisi (306 µL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, mikrodalga sentezleyicide (12 dakika, 120 °C) ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile seyreltildi ve su ile üç kez yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, % 38.3 verimle 28 mg istenen trans ürünü verecek şekilde flaş kromatografisi ile arıtıldı.

**Adım 8. N -((S)-2-amino-1-(3-klorofenil) etil)-4-(3-amino-6 -((1r, 4S)-4-metoksisikloheksil) pirazin-2-il)- 2-florobenzamid**

Bir tert-bütül ((S)-2-(4-(3-amino-6 -((1r, 4S)-4-metoksisikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzamido)-2-(3 -klorofenil) etil) karbamat (28 mg, 0.047 mmol), TFA (0.4 mL, 0.047 mmol) ve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) karışımı, oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Solvent buharlaştırıldı ve kalıntı DMSO içerisinde çözüldürüldü, % 51.3 verimle bir TFA tuzu halinde 15 mg istenen trans ürün verecek şekilde oto-hazırlama ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 498.2 (MH<sup>+</sup>), 0.76 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.94-7.85 (m, 2 H) 7.70 (dd, J = 8.22, 1.56 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J = 11.93, 1.37 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.49-7.34 (m, 3 H) 5.49 (dd, J = 9.00, 5.87 Hz, 1 H) 3.53-3.41 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 2.70-2.59 (m, 2 H) 2.20 (d, J = 9.78 Hz, 2 H) 1.98 (d, J = 12.91 Hz, 2 H) 1.65 (qd, J = 13.04, 3.13 Hz, 2 H) 1.41-1.27 (m, 2 H).

**(1s,4s)- 4-(5-amino- 6-bromo pirazin-2- il)- 1-metilsikloheksanol ve (1r,4r)- 4-(5-amino- 6-bromo pirazin-2- il)-1- metilsikloheksanol sentezi**

Şema 37



**Adım 1. tert-bütül (5-((1s, 4s)-4-hidroksi-4-metilsikloheksil) pirazin-2- il) karbamat ve tert-bütül (5-((1r, 4r)-4-hidroksi-4 -metilsikloheksil) pirazin-2-il) karbamat**

THF (11.8 mL) içindeki N,N-di- Boc- 4-(5-amino pirazin-2- il) sikloheksanon (657 mg, 1.678 mmol), metillityum (1.469 mL, 2.350 mmol) ile -78 °C'de işlendi. Reaksiyon 2 saat -78 °C'de karıştırıldı. Daha fazla metillityum (1.469 mL, 2.350 mmol) ilave edildikten sonra, reaksiyon karışımı 2 saat daha -78 °C'de karıştırıldı. Bu süreç bir kez daha tekrarladi. Daha sonra, reaksiyon karışımı metanol ve su ile söndürüldü. Elde edilen karışım konsantre edildi ve kalıntı, etil asetat içinde süspanse edildi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi konsantre edildi. Ham diastereomerik karışım, kromatografi (heksan içinde % 0-100 etil asetat) ile saflaştırıldı. Tert-bütül (5-((1s, 4s)-4-hidroksi- 4-metilsikloheksil) pirazin-2- il) karbamat (% 26.7 verim) için. LCMS (m / z): 308.7 (MH<sup>+</sup>), 0.79 dk. Tert-bütül (5-((1r, 4r)-4-hidroksi- 4-metilsikloheksil) pirazin-2- il) karbamat (% 26.7 verim) için. 308.7 (MH<sup>+</sup>), 0.75 dk.

**Adım 2. (1s, 4s)-4-(5-amino pirazin-2-il)-6 metilsikloheksanon**

DCM içerisindeki tert-bütül (5-((1s, 4s)-4-hidroksi- 4-metilsikloheksil) pirazin-2- il) karbamata (138 mg, 0.449 mmol), HCl (dioksan içinde 4 M) (4489 µL, 17.96 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. EtOAc ile seyreltildi ve doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile yıkandı. Ayırma yapılmadı ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu.

Filtrelendi ve EtOAc ile yıkandı. Kantitatif verimle 93 mg istenen ürün verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m / z): 208 (MH<sup>+</sup>), 0.41 dk.

**Adım 3. (1s, 4s)-4-(5-amino- 6- bromo pirazin-2-il)-6 metilsikloheksanol**

Asetonitril (8974 µL) içindeki bir (1s, 4s)-4-(5-amino pirazin-2-il)-6 metilsikloheksanol  
 5 (93 mg, 0.449 mmol) çözeltisine NBS (80 mg, 0.449 mmol) 0 °C'de ilave edildi.  
 Reaksiyon karışımı 15 dakika 0 °C'de karıştırıldı. NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra,  
 üç kez EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi ve su ve tuzlu su ile  
 yıkandı. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve % 78 verimle 100 mg (1s, 4s)-4-(5-  
 amino- 6- bromo pirazin-2-il)-6 metilsikloheksanol verecek şekilde konsantre edildi.  
 10 LCMS (m / z): 288 (MH<sup>+</sup>), 0.60 dk.

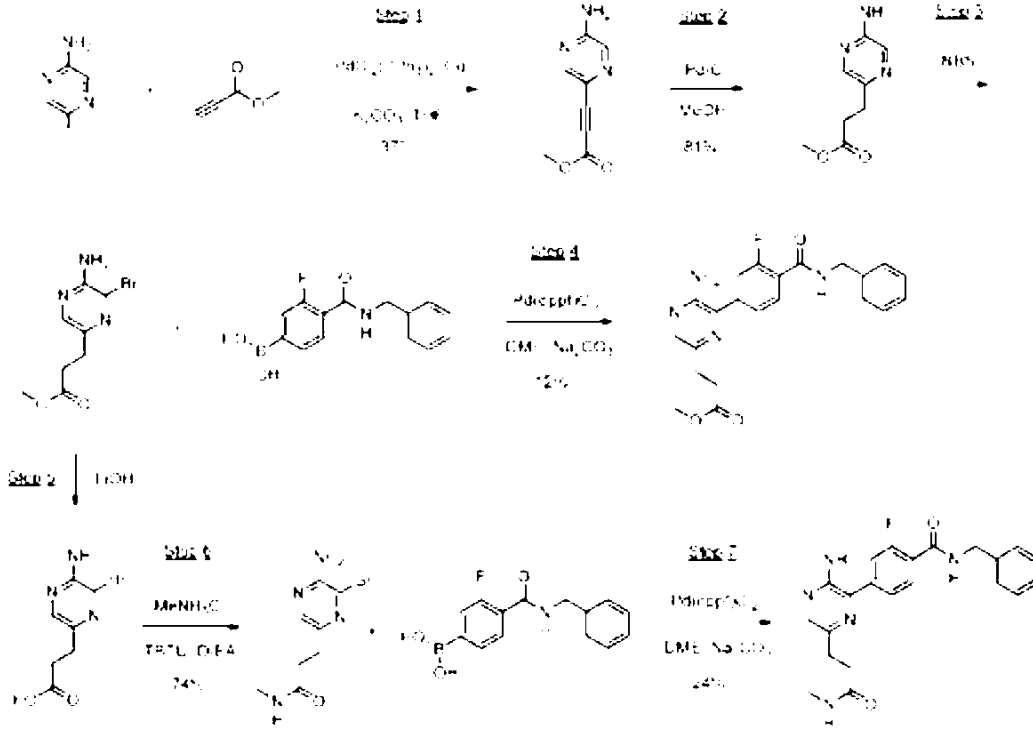
**Adım 4. (1r, 4r)-4-(5-amino pirazin-2-il)-1- metilsikloheksanol ve Adım 5. (1r, 4r)-  
 4-(5-amino- 6- bromo pirazin-2-il)-1- metilsikloheksanol**

Adım 2 ve 3'ü takiben, (1r, 4r)-4-(5-amino pirazin-2-il)-1- metilsikloheksanol, (1r, 4r)-4-  
 (5-amino- 6- bromo pirazin-2-il)-1- metilsikloheksanol elde edildi. LCMS (m / z): 288  
 15 (MH<sup>+</sup>), 0.57 dk.

**Örnekler 19 ve 20**

**Metil 3-(5-amino- 6-(4-(benzil karbamoil)-3- florofenil) pirazin-2- il) propanoat ve  
 4-(3-amino- 6-(3-(metilamino)- 3-oksopropil) pirazin-2- il)-N- benzil-2-  
 florobenzamid**

20 Şema 38



### Adım 1. metil 3-(5-amino pirazin-2-il) propiolat

5 mL'lik bir mikrodalga şişesine 5-iyodo pirazin-2-amin (100 mg, 0.452 mmol), metil propiolat (161 µL, 1.810 mmol), potasyum karbonat (125 mg, 0.905 mmol), bakır (I) iyodür (3.45 mg, 0.018 mmol) ve THF (1508 µL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca 65 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, su ile seyreltildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında buharlaştırıldı. Ham ürün, 3-(5-amino pirazin-2-il) propiolat (% 38) verecek şekilde flaş kromatografisi (DCM içinde % 20 EtOAc) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 178.4 (MH<sup>+</sup>), 0.48 dk.

### Adım 2. metil 3-(5-amino pirazin-2-il) propanoat

MeOH (847 µL) içindeki bir metil 3-(5-amino pirazin-2-il) propiolat (30 mg, 0.169 mmol) çözeltisine, Pd/C (36.0 mg, 0.034 mmol) eklendi. Çözeltinin gazı, 15 dakika boyunca N<sub>2</sub> akımı ile alındı. Hidrojen gazı ile yıkandıktan ve bir hidrojen balonu ile donatıldıktan sonra, reaksiyon karışımı 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite'den süzüldü. Uçucu materyaller vakumda uzaklaştırıldı. Ham metil 3-(5-amino pirazin-2-il) propanoat elde edildi (% 81) ve bir daha artırılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m / z): 182.1 (MH<sup>+</sup>), 0.31 dk.

### Adım 3. metil 3-(5-amino-6-bromo pirazin-2-il) propanoat

CH<sub>3</sub>CN (690 µL) içindeki bir metil 3-(5-amino pirazin-2-il) propanoat (25 mg, 0.138 mmol) çözeltisine, NBS (24.56 mg, 0.138 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> çözeltisi ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile 20 dakika süresince karıştırıldı ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, 5 filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham metil 3-(5-amino- 6- bromo pirazin-2-il) propanoat (% 28) elde edildi. LCMS (m / z): 260.2/262.2 (MH<sup>+</sup>), 0.54 dk.

**Adım 4. metil 3-(5-amino- 6-(4-(benzilkarbamoil)- 3- florofenil) pirazin- 2-il) propanoat**

10 DME (256 µL) içindeki bir 3-(5-amino- 6- bromo pirazin-2-il) propanoat (10 mg, 0.038 mmol), 4-(benzilkarbamoil)-3- florofenilboronik asit (13.65 mg, 0.050 mmol) ve PdCl<sub>2</sub> (dppf) (2.81 mg, 3.84 µmol) çözeltisine 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.87 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentezleyicide (120 °C, 10 dakika) ısıtıldı. LCMS (m / z): 409.2 (ester için MH<sup>+</sup>), 0.75 dk; 395.2 (çok az miktarda asit için MH<sup>+</sup>, ancak boronik ester ile karıştırılmıştır), 0.66 dk. Reaksiyon karışımına, susuz sodyum sülfat ilave edildi, 15 süzüldü ve konsantre edildi. Ham ürün, hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı, bir TFA tuzu (% 12) halinde metil 3-(5-amino-6-(4-(benzilkarbamoil)-3-florofenil) pirazin-2-il) propanoat vermek üzere liyofilize edildi. LCMS (m / z): 409.1 (MH<sup>+</sup>), 0.73 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.89-7.76 (m, 2 H), 7.69-7.61 (m, 1 H), 7.60-7.51 (m, 1 H), 7.42-7.28 (m, 5 H), 7.28-7.20 (m, 1 H), 4.64-4.55 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.06-2.93 (m, 2 H), 2.79-2.67 (m, 2 H). 20

**Adım 5. 3-(5-amino- 6- bromo pirazin-2-il) propanoik asit**

MeOH (961 µL) ve H<sub>2</sub>O (96 µL) içindeki bir 3-(5-amino- 6-bromo pirazin-2- il) propanoat (55 mg, 0.211 mmol), potasyum karbonat (170 mg, 1.230 mmol) ilave edildi. 25 Reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımına susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edildi. EtOAc (3 mL) ile seyreltikten ve süzüldükten sonra, uçucu materyaller vakumda uzaklaştırıldı. Ham metil 3-(5-amino 6-bromo pirazin-2 -il) propanoik asit elde edildi ve bir daha arıtılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m / z): 246.0/248.0 (MH<sup>+</sup>, majör), 0.26 dk.

30

**Adım 6. 3-(5-amino- 6- bromo pirazin-2-il)-N- metilpropanamid**

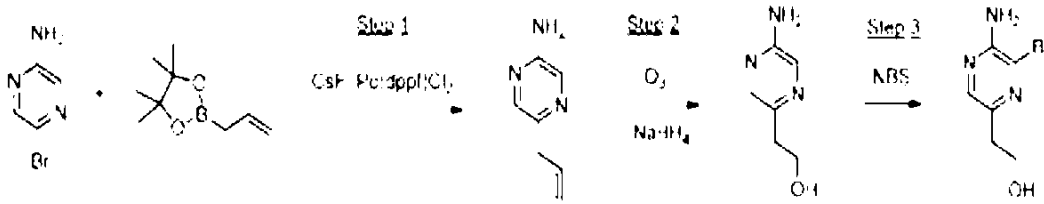
DMF (1300  $\mu$ L) içindeki bir 3-(5-amino- 6- bromo pirazin-2-il) propanoik asit (32 mg, 0.130 mmol) çözeltisine TBTU (62.6 mg, 0.195 mmol), DIEA (68.1  $\mu$ L, 0.390 mmol) ve metanamin hidroklorür (9.66 mg, 0.143 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile özütlendi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham 3-(5-amino- 6- bromo pirazin-2-il)-N- metilpropanamid (% 74) elde edildi ve bir daha arıtılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m / z): 259/261 ( $\text{MH}^+$ ), 0.35 dk.

10 **Adım 7. 4-(3-amino-6 -(3-(metilamino)-3-oksopropil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2-florobenzamid**

Şema 38'deki Adım 4'ü takiben, 3-(5-amino- 6-bromo pirazin-2- il)-N- metilpropanamid kullanılarak 4-(3-amino- 6-(3-(metilamino)- 3-oksopropil) pirazin-2- il)- N- benzil- 2-florobenzamid elde edildi (% 24). LCMS (m / z): 408.1 ( $\text{MH}^+$ ), 0.51 dk;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  ppm 7.89-7.78 (m, 2 H), 7.68-7.51 (m, 2 H), 7.41-7.29 (m, 4 H), 7.26 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2 H).

**2-(5-amino-6- bromo pirazin-1-il) etanol sentezi**

Şema 39



20 **Adım 1. 5- allil pirazin- 2- amin**

Bir 5-bromo pirazin-2-amin (1.3 g, 7.47 mmol) çözeltisine 2-allyl-, 4,5,5-tetrametil- 1, 3,2- dioksaborolan (1.883 g, 11.21 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  eklentisi (0.610 g, 0.747 mmol) ve CsF (3.40 g, 22.41 mmol) ilave edildi, reaksiyon karışımı azot ile tahliye edildi. Reaksiyon karışımı daha sonra 3 saat boyunca yağ banyosunda 100  $^\circ\text{C}$ 'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, Celite'den süzüldü, EtOAc ile yıkandı, süzüntü, EtOAc ve su arasında bölüştürüldü. Organik, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve



vakumda konsantre edildi. Ham materyal, % 37 verimle 5- allil pirazin- 2- amin verecek şekilde flaş kromatografi kolonu ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 136.0 (MH<sup>+</sup>), 0.30 dk.

### **Adım 2. 2-(5-amino pirazin-2-il) etanol**

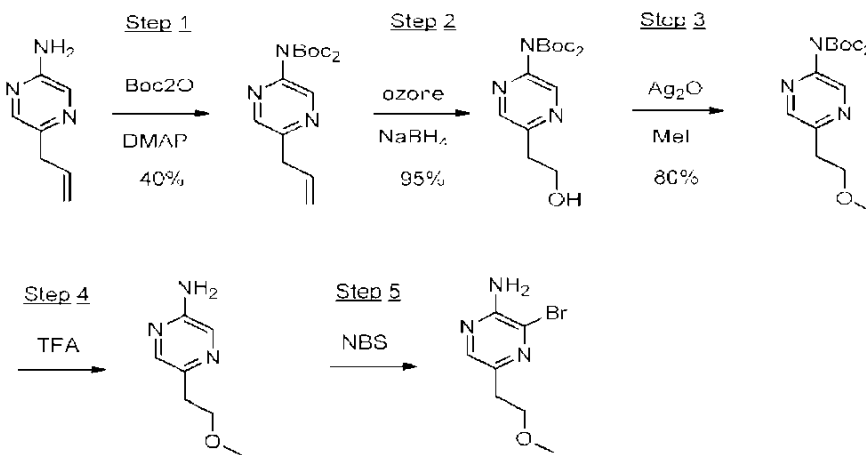
DCM (26.6 mL) içerisindeki 5-allil pirazin-2-amin (180 mg, 1.332 mmol)-78 °C'ye soğutuldu, daha sonra çözelti mavi renge dönüşene kadar Ozon ile 10 dakika boyunca kabarcıklandı. Ardından, azot 5 dakika boyunca tasfiye edildi. Etanol (10 mL) içindeki NaBH<sub>4</sub> (151 mg, 4.00 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına geri dönmesi için bırakıldı. 1 saat sonra, doymuş NH<sub>4</sub>Cl yavaş yavaş ilave edildi, reaksiyon karışımı daha sonra CHCl<sub>3</sub>/IPA(7:3) (3 kez) ile ekstrakte edildi, organik kurutuldu ve ham ürünü vermek üzere konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanılır. LCMS (m / z): 140,0 (MH<sup>+</sup>), 0.21 dk.

### **Adım 3. 2-(5-amino- 6- bromo pirazin- 2-il) etanol**

CH<sub>3</sub>CN (719 µL) içindeki bir 2-(5-amino pirazin-2-il) etanol (30 mg, 0.216 mmol) çözeltisine, 0 °C'de NBS (38.4 mg, 0.216 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika 0 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldü, daha sonra EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Filtrelendi ve sonraki adım reaksiyonunda saflaştırılmadan kullanılan ham 2-(5-amino- 6- bromo pirazin- 2-il) etanolü verecek şekilde vakumda konsantre edildi. LCMS (m / z): 218,0/220,0 (MH<sup>+</sup>), 0.33 dk.

### **3-Bromo- 5-(2-metoksietil) pirazin- 2- aminin sentezi**

#### Şema 40



### **Adım 1. N,N- di- tert- bütül (5- allil pirazin- 2- il) karbamat**

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (29,6 mL) içindeki bir 5- allil pirazin- 2- amin (1.2 g, 8.88 mmol) çözeltilisine oda sıcaklığında Boc<sub>2</sub>O (4.07 g, 18.64 mmol) ve DMAP (1.627 g, 13.32 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile 3 kez ekstrakte edildi. Birleşik organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Arzu edilen madde, beyaz bir katı (1.1 g, % 37 verim) olarak flaş kolon kromatografisi ile elde edildi. R<sub>f</sub> (TLC) = 0.3 (hekzanlar içinde % 20 EtOAc) LCMS (m / z): 336.2 (MH<sup>+</sup>), 1.04 dk.

### **Adım 2. N,N- di-tert- bütül (5-(2- hidroksietil) pirazin-2- il) karbamat**

DCM (32.8 mL) içindeki bir N, N-di-tert-bütül (5-allil pirazin-2-il) karbamat (1.1 g, 3.28 mmol) çözeltilisi -78 °C'ye soğutuldu, mavi renk belirene kadar ozonla kabarcıklandı, daha sonra azot 5 dakika boyunca azot ile temizlendi. Metanol (20 mL) içindeki NaBH<sub>4</sub> (0.74 g, 19.6 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına dönmesine müsaade edildi. 2 saat sonra, doymuş NH<sub>4</sub>Cl çözeltilisi ilave edildi, reaksiyon karışımı EtOAc ve su arasında bölüştürüldü. Organik, NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 340.3 (MH<sup>+</sup>), 0.77 dk.

### **Adım 3. N,N- di-tert- bütül (5-(2- metoksietil) pirazin-2- il) karbamat**

Mel (7.7 mL) içindeki bir N,N- di-tert- bütül (5-(2- hidroksietil) pirazin-2- il) karbamat (240 mg, 0.707 mmol) çözeltilisine, gümüş oksit (983 mg, 4.24 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, Celite'den süzüldü ve EtOAc ve metanol ile yıkandı, organik doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Ham malzeme, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 354.2 (MH<sup>+</sup>), 0.92 dk.

### **Adım 4. 5-(2- metoksietil) pirazin- 2- amin**

DCM (1,9 mL) içindeki N,N- di-tert- bütül (5-(2- metoksietil) pirazin-2- il) karbamat (200 mg, 0.566 mmol), TFA'ya (872 µL, 11.32 mmol) eklendi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı, reaksiyon karışımına 5 mL tolüen ilave edildi ve kuruyana kadar konsantre edildi. Ham malzeme, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 154.1 (MH<sup>+</sup>), 0.27 dk.

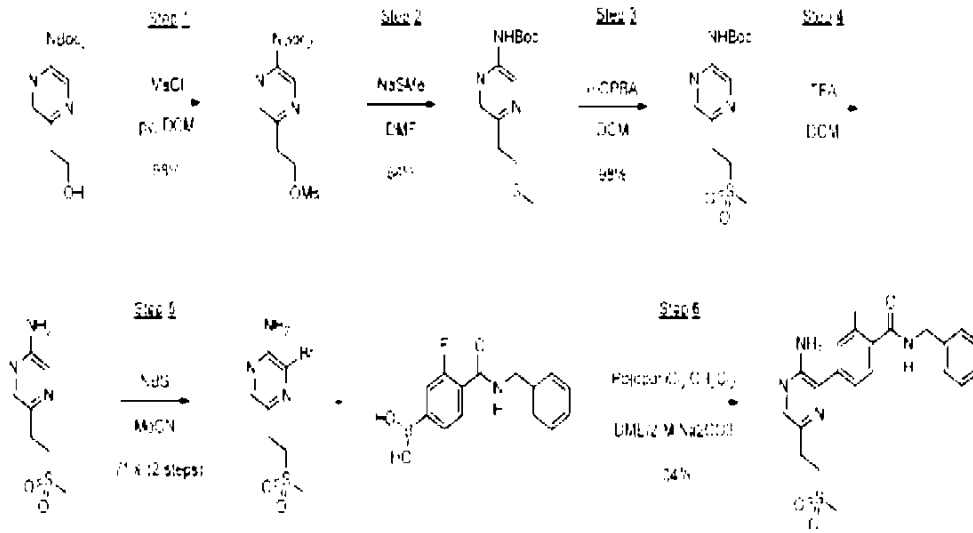
### **Adım 5. 3-Bromo- 5-(2-metoksietil) pirazin- 2- amin**

DCM (1.7 mL) içindeki bir 5-(2- metoksietil) pirazin- 2- amin (80 mg, 0.522 mmol) çözeltilisine, oda sıcaklığında NBS (93 mg, 0.522 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra reaksiyon karışımı DCM ile 3 kez ekstrakte edildi. Birleşik organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Ham malzeme, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 232.1/234.1 (MH<sup>+</sup>), 0.49 dk.

### Örnek 21

#### 4-(3-amino-6- 2-(metilsülfonil) etil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2- florobenzamid sentezi

#### 10 Şema 41



#### Adım 1. 2-(5-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino) pirazin-2-il) etil metansülfonat

DCM (10 mL) içerisindeki N, N-di- tert- bütül (5-(2-hidroksietil) pirazin-2-il) karbamata (450 mg, 1.326 mmol) piridin (0.429 mL, 5.30 mmol) ilave edildi ve buz banyosu kullanarak 0 °C'ye soğutuldu. Daha sonra Mesil-Cl (0.382 mL, 4.91 mmol) ilave edildi ve reaksiyonun oda sıcaklığına ısınmasına izin verildi ve 16 saat karıştırıldı. Reaksiyona 150 mL etil asetat ve doymuş sodyum bikarbonat eklendi. Organik katman ekstrakte edildi ve tekrar doymuş sodyum bikarbonat, su (3x) ile yıkandı, filtrelendi, sodyum sülfat ile kurutuldu ve olduğu gibi kullanılan, 540 mg istenen ürün verecek şekilde sabit bir kütleyle konsantre edildi (% 98 verim). LCMS (m / z): 418.3 (MH<sup>+</sup>), 0.89 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.45 (s, 18H).

#### Adım 2. Tert- bütül 5-(2-(metiltiy) etil) pirazin-2- ilkarbamat

DMF (7 mL) içindeki 2-(5-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino) pirazin-2-il) etil metansülfonata (540 mg, 1.293 mmol) sodyum tiyometoksit (408 mg, 5.82 mmol) ilave edildi ve 3 saat boyunca 85 °C'de karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Reaksiyon soğumaya bırakıldı, 200 mL etil asetat ve doymuş sodyum bikarbonat eklendi. Organik katman ekstrakte edildi ve su (3x), doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, 2 cm silika jel tamponu içinden süzüldü ve etil asetat ile temizlendi. Solvent, istenen ürünü olduğu gibi kullanılan 294 mg serbest baz (% 84 verim) olarak verecek şekilde sabit kütleye konsantre edildi. LCMS (m / z): 270.4 (MH<sup>+</sup>), 0.84 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.79-2.94 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

#### **Adım 2. tert- bütül 5-(2-(metilsülfonil) etil) pirazin-2- ilkarbamat**

DCM (10 mL) içindeki tert- bütül 5-(2-(metiltiyo) etil) pirazin-2- ilkarbamata (292 mg, 1.084 mmol), DCM (8.7 mL) içindeki % 40 (3.5 mL) yeni hazırlanmış bir mCPBA (972 mg, 4.34 mmol) çözeltisi oda sıcaklığında karıştırılarak eklendi, bunu LCMS takip etti. 30 dakika sonra, bir başka % 5 (yukarıdaki mCPBA çözeltisinin 1.3 mL'si) ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Daha sonra bir başka % 5 (yukarıdaki mCPBA çözeltisinin 0.044 mL'si) ilave edildi ve 30 dakika daha karıştırıldı. Tepkime, LCMS marifeti ile izlenmiştir. Reaksiyona, 200 mL etil asetat ve fazla doymuş sodyum bikarbonat ilave edildi. Organik katman ekstrakte edildi ve tekrar doymuş sodyum bikarbonat, su (3x) ile yıkandı, filtrelendi ve olduğu gibi kullanılan, 320 mg istenen ürün verecek şekilde sabit bir kütleye konsantre edildi (% 98 verim). LCMS (m / z): 302.1 (MH<sup>+</sup>), 0.62 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 3H), 1.55 (s, 9H).

#### **Adım 4. 5-(2-(metilsülfonil) etil) pirazin- 2- amin**

DCM (6 mL) içindeki tert- bütül 5-(2-(metilsülfonil) etil) pirazin-2- ilkarbamata (320 mg, 1.062 mmol), TFA (2.5 mL, 32.4 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Solvent, sabit bir kütle için yoğunlaştırıldı. Ürün, 6 mL asetonitril ile 0.8 mmol / gram katı destekli karbonat 2.5 gram kullanılarak serbest bırakıldı ve 5 dakika karıştırıldı. Katı destek süzüldü ve asetonitril ile temizlendi. Ürün, olduğu gibi istenen ürünü vermek üzere sabit kütleye konsantre edildi, kantitatif verimi (1.062 mmol) kabul etti. LCMS (m / z): 202.1 (MH<sup>+</sup>), 0.20 dk.

**Adım 5. 3-bromo- 5-(2-(metilsülfonil) etil) pirazin- 2- amin**

Asetonitril (6 mL) içindeki 5-(2-(metilsülfonil) etil) pirazin-2-amin (213 mg, 1.06 mmol), NBS (179 mg, 1.007 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Çözücü kalıntıya konsantre edildi. Ham ürüne etil asetat ilave edildi, doymuş sodyum karbonat, su (2x) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve olduğu gibi kullanılan, serbest baz halinde 210 mg istenen ürünü verecek şekilde sabit bir kütleye konsantre edildi (% 71 verim). LCMS (m / z): 280.0/282.0 (MH<sup>+</sup>), 0.38 dk.

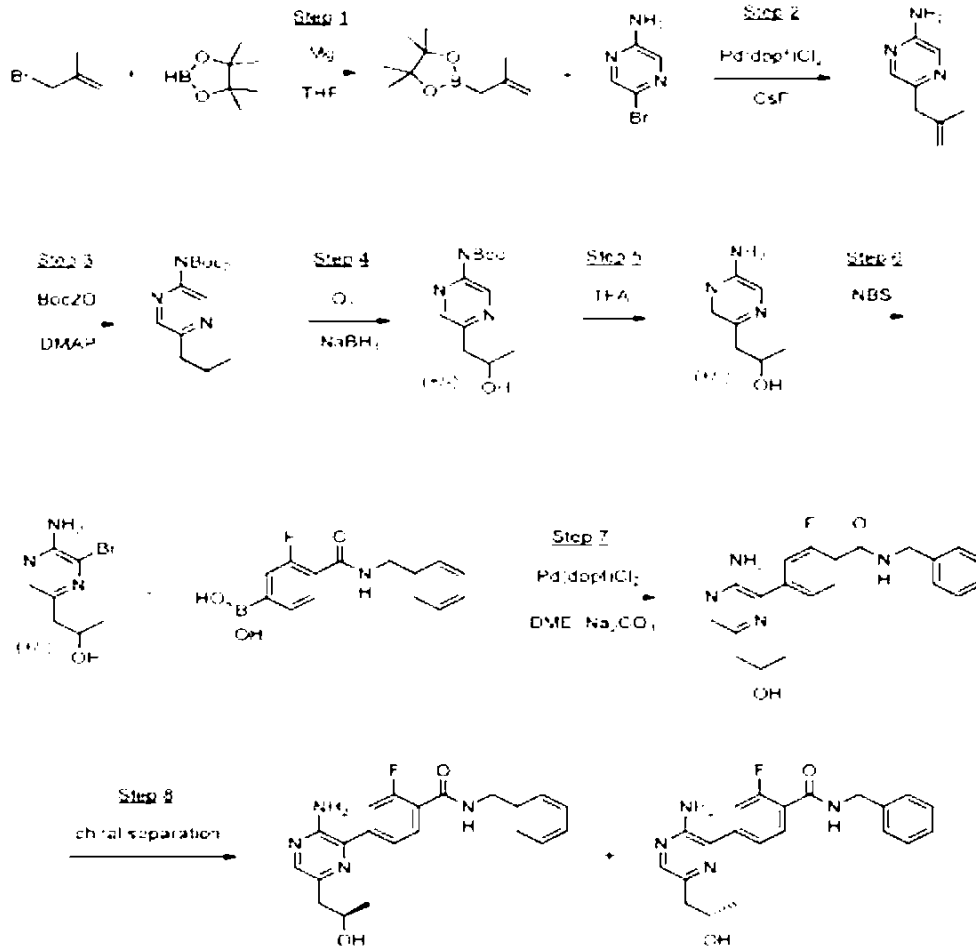
**Adım 6. 4-(3-amino-6- 2-(metilsülfonil) etil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2- florobenzamid**

3-bromo- 5-(2-(metilsülfonil) etil) pirazin- 2- amin (126 mg, 0.405 mmol), N- benzil-2- fluoro- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) benzamid (144 mg, 0.405 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (33.1 mg, 0.040 mmol), DME (1.5 mL) ve daha sonra sodyum karbonat 2 M sulu çözeltisi (0.607 mL, 1.214 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, 125 °C'de 12 saat mikrodalgaya tabi tutuldu, bunu LCMS takip etti. Reaksiyona 5 mL DME ve 5 mL MeOH eklendi, filtrelendi ve kalıntıya konsantre edildi. Ham ürün, 2.5 mL DMSO içerisinde çözündürüldü, filtrelendi, hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve TFA tuzuna liyofilize edildi. TFA tuzuna 200 mL etil asetat ilave edildi, doymuş sodyum karbonat (3x), su (3x) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve serbest baz halinde, % 34 verimle 59 mg istenen ürün olan 4-(3-amino-6- 2-(metilsülfonil) etil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2- florobenzamidi verecek şekilde sabit bir kütleye konsantre edildi. LCMS (m / z): 429.2 (MH<sup>+</sup>), 0.65 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 4H), 7.20-7.28 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.18 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H).

25 **Örnekler 22, 23 ve 24**

**(+/-)- 4-(3- amino- 6-(2-hidroksipropil) pirazin-2- il)- N-benzil- 2-florobenzamid, (R)- 4-(3- amino- 6-(2- hidroksipropil) pirazin-2- il)- N- benzil- 2- florobenzamid ve (S)- 4-(3-amino- 6-(2- hidroksipropil) pirazin-2- il)- N-benzil- 2- florobenzamid sentezi**

30 Şema 42



### **Adım 1. 4,4,5,5- tetrametil- 2-(2- metilallil)- 1,3,2- dioksaborolan**

THF (65.1 mL) içindeki bir magnezyum talaşı süspansiyonuna (1.139 g, 46.9 mmol), azot altında oda sıcaklığında 4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan (5.67 mL, 39.1 mmol) ilave edildi. 3-bromo- 2-metilprop- 1-en (3.97 mL, 39.1 mmol) yavaş yavaş eklendi, 30 dakika sonra, daha fazla 3-bromo- 2-metilprop- 1-en (3.97 mL, 39.1 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Heptanlar, bunun ardından da 1N HCl eklendi. Reaksiyon karışımı, daha sonra heptanlar ile ekstrakte edildi. Organik, su ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve 4,4,5,5- tetrametil- 2-(2- metilallil)- 1,3,2- dioksaborolan verecek şekilde konsantre edildi. Ürün daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki adımda kullanıldı,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.67 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 1.77 (s, 3 H), 1.34-1.20 (m, 12 H).

### **Adım 2. 5-(2- metilallil) pirazin- 2- amin**

Bir 5-bromo pirazin- 2-amin (1 g, 5.75 mmol) çözeltisine, 4,4,5,5-tetrametil-2-(2- metilallil)-1,3,2- dioksaborolan (1.360 g, 7.47 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$  eklentisi (0.469

g, 0.575 mmol), CsF (2.62 g, 17.24 mmol) ilave edildi, azot ile tahliye edildi. Reaksiyon karışımı 100 °C'de 3 saat boyunca yağ banyosunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ve su arasında bölüştürüldü. Organik katman tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, 1N HCl (10 mL) içinde çözüldü. Sulu katman, EtOAc ile geri ekstrakte edildi. Sulu katman, daha sonra pH = 8'e nötralize edildi, ardından EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik, daha sonra kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 150.5 (MH<sup>+</sup>), 0.28 dk.

### **Adım 3. N,N- di-tert- bütül (5-(2- metilallil) pirazin-2- il) karbamat**

DCM (5.2 mL) içindeki bir 5-(2- metilallil) pirazin- 2- amin (235 mg, 1.575 mmol) çözeltisine, Boc<sub>2</sub>O (731 µL, 3.15 mmol) ilave edildi, bunu DMAP (385 mg, 3.15 mmol) takip etti. Reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyona 30 mL DCM ilave edildi ve doymuş sodyum bikarbonat (2x), su (1x) ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve kalıntıya konsantre edildi. Ham ürün, % 0-30 etil asetat ve heptan ile elüte edilerek silika jel kromatografisi ile 250 mg ürün elde edilecek şekilde saflaştırıldı. LCMS (m / z): 350.1 (MH<sup>+</sup>), 1.12 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz ,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.41-8.33 (m, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 1.43 (s, 18 H).

### **Adım 4. (+/-)- N,N- di-tert- bütül (5-(2- hidroksipropil) pirazin-2- il) karbamat**

Metanol (6.8 mL) içindeki N, N- di-tert-bütül (5-(2-metilallil) pirazin-2-il) karbamat (120 mg, 0.343 mmol)- 78 °C'ye soğutuldu, ozon 6 dakika boyunca kabarcıklandı. Sonra azotla 5 dakika boyunca temizlendi. Metanol (5 mL) içindeki NaBH<sub>4</sub> (39.0 mg, 1.030 mmol) yavaşça ilave edildi. Reaksiyon karışımına oda sıcaklığına dönmesi için müsaade edildi. 1 saat sonra, doymuş NH<sub>4</sub>Cl yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı EtOAc ve su arasında bölüştürüldü. Organik, doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu, ve konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 354.1 (MH<sup>+</sup>), 0.84 dk.

### **Adım 5. (+/-)-1-(5- amino pirazin -2-il) propan-2-ol**

DCM (3.11 mL) içindeki (+/-)- N,N- di-tert- bütül (5-(2- hidroksipropil) pirazin-2- il) karbamat (110 mg, 0.311 mmol), TFA'ya (1 µL, 12.98 mmol) eklendi, reaksiyon

karişımı oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırıldı, reaksiyon karişımına tolüen ile birlikte buharlaştırıldı. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 154.1 (MH<sup>+</sup>), 0.24 dk.

**Adım 6. (+/-)-1-(5- amino- 6- bromo pirazin -2-il) propan-2-ol**

5 DCM (3.0 mL) içindeki bir (+/-)-1-(5- amino pirazin -2-il) propan-2-ol (47 mg, 0.307 mmol) çözeltilisine NBS (49.1 mg, 0.276 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon karişımı 10 dakika boyunca 0 °C'de karıştırıldı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karişımı, 3 kez EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Filtrelendi ve vakumda 10 konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 234. 0 (MH<sup>+</sup>), 0.40 dk.

**Adım 7. (+/-)- 4-(3-amino-6 -(2- hidroksipropil) pirazin-2-il)-N-benzil- 2- florobenzamid**

DME (970 µL) içindeki bir (+/-)-1-(5- amino- 6- bromo pirazin -2-il) propan-2-ol (30 mg, 0.129 mmol) çözeltilisine 4-(benzilkarbamoil)-3- florofenilboronik asit (31.8 mg, 0.116 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (10.56 mg, 0.013 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (323 µL) ilave edildi. Reaksiyon karişımı 10 dakika boyunca 120 °C'de mikrodalga içinde karıştırıldı. Reaksiyon karişımı EtOAc ve su arasında bölüştürüldü. Organik kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, Hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. Saf fraksiyon birleştirildi ve (+/-)- 4-(3-amino-6 -(2- hidroksipropil) pirazin-2-il)-N- benzil- 2- florobenzamid elde edilecek şekilde tuzundan arındırıldı. LCMS (m / z): 381.2 (MH<sup>+</sup>), 0.67 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.95-7.81 (m, 2 H), 7.66 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 1.6, 11.7 Hz, 1 H), 7.43-7.31 (m, 4 H), 7.31-7.19 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.16-4.04 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3 H).

25 **Adım 7. (R)- 4-(3-amino- 6-(2- hidroksipropil) pirazin-2- il)- N- benzil- 2- florobenzamid ve (S)- 4-(3- amino- 6-(2- hidroksipropil) pirazin- 2- il)- N- benzil- 2- florobenzamid**

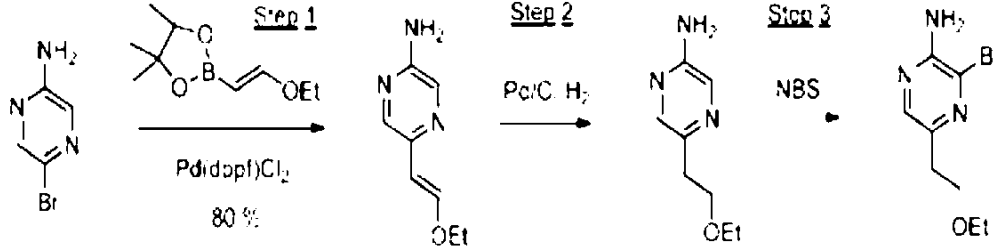
Rasemik (+/-)-4-(3-amino- 6-(2- hidroksipropil) pirazin- 2- il)- N-benzil- 2- florobenzamid kiral SFC (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), metanol+ % 0.1 30 DEA = % 40, 5 mL/dk) ile yeniden çözüldü. Polar enantiyomer, (R)-4-(3-amino-6-(2- hidroksipropil) pirazin-2-il)-N- benzil- 2-florobenzamid, Rt = 1.39 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 381.2 (MH<sup>+</sup>), 0.67 dk. Daha az polar enantiyomer, (S)-4-(3-amino-6-(2-



hidroksipropil) pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid, Rt = 1.97 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 381.2 (MH<sup>+</sup>), 0.67 dk. Stereokimya keyfi olarak atanmıştır.

### **3-Bromo- 5-(2- etoksietil) pirazin- 2- aminin sentezi**

Şema 43



5

#### **Adım 1. (E)-5-(2- etoksivinil) pirazin- 2- amin**

DME (2874 µL) içindeki bir 5- bromo pirazin-2- amin (200 mg, 1.149 mmol) çözeltisine, (E)-2-(2- etoksivinil)- 4,4,5,5 -tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan (341 mg, 1.724 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (94 mg, 0.115 mmol) ve 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (958 µL) ilave edildi.

10 Reaksiyon karışımı, 130 °C'de mikrodalga reaktörü içinde 20 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, Celite'den süzüldü, EtOAc ile yıkandı, süzüntü, EtOAc ve su arasında bölüştürüldü. Sulu, üç kez EtOAc ile ekstre edildi, birleştirilen organik kurutuldu ve konsantre edildi. Ham materyal, (E)-5-(2- etoksivinil) pirazin- 2- amin verecek şekilde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 166.1 (MH<sup>+</sup>), 0.41  
15 dk.

#### **Adım 2. 5-(2- etoksietil) pirazin- 2- amin**

Etanol (4.54 µL) içindeki bir (E)-5-(2- etoksivinil) pirazin- 2- amin (75 mg, 0.454 mmol) çözeltisine, Pd/C (48.3 mg, 0.454 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 10 dakika azotla temizlendi ve daha sonra oda sıcaklığında 2 saat hidrojen balonu altında  
20 karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, daha sonra Celite ile filtrelendi ve metanol ve EtOAc ile yıkandı, daha sonra konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 168.1 (MH<sup>+</sup>), 0.33 dk.

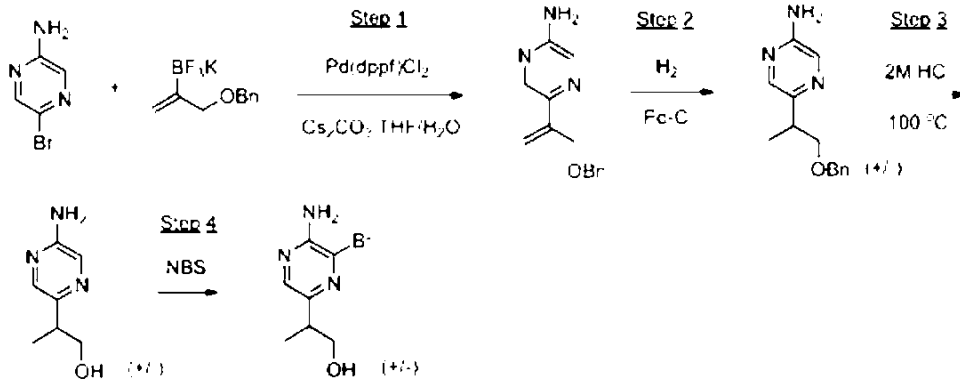
#### **Adım 3. 3-Bromo- 5-(2-etoksietil) pirazin- 2- amin**

DCM (897 µL) içindeki bir 5-(2- etoksietil) pirazin- 2- amin (45 mg, 0.269 mmol)  
25 çözeltisine, 0 °C'de NBS (43.1 mg, 0.242 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 10

5 dakika 0 °C'de karıştırıldı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı, EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi. Birleşik organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 246,0 (MH<sup>+</sup>), 0.59 dk.

### **(+/-)-2-(5- amino- 6- bromo pirazin -2-il) propan-1- ol sentezi**

Şema 44



### **Adım 1. 5-(3-(benziloksi) prop- 1- en- 2- il) pirazin-2- amin**

- 10 Bir 5- bromo pirazin- 2- amin (200mg, 1.149 mmol) çözeltisine, potasyum (3-(benziloksi) prop-1-en -2- il) trifloroborat (350 mg, 1.379 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (94 mg, 0.115 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1124 mg, 3.45 mmol) ilave edildi. Azot ile temizlendi. Reaksiyon karışımı, 6 saat boyunca yağ banyosunda 100 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra EtOAc ve su arasında bölüştürüldü,
- 15 organik katmanlar birleştirildi, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, % 61 verimle 5-(3-(benziloksi) prop- 1- en- 2- il) pirazin-2- amin verecek şekilde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 245.2 (MH<sup>+</sup>), 0.67 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 4.3 Hz, 5 H), 5.91 (s, 1 H), 5.44 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H).
- 20

### **Adım 2. (+/-)- 5-(1-(benziloksi) propan- 2- il) pirazin-2- amin**

Metanol (3771  $\mu\text{L}$ ) içindeki bir 5-(3-(benziloksi) prop-1-en-2-il) pirazin-2-amin (91 mg, 0.377 mmol) çözeltisine Pd / C (40.1 mg, 0.377 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca H<sub>2</sub> balonu altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, Celite ile filtrelendi ve metanol ve EtOAc ile yıkandı. Ham malzeme, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 244.2 (MH<sup>+</sup>), 0.62 dk.

### Adım 3. (+/-)-2-(5- amino pirazin -2-il) propan- 1-ol

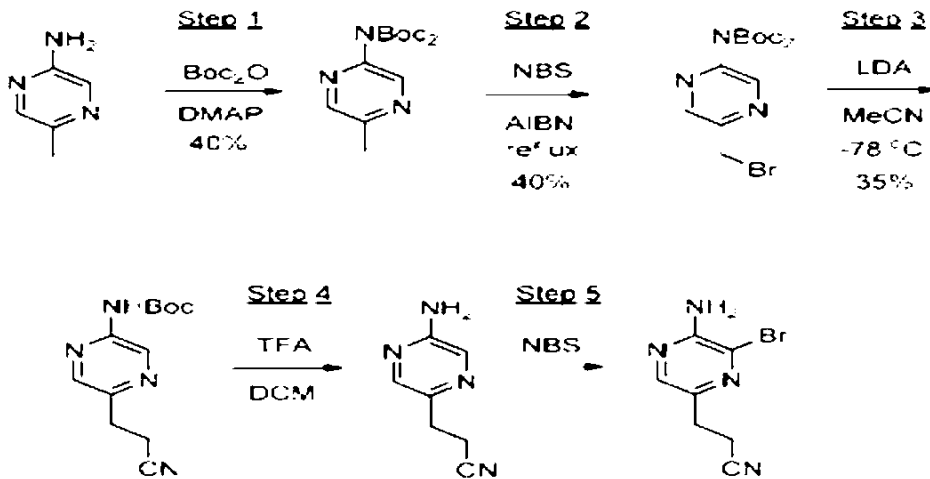
1N HCl (1096  $\mu\text{L}$ ) içindeki bir 5-(1-(benziloksi) propan- 2- il) pirazin-2- amin (80 mg, 0.329 mmol) çözeltisi, yağ banyosunda 7 saat ısıtıldı, soğutuldu. Reaksiyon Karışım EtOAc ile ekstrakte edildi, sulu kısım HCl tuzu olarak ham ürünü verecek şekilde kuruyana konsantre edildi ve sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 154.1 (MH<sup>+</sup>), 0.26 dk.

### Adım 4. (+/-)- 2-(5- amino- 6- bromo pirazin- 2- il) propan-1-ol

DCM (653  $\mu\text{L}$ ) içindeki bir 2-(5- amino pirazin -2-il) propan- 1-ol (30 mg, 0.196 mmol) çözeltisine, 0 °C'de NBS (31.4 mg, 0.176 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 10 dakika boyunca karıştırıldı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi. Birleşik organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 234,0 (MH<sup>+</sup>), 0.40 dk.

### 3-(5- amino- 6- bromo pirazin- 2- il) propannitril sentezi

Şema 45



**Adım 1. N,N- di- tert- bütül (5- metil pirazin- 2- il) karbamat**

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) içindeki bir 5- metil pirazin- 2- amin (1 g, 9.16 mmol) çözeltilisine oda sıcaklığında Boc<sub>2</sub>O (4.47 mL, 19.24 mmol) ilave edildi, bunu oda sıcaklığında DMAP (1.679 g, 13.75 mmol) ilavesi takip etti. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile 3 kez ekstrakte edildi. Birleşik organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Süzüldü ve vakumda konsantre edildi. İstenilen ürün beyaz bir katı olarak flaş kolon kromatografisi (heptan içinde % 20 EtOAc) ile elde edildi. LCMS (m / z): 310.0 (MH<sup>+</sup>), 0.93 dk.

**Adım 2. N,N- di- tert- bütül (5-(bromometil) pirazin- 2- il) karbamat**

CCl<sub>4</sub> (14.76 mL) içindeki bir N,N- di- tert- bütül (5- metil pirazin- 2- il) karbamat (1.37 g, 4.43 mmol) çözeltilisine, NBS (0.828 g, 4.65 mmol), benzoil peroksit (0.107 g, 0.443 mmol), AIBN (0.073 g, 0.443 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 8 saat geri akışta karıştırıldı. Çalışır, katı süzüldü, organik konsantre edildi. Ham ürün, % 36 verimle başlıktaki ürünü verecek şekilde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 231.1 (MH<sup>+</sup>- Boc), 1.04 dk.

**Adım 2. tert- bütül 5-(2- siyanoetil) pirazin-2- ilkarbamat**

Kuru THF içindeki diizopropilamin (39.3 µL, 0.276 mmol), argon altında 0 °C'de n-Bütül lityum (heksan içinde 2.5 M 103 µL, 0.258 mmol) ilave edildi, karışım daha sonra 1 saat 0 °C'de karıştırıldı, ardından -78 °C'ye soğutuldu, asetonitril (14.12 µL, 0.270 mmol) yavaş yavaş eklendi, reaksiyon karışımının oda sıcaklığına dönmesine müsaade edildi ve oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı, tekrar -78 °C'ye soğutuldu ve THF (0.5 mL) içindeki N,N- di- tert- bütül (5-(bromometil) pirazin- 2- il) karbamat (100 mg, 0.258 mmol) yavaşça eklendi, reaksiyon karışımı -78 °C'de 10 dakika karıştırıldı, daha sonra oda sıcaklığına dönmesine izin verildi, 2 saat sonra reaksiyon doymuş NH<sub>4</sub>Cl çözeltilisi ile söndürüldü, ardından EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Ham materyal, % 40 verimle tert- bütül 5-(2- siyanoetil) pirazin-2- ilkarbamat verecek şekilde flaş kromatografi (% 40 EtOAc / heptan) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 193.1 (MH<sup>+</sup>-tBu), 0.70 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.22 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.52-1.36 (m, 8 H).

**Adım 4. 3-(5-amino pirazin-2- il) propannitril**

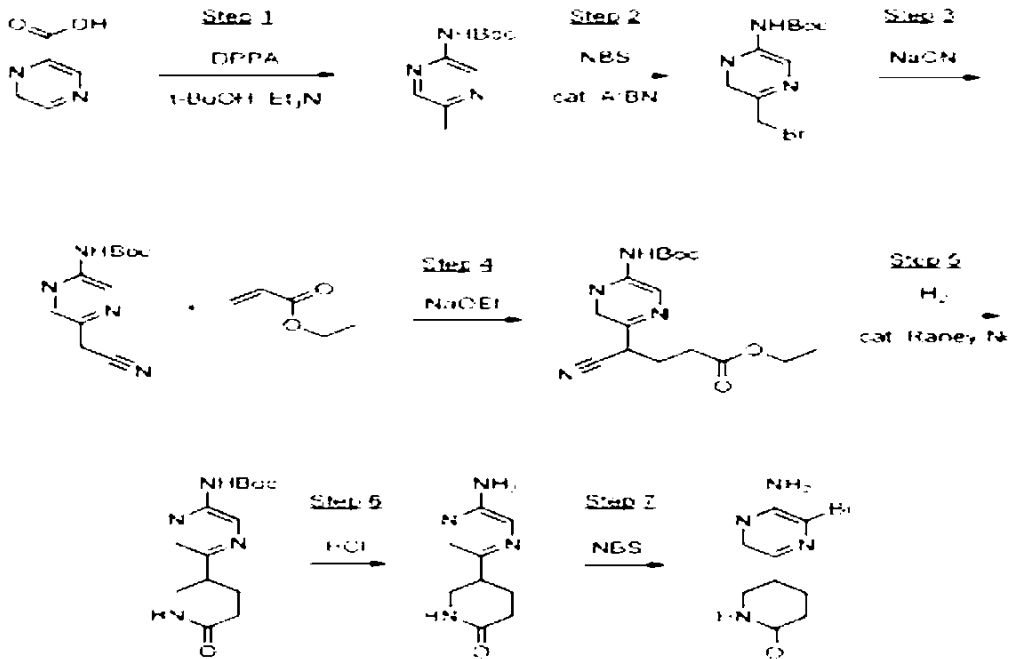
DCM (0.336 mL) içindeki bir tert- bütül 5-(2- siyanoetil) pirazin-2- ilkarbamat (25 mg, 0.101 mmol) çözeltilisine oda sıcaklığında TFA (0.1 mL, 1.298 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı, DCM ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 149.1 (MH<sup>+</sup>), 0.24 dk.

#### **Adım 5. 3-(5-amino- 6- bromo pirazin- 2-il) propannitril**

DCM (1519 µL) içindeki bir 3-(5- amino pirazin -2-il) propannitril (45 mg, 0.304 mmol) çözeltilisine, 0 °C'de NBS (48.7 mg, 0.273 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 10 dakika boyunca karıştırıldı. NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi. Birleşik organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Filtrelendi ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 227/229.1 (MH<sup>+</sup>), 0.45 dk.

#### **5-(5-amino-6- bromo pirazin-2-il) piperidin-2-il) piperidin- 2- on sentezi**

Şema 46



#### **Adım 1. tert-bütül 5-metil pirazin-2- ilkarbamat**

95 °C'de 1,4-dioksan (12.5 mL) içindeki bir 5- metil pirazin- 2-karboksilik asit (2.5 g, 18.1 mmol), tert- bütanol (6.92 mL, 72.4 mmol), Et<sub>3</sub>N (3.78 mL, 27.1 mmol) çözeltisine, damla damla difenilfosforil azit (DPPA, 3.23 mL, 18.1 mmol) ilave edildi ve reaksiyon, 1.5 saat boyunca 95 °C'de ısıtıldı, ardından ikinci bir DPPA (1 mL, 5.6mmol) eklendi ve 1.5 saat daha ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutuldu, konsantre edildi ve kalıntı EtOAc (50 mL) ile seyreltildi, su (30 mL), 3 M NaOH (30 mL), doymuş NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) ve tuzlu su (30 mL) ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. kalıntı, beyaz katı halde tert-bütül 5-metil pirazin-2- ilkarbamat verecek şekilde gradyan EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (% 0-20) ile elüte edilerek silika jel üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 210.1 (MH<sup>+</sup>), 0.69 dk; 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 2.51 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

### **Adım 2. tert-bütül 5-(bromometil) pirazin-2- ilkarbamat**

CCl<sub>4</sub> (45 mL) içindeki bir tert- bütül 5- metil pirazin-2-il karbamat (2.79 g, 13.33 mmol), NBS (2.61 g, 14.67 mmol) ve AIBN (0.219 g, 1.33 mmol) çözeltisi argon ile temizlendi, daha sonra çözelti 85 °C'de ya ğ banyosunda 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu, konsantre edildi ve kalıntı, EtOAc (-50 mL) içinde yeniden çözüldü, seyreltik sulu NaOH (20 mL H<sub>2</sub>O içinde seyreltilmiş 10 mL 1 N NaOH), tuzlu su (30 mL) ile iki kez yıkandı, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ve konsantre edildi. Kalıntı, gradyan EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (% 0-20) ile elüte edilerek silika jel üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı ve kırık beyaz katı halinde tert- bütül 5-(bromometil) pirazin-2- ilkarbamat elde edildi. LCMS (m / z): 288.1/290.1 (MH<sup>+</sup>), 0.82 dk; 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 4.56 (s, 2H), 1.56 (s, 9H).

### **Adım 3. tert-bütül 5-(siyanometil) pirazin-2- ilkarbamat**

DMF (5 mL) içindeki bir tert-bütül 5-(bromometil) pirazin-2- ilkarbamat (0.75 g, 2.60 mmol) ve NaCN (0.255 g, 5.21 mmol) karışımı, oda sıcaklığında 50 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, 0.5 N NaOH (10 mL) ile seyreltildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi ve EtOAc katmanları birleştirildi, 0.5 N NaOH (10 mL) ile yıkandı, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), konsantre edildi ve ham kalıntı, tert- bütül 5-(siyanometil) pirazin-2- ilkarbamat (0.40 g, % 65.6 verim) verecek şekilde gradyan EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (% 0-20) ile elüte edilmiş silika jel üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (MH<sup>+</sup>- <sup>t</sup>Bu): 179.0 (MH<sup>+</sup>), 0.68 dk; 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 3.91 (s, 2H), 1.57 (s, 9H).

**Adım 4. etil 4-(5-(tert- bütoksikarbonilamino) pirazin-2-il)-4- siyanobütanoat**

Bir etanol / 2- metiltetrahidrofuran (5mL/5mL) karışım çözeltisi içindeki tert-bütil 5- (siyanometil) pirazin-2- ilkarbamata (0.32 g, 1.37 mmol) taze hazırlanmış sodyum etoksit (1 M, 1.366 mL) ilave edildi ve karışım 10 dakika süresince 0 °C'de karıştırıldı, 5 bunu etil asetat (145 ul, 1.366 mmol) ilavesi takip etti ve karışım 2 saat boyunca 0 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon bu noktada doymuş NaHCO<sub>3</sub>'nin (5 mL) eklenmesi ile söndürüldü ve reaksiyon karışımı, bir başka 10 dakika boyunca karıştırıldı, EtOAc (20 mL) ile seyreltildi, filtrelendi ve filtrat konsantre edildi. Kalıntı, EtOAc (20 mL) içinde 10 çözüldü, pH 7.0 olan sodyum fosfat tamponu ile yıkandı ve EtOAc katmanı konsantre edildi ve açık kahverengi artık yağ, etil 4-(5-(tert- bütoksikarbonilamino) pirazin-2-il)-4- siyanobütanoat (100 mg, % 22 verim) sağlayacak şekilde gradyan EtOAc / heptan (% 0-50) ile elüte edilmiş flaş kolonu ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 279.2 (MH<sup>+</sup>- <sup>t</sup>Bu), 0.86 dk.

**Adım 5. Tert- bütil 5-(6- oksopiperidin- 3- il) pirazin-2- ilkarbamat**

15 Argon altında, etanol çözeltisi (94 mg, 0.281 mmol/8 mL) içinde etil 4-(5-(tert- bütoksikarbonilamino) pirazin-2-il)-4-siyanobütanoata Raney Nikel katalizörü etanol süspansiyonu (~ 2 mL etanol içinde Nikel, Raney Nikel miktarı doğru ölçülmedi) eklendi ve reaksiyon karışımı, H<sub>2</sub> balonu altında karıştırıldı, 3 defa hava atmosferi 20 değişiminden sonra gece boyunca 56 °C 'de harici yağ banyosu ile H<sub>2</sub> balonu ile ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve bir Celite pedinden süzüldü, süzüntü, sarı bir katı içinde tert- bütil 5-(6- oksopiperidin-3-il) pirazin-2-ilkarbamat verecek şekilde konsantre edildi.

**Adım 6. 5-(5-amino pirazin-2-il) piperidin- 2- on**

25 Metanol (2 mL) içinde tert-bütil 5-(6-oksopiperidin-3-il) pirazin- 2- ilkarbamat (60 mg, 0.205 mmol) ve konsantre HCl (1 mL) 70 °C yağ banyosu ile saat boyunca ısıtıldı ve reaksiyon karışımı soğutuldu, kuruyana kadar konsantre edildi ve kalıntı metanol (3 mL) içinde yeniden çözüldü ve buna, NaHCO<sub>3</sub> (200 mg) ilave edildi ve karışım 70 °C yağ banyosu ile 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımının katı süspansiyonu süzülerek uzaklaştırıldı ve filtrat yoğunlaştırıldı ve açık sarı bir katı, bir sonraki adımda daha fazla 30 saflaştırılmaksızın doğrudan kullanılan ham 5-(5-amino pirazin-2-il) piperidin- 2- on olarak elde edildi. LCMS (m / z): 193.1 (MH<sup>+</sup>), 0.22 dk.

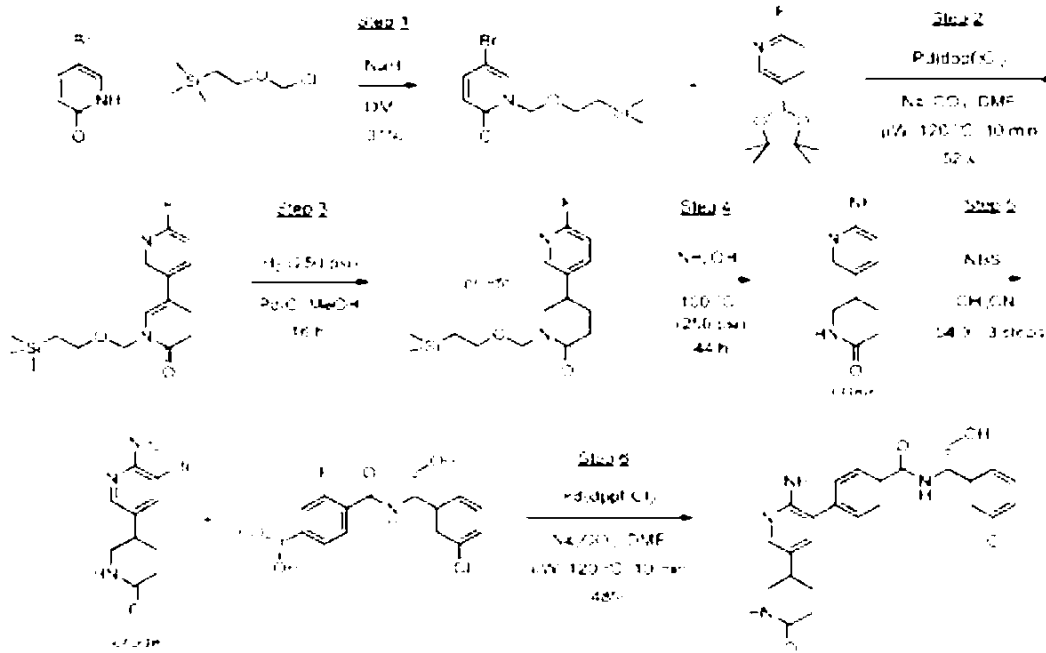
**Adım 7. 5-(5-amino-6- bromo pirazin-2-il) piperidin-2-il) piperidin- 2- on**

Asetonitril (10 mL) çözeltisi içindeki 5-(5-amino pirazin-2-il) piperidin- 2- ona (25 mg, 0.13 mmol) 0 °C'de NBS (23.2 mg, 0.13 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 0 °C'de 30 dakika, daha sonra oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı konsantre edildi ve kalıntı 1 N NaOH (140 ul) ile bazlaştırıldı, metanol (2 mL) ile seyreltildi, konsantre edildi. Kalıntı, EtOAc (3 x 1 mL) ile toz haline getirildi ve EtOAc süpernatantları toplandı, birleştirildi ve konsantre edildi ve açık renkli bir katı, bir sonraki adımda daha fazla saflaştırılmaksızın kullanılan ham 5-(5-amino-6-bromo pirazin-2-il) piperidin-2 olarak elde edildi. LCMS (m / z): 241/243 (MH<sup>+</sup>), 0.41 dk.

### Örnek 25

## 10 4-(2-amino-5-(6- oksopiperidin-3- il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3-klorofenil)-2- hidroksietil)-2-florobenzamid sentezi

### Şema 47



### Adım 1. 5-bromo-1 -((2-(trimetilsilil) etoksi) metil) piridin-2 (1 H)-on

15 0 °C'de DMF (30 mL) içerisindeki bir 5-bromopiridin - 2 (1 H)-on (2.01 g, 11.55 mmol) solüsyonuna sodyum hidrit (0.924 g, 23.10 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Buna, (2-(klorometoksi) etil) trimetilsilan (2.89 g, 17.33 mmol) yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırılmıştır. LCMS-0.26 dk, MH<sup>+</sup> 304.1 (polar olmayan yöntem). Reaksiyon, doymuş sulu NH<sub>4</sub>Cl  
20 ile söndürüldü ve daha sonra etil asetat ile seyreltildi. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile



özütlendi. Birleşik organikler, su ve tuzlu su ile yıkandı, daha sonra susuz sodyum üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, % 0-50% EtOAc / heptan kullanılarak flash kromatografi kolonu ile saflaştırıldı. Sarı yapışkan bir sıvı olarak 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil) etoksi) metil) piridin-2 (1 H)-on elde edildi. LCMS (m / z): 304/306 (MH<sup>+</sup>), 0.95 dk.

**Adım 2. 6'-floro- 1-((2-(trimetilsil il) etoksi) metil)- [3,3'- bipiridin]- 6 (1 H)-on**

DME (6227 µL, Oran: 2.000) içindeki bir 5-bromo-1-((2-(trimetilsil il) etoksi) metil) piridin-2 (1 H)-on (568 mg, 1.868 mmol) çözeltisine, PdCl<sub>2</sub>(dppf) (68.3 mg, 0.093 mmol), 2-floro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) piridin (500 mg, 2.242 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3113 µl, Oran: 1.000) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı, mikrodalga sentezleyicide 120 °C'de 10 dakika ısıtıldı. Reaksiyon karışımına, sodyum sülfat ve EtOAc eklendi. Filtelemenin ardından, uçucu materyaller vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün, 6'-floro- 1-((2-(trimetilsil il) etoksi) metil)-[3,3'- bipiridin]- 6 (1 H)-on (% 52) verecek şekilde flaş kromatografisi ile (heptan içinde gradyan EtOAc) saflaştırıldı. LCMS (m / z): 321.3 (MH<sup>+</sup>), 0.93 dk.

**Adım 3. 5-(6- floropiridin- 3- il)-1-((2-(trimetilsilil) etoksi) metil) piperidin-2-on**

Çelik bir bombaya, MeOH (kalan % 60 başlık) içindeki bir 6'-floro-1-((2-(trimetilsilil) etoksi) metil)- [3,3'-bipiridin] -6 (1H)-on (311 mg, 0.971 mmol) çözeltisi ilave edildi, bunu Pd-C (207 mg, 0.194 mmol) ilavesi izledi. Azot akımı ile gazdan arındırmadan sonra, çelik bomba 250 psi'ye kadar hidrojen gazı ile basınçlandırıldı. Reaksiyon, oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldı. LCMS-0.9 dk MH<sup>+</sup> 325.1 (tek majör). Reaksiyon karışımı Celite üzerinden filtre edildi(EtOAc ile yıkandı). Uçucu maddeler, ham 5-(6-floropiridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil) etoksi) metil) piperidin-2-on'u (290 mg, 0.894 mmol, % 92) vermek üzere vakumda konsantre edildi, bu daha fazla saflaştırılmaksızın sonraki adımda kullanıldı.

**Adım 4. 5-(5-aminopiridin- 3- il) piperidin- 2- on**

Bir çelik bomba içindeki 5-(6- floropiridin- 3- il)-1-((2-(trimetilsilil) etoksi) metil) piperidin-2-ona (290 mg, 0.894 mmol) amonyum hidroksit (34.8 µl, 0.894 mmol) çözeltisi ilave edildi (% 40 başlık hacmi kaldı). Çelik bomba reaktörü 44 saat boyunca 150 °C'de ısıtıldı (basınç ölçücüde 250 psi). LCMS- 0.23 dk, MH<sup>+</sup> 192.1 (SEM'siz); 0.66 dk, MH<sup>+</sup> 322.1 (SEM ile). MeOH ve tolüen ile seyreltikten sonra, uçucu materyaller

vakumda tamamen uzaklaştırıldı. 5-(6-aminopiridin-3-il) piperidin-2-on bir sonraki aşama için kullanıldı.

**Adım 5. 5-(6-amino -5- bromopiridin- 3-il) piperidin- 2- on**

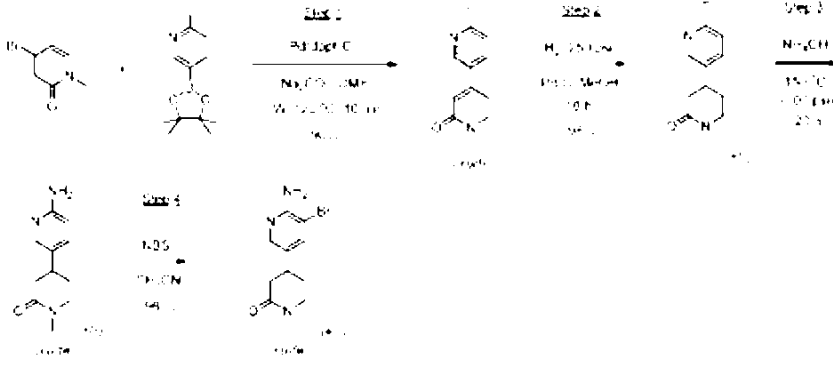
Asetonitril (8.00 mL) içindeki bir 5-(6-aminopiridin-3-il) piperidin-2-on (132 mg, 0.690 mmol) çözeltisine, 0 °C'de NBS (98 mg, 0.552 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına getirildikten sonra 30 dakika karıştırıldı. LCMS 0.28 dk, MH<sup>+</sup> 270/272; 0.7 dakika, MH<sup>+</sup> 400.1 / 402.1 (SEM korumalı on). Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> çözeltisi ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ve tuzlu su ile yıkanmış EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham 5-(6-amino -5- bromopiridin- 3-il) piperidin- 2- on bir sonraki aşama için kullanıldı.

**Adım 6. 4-(2-amino-5-(6- oksopiperidin-3- il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3-klorofenil)-2- hidroksietil)-2-florobenzamid**

Bir mikrodalga şişesine, 5-(6-amino -5- bromopiridin- 3-il) piperidin- 2- on (45 mg, 0.167 mmol), (S)-(4-((1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil) karbamoil)- 3- florofenil) boronik asit (56.2 mg, 0.167 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (12.19 mg, 0.017 mmol), DME (1111 µL, Oran: 2.000) ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M çözelti) (555 µL, Oran: 1.000) eklendi. Reaksiyon karışımı, mikrodalga reaktörde 120 °C'de 10 dakika ısıtıldı. LCMS-0.58 dk, MH<sup>+</sup> 483.2; 0.85 dk, MH<sup>+</sup> 613.3. Suyu uzaklaştırmak için susuz sodyum sülfat ilave edildikten sonra, reaksiyon karışımı süzüldü ve vakumda kurutuldu. Küçük kısım, diastereometik bir karışım (% 12) olarak 4-(2-amino-5-(6- oksopiperidin-3- il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3- klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid verecek şekilde hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 483.3 (MH<sup>+</sup>), 0.56 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 3.87-3.64 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H).

**(+/-)-4-(6- amino-5- bromopiridin-3-il)-1- metilpiperidin- 2- on sentezi**

Şema 48



### **Adım 1. 6- floro- 1'- metil- [3,4'- bipiridin] -2' (1'H)-on**

Bir 2- floro-5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il) piridin (500 mg, 2.242 mmol) çözeltisine PdCl<sub>2</sub>(dppf) (68.3 mg, 0.093 mmol), 4-bromo- 1- metilpiridin- 2(1H)- on (351 mg, 1.868 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.1 mL) ve DME (8.3 mL) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı, mikrodalga sentezleyicide 120 °C'de 10 dakika ısıtıldı. Reaksiyon karışımına EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakumda konsantre edildi. Ham 6- floro- 1'- metil- [3,4'- bipiridin] -2' (1'H)-on, flaş kromatografisi (DCM içinde gradyan EtOAc) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 205.2 (MH<sup>+</sup>), 0.47 dk.

### **Adım 2. (+/-)-4-(6- floropiridin -3-il)-1- metilpiperidin- 2- on**

Çelik bir bombaya, MeOH (kalan % 60 başlık boşluğu) içinde bir 6- floro- 1'- metil- [3,4'- bipiridin] -2' (1'H)-on (340 mg, 1.665 mmol) çözeltisi ilave edildi, bunu Pd-C (Degussa)- (354 mg, 0.333 mmol) ilavesi izledi. Azot akımı ile gazdan arındırmadan sonra, çelik bomba hidrojen(250 psi) ile dolduruldu. Reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı Celite üzerinden filtre edildi(EtOAc/MeOH ile yıkandı). Uçucu maddeler, ham (+/-)-4-(6- floropiridin -3-il)-1- metilpiperidin- 2- on (341 mg, 1.638 mmol, % 92 verim) vermek üzere vakumda konsantre edildi, bu daha fazla saflaştırılmaksızın sonraki adımda kullanıldı. LCMS (m / z): 209.1 (MH<sup>+</sup>), 0.47 dk.

### **Adım 3. (+/-)-4-(6- aminopiridin -3-il)-1- metilpiperidin- 2- on**

Bir çelik bombasına, (+/-)-4-(6- floropiridin -3-il)-1- metilpiperidin- 2- on (341 mg, 1.638 mmol) ilave edildi, bunu amonyum hidroksit çözeltisi (0.00 mmol) ilavesi izledi-kalan % 40 başlık boşluğu. Reaktör 20 saat 150 °C'de ısıtıldı (dahili basınç, ısıtıldığında 100 psi'ye kadar üretilmiştir). Soğumanın ardından reaksiyon tamamlandı. Tüm çözücü (bir şişeye aktarılmış) vakumda uzaklaştırılmıştır. Toluene eklenmiş ve suyu uzaklaştırmak için birlikte buharlaştırılmıştır. Ham ürün (+/-)-4-(6- aminopiridin -3-il)-1- metilpiperidin-

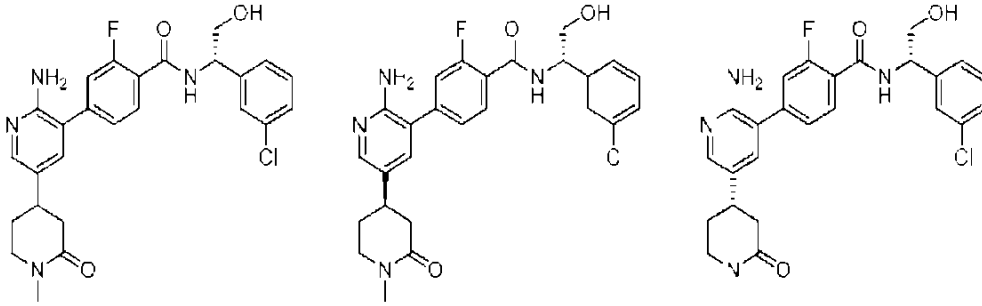
2- on, bir sonraki aşama için bir daha arıtmadan kullanıldı (% 87). LCMS (m / z): 206.1 (MH<sup>+</sup>), 0.24 dk.

**Adım 4. (+/-)-4-(6- amino-5- bromopiridin-3-il)-1- metilpiperidin- 2- on**

Asetonitril (14.200 mL) içindeki bir -4-(6-aminopiridin-3-il)-1- metilpiperidin- 2-on (291 mg, 1.418 mmol) çözeltisine, 0 °C'de NBS (202 mg, 1.134 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına getirildikten sonra 30 dakika karıştırıldı. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> çözeltisi ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ve tuzlu su ile yıkanmış EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün (+/-)-4-(6- amino-5- bromopiridin-3-il)-1- metilpiperidin- 2- on (% 98) bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m / z): 284/286 (MH<sup>+</sup>), 0.34 dk.

**Ornekler 26, 27 ve 28**

**4-(2-amino- 5-(1-metil- 2- oksopiperidin- 4-il) piridin- 3-il)- N-((S)-1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid, 4-(2-amino- 5-((R)- 1- metil- 2- oksopiperidin- 4-il) piridin- 3- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2- florobenzamid ve 4-(2-amino- 5-((S)- 1- metil- 2- oksopiperidin- 4- il) piridin- 3- il)-N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

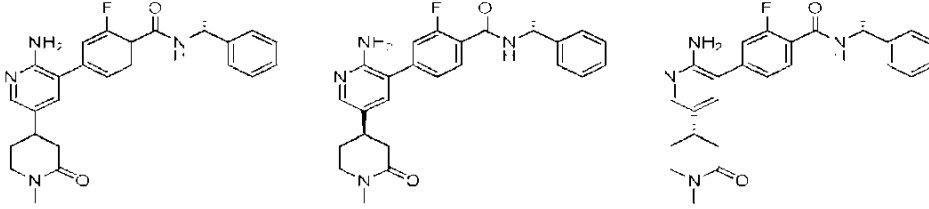


Şema 47'de Adım 6'nın ardından, (+/-)- 4-(6- amino- 5- bromopiridin-3- il)-1- metilpiperidin- 2-on ve (S)-(4-((1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil) karbamoil)- 3-florofenil) boronik asit kullanılarak, bir diastereomerik bir karışım halinde (ayrılmaz) 4-(2- amino- 5-(1- metil- 2- oksopiperidin- 4- il) piridin- 3- il)- N-((S)-1-(3-klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2-florobenzamid (% 35) elde edildi. LCMS (m / z): 497.3 (MH<sup>+</sup>), 0.59 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.97 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.60-3.38 (m, 3H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.57-2.41 (m, 1H), 2.21-1.95 (m, 2H). Diastereomerik karışım, kiral SFC (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), 5mL / dk, EtOH + % 0.1, DEA =

5 dakika içinde% 45) ile ayrıldı. Polar diastereomer, 4-(2-amino-5 -((R)-1- metil- 2- oksopiperidin- 4-il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3-klorofenil))-2-hidroksietil)-2-florobenzamid, Rt = 1.82 dakikada elde edildi. Daha az polar diastereomer, 4-(2- amino- 5 -((S)-1- metil-2- oksopiperidin- 4-il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3- klorofenil)-2-hidroksietil)-2-  
5 florobenzamid, Rt = 2.35 dakikada elde edildi. Her iki diastereomer için mutlak stereokimya isteğe bağlı olarak atanmıştır.

### Örnekler 29, 30 ve 31

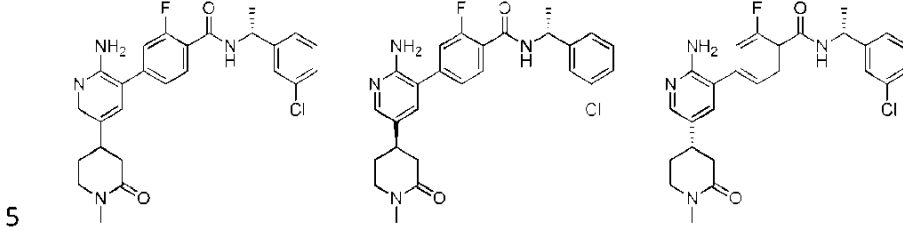
**4-(2-Amino- 5-(1-metil-2- oksopiperidin-4- il) piridin-3- il)- 2-floro- N-((R)-1- feniletil) benzamid, 4-(2- amino-5-((R)-1- metil-2- oksopiperidin- 4- il) piridin-3- il)- 2- floro- N-((R)-1- feniletil) benzamid ve 4-(2-amino- 5-((S)- 1-metil- 2- oksopiperidin- 4- il) piridin-3- il)-2- floro- N-((R)-1- feniletil) benzamid**



Şema 47'de Adım 6'nın ardından, (+/-)- 4-(6- amino- 5- bromopiridin-3- il)-1- metilpiperidin- 2-on ve (R)-(3- floro-4-((1-feniletil) karbamoil) fenil) boronik asit  
15 kullanılarak, bir diastereomerik bir karışım halinde (ayrılmaz) 4-(2-amino- 5-(1-metil- 2- oksopiperidin- 4-il) piridin-3- il)- 2- floro- N-((R)-1- feniletil) benzamid (% 34) elde edildi. LCMS (m / z): 447.3 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.85 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.41-7.20 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.51-3.29 (m, 3H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 2H),  
20 1.58-1.38 (m, 3H). Diastereomerik karışım, kiral SFC (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), 100mL / dk, IPA + % 0.1, DEA = % 40, 5 ml / dakika) ile ayrıldı. Polar diastereomer, 4-(2- amino-5 -((R)-1- metil- 2- oksopiperidin-4-il) piridin-3-il)-2- floro-N -((R)-1- feniletil) benzamid, Rt = 1.67 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 447.3 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk. Daha az polar diastereomer, 4-(2-amino-5 -((S)-1-metil-2-oksopiperidin-4- il) piridin-3-il)-2-floro-N-((R)-1 -feniletil) benzamid, Rt = 2.37 dakikada elde edildi.  
25 LCMS (m / z): 447.2 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk. Her iki diastereomer için mutlak stereokimya isteğe bağlı olarak atanmıştır.

### Örnekler 32, 33 ve 34

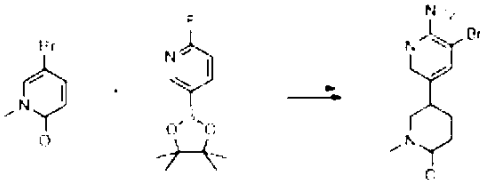
**4-(2-amino-5-(1- metil- 2- oksopiperidin-4- il) piridin-3-il)-N -((R)-1-(3- klorofenil) etil- 2- florobenzamid. 4-(2-amino- 5-((R)- 1-metil- 2-oksopiperidin- 4-il) piridin-3- il)- N-((R)-1-(3- klorofenil) etil)- 2- florobenzamid ve 4-(2- amino- 5-((S)- 1-metil- 2- oksopiperidin- 4-il) piridin-3- il)- N-((R)- 1-(3- klorofenil) etil)- 2-florobenzamid**



Şema 47'de Adım 6'nın ardından, (R)-(4-((1-(3-klorofenil) etil) karbamoil)- 3- florofenil) boronik asit kullanılarak, bir diastereomerik bir karışım halinde (ayrılmaz) 4-(2-amino-5-(1- metil- 2- oksopiperidin-4- il) piridin-3-il)-N -((R)-1-(3- klorofenil) etil- 2- florobenzamid (% 33) elde edildi. LCMS (m / z): 481.3 (MH<sup>+</sup>), 0.70 dk; 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.86 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.39-7.20 (m, 5H), 7.19 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.52-3.28 (m, 3H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.62-2.48 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 1H), 2.12-1.84 (m, 2H), 1.48 (m, 3H). Diastereomerik karışım, kiral SFC (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), 5ml/dk, EtOH + % 0.1 DEA = % 35) ile ayrıldı. Polar diastereomer, 4-(2- amino- 5-((R)-1 -metil- 2- oksopiperidin- 4-il) piridin-3-il)- N-((R)-1-(3- klorofenil) etil)- 2- florobenzamid, Rt = 2.83 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 481.2 (MH<sup>+</sup>), 0.71 dk. Daha az polar diastereomer, 4-(2-amino-5 -((S)- 1-metil-2-oksopiperidin-4-il) piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-klorofenil) etil)- 2-florobenzamid Rt = 3.53 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 481.2 (MH<sup>+</sup>), 0.72. Her iki diastereomer için mutlak stereokimya isteğe bağlı olarak atanmıştır.

20 **5-(6- amino-5- bromopiridin-3-il)-1- metilpiperidin- 2- on sentezi**

Şema 49

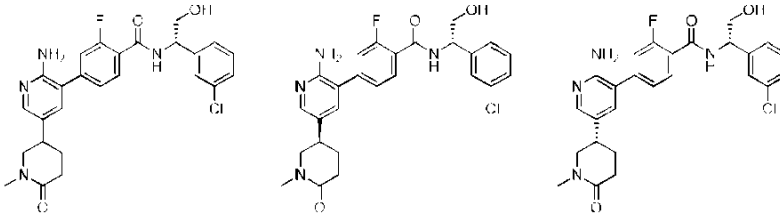


Şema 48'i takiben, 5- bromo- 1- metilpiridin- 2(1H)-on kullanılarak 5-(6- amino- 5- bromopiridin- 3- il)-1- metilpiperidin- 2-on elde edildi. LCMS (m / z): 284/286 (MH<sup>+</sup>), 0.34 dk.

### Örnekler 35, 36 ve 37

- 5 **4-(2-amino- 5-(1-metil- 6- oksopiperidin- 4-il) piridin- 3-il)- N-((S)-1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid, 4-(2-amino- 5-((R)- 1- metil- 6- oksopiperidin- 3-il) piridin- 3- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2- florobenzamid ve 4-(2-amino- 5-((S)- 1- metil- 6- oksopiperidin- 3- il) piridin- 3- il)-N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

10



15

20

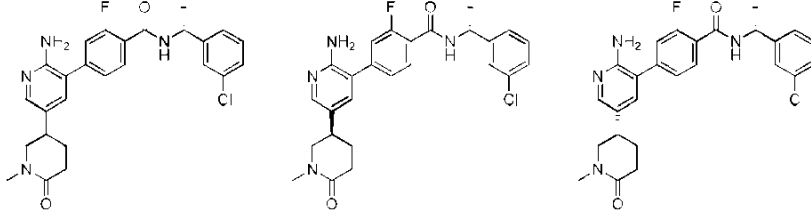
25

Şema 47'de Adım 6'nın ardından, 5-(6- amino- 5- bromopiridin-3- il)-1- metilpiperidin- 2-on ve (S)-(4-((1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil) karbamoil)- 3-florofenil) boronik asit kullanılarak, 4-(2- amino- 5-(1- metil- 6- oksopiperidin- 3- il) piridin- 3- il)- N-((S)-1-(3- klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2-florobenzamid (% 33) elde edildi. LCMS (m / z): 497.2 (MH<sup>+</sup>), 0.61 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.70 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.07 (m, 2H). Diastereomerik karışım, kiral SFC (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm),, EtOH + % +% 0.1% DEA = % 45, 5 ml/dk) ile ayrıldı. Polar diastereomer, 4-(2- amino- 5-((R)-1 -metil- 6- oksopiperidin- 3-il) piridin- 3-il)- N-((S- klorofenil)-2- hidroksietil)- 2- florobenzamid, Rt = 2.22 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 497.2 (MH<sup>+</sup>), 0.61 dk. Daha az polar diastereomer, 4-(2-amino-5 -((S)-1-metil- 6-oksopiperidin-3-il) piridin-3-il)-N-((S)-1-(3- klorofenil)-2- hidroksietil)- 2-florobenzamid Rt = 3.09 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 497,3 (MH<sup>+</sup>), 0.59 dk.

### Örnekler 38, 39 ve 40

**4-(2-amino-5-(1- metil- 6- oksopiperidin-3- il) piridin-3-il)-N -((R)-1-(3- klorofenil) etil- 2- florobenzamid. 4-(2-amino- 5-((R)- 1-metil- 6-oksopiperidin- 3-il) piridin-3-**

**il)- N-((R)-1-(3- klorofenil) etil)- 2- florobenzamid ve 4-(2- amino- 5-((S)- 1-metil- 6- oksopiperidin- 3-il) piridin-3- il)- N-((R)- 1-(3- klorofenil) etil)- 2-florobenzamid**



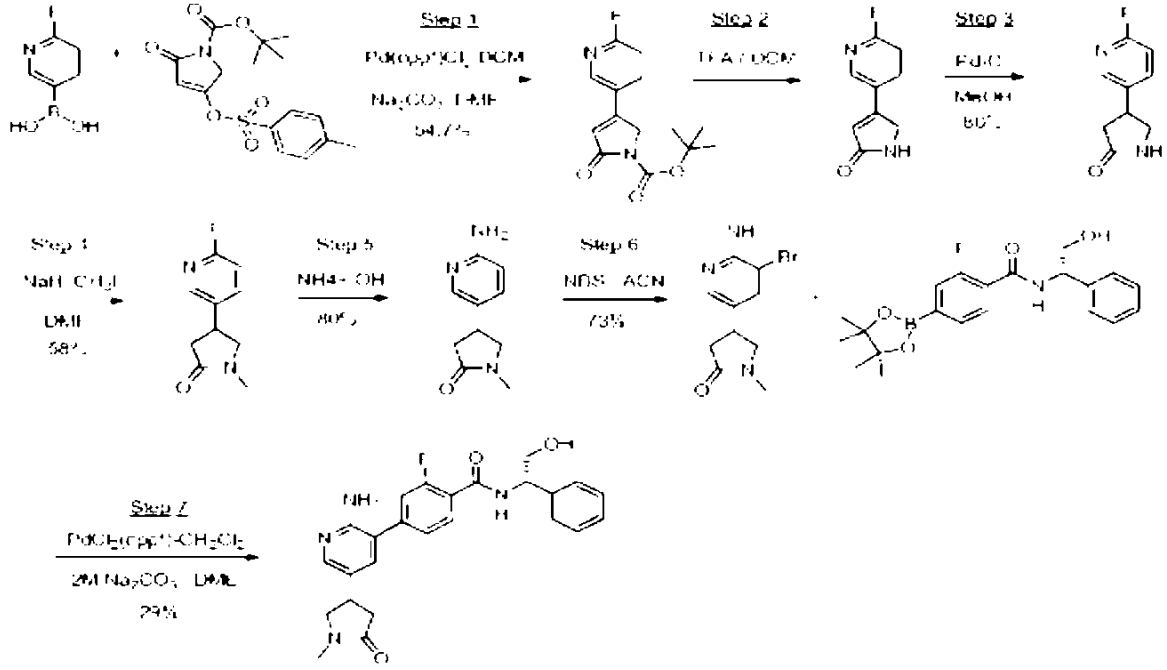
Şema 47'de Adım 6'nın ardından, (R)-(4-((1-(3-klorofenil) etil) karbamoil)- 3- florofenil) boronik asit ve 5-(6- amino- 5- bromopiridin- 3- il)-1-metilpiperidin- 2- on kullanılarak, bir diastereomerik bir karışım halinde 4-(2-amino-5-(1- metil- 6- oksopiperidin-3- il) piridin-3-il)-N -((S- klorofenil) etil- 2-hidroksietil)- 2- florobenzamid (% 4) elde edildi. LCMS (m / z): 481.3 (MH<sup>+</sup>), 0.69 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.79-8.65 (m, 1H), 7.93-7.83 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 5.22-5.07 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 3H), 3.16-3.01 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 3H). Diastereomerik karışım, kiral SFC (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), 5ml/dk, MeOH + % 0.1 DEA = % 35) ile ayrıldı. Polar diastereomer, 4-(2- amino- 5-((R)-1 - metil- 6- oksopiperidin- 3-il) piridin- 3-il)- N-((R)-1-(3- klorofenil) etil)- 2- florobenzamid, Rt = 2.98 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 481.2 (MH<sup>+</sup>), 0.71 dk. Daha az polar diastereomer, 4-(2-amino-5 -((S)-1-metil- 6- oksopiperidin-3- il) piridin-3-il)-N-((R)-1-(3- klorofenil) etil)- 2-florobenzamid Rt = 3.93 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 481.1 (MH<sup>+</sup>), 0.71 dk.

**Örnek 41**

**4-(2- amino- 5-(5- oksopirrolidin- 3- il) piridin- 3- il)- 2- floro- N-((S)- 2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid**

Şema 50





### **Adım 1. tert- bütül 4-(6-floropiridin- 3- il)-2- okso -2,5- dihidro--1H- pirol- 1- karboksilat**

DME (27 mL) içindeki tert- bütül 2-okso- 4-(tosiloksi)- 2,5- dihidro- 1H- pirrol-1-  
 5 karboksilat (0.8g, 2.037 mmol) (sentez için Ornek24'e bakınız) ve sodyum karbonata (7 mL, 14.00 mmol) (2M) (6- floropiridin- 3- il) boronik asit (0.431 g, 3.06 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (0.333 g, 0.407 mmol) ilave edildi. 5 dakika boyunca N<sub>2</sub> ile temizlendi. Reaksiyon karışımı, yağ banyosunda 90 °C'de 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etilaetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile  
 10 yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. % 0-50 EtOAc / heptan kullanılarak flaş kromatografi kolonu ile saflaştırılmıştır. Parçalar ihtiva eden ürün birleştirildi ve kırık beyaz bir katı (% 54.7) halinde tert- bütül 4-(6- floropiridin-3 -il)- 2-okso- 2,5-dihidro- 1H- pirol- 1- karboksilat sağlamak üzere buharlaştırıldı. LCMS (m / z): 223.2 (MH<sup>+</sup>- tBu), 0.743 dk.

### **Adım 2. 4-(6- floropiridin- 3- il)-1H- pirol- 2(5H)-on**

DCM (4 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(6- floropiridin-3 -il)- 2-okso- 2,5-dihidro- 1H- pirol- 1- karboksilat (315 mg, 1.132 mmol) çözeltisine TFA (1 mL, 12.98 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buharlaştırıldı. Toluene (x = 3) ile azeotrop, 4-(6-floropiridin-3-il)- 1H-pirol-2 (5H)-on elde  
 20 edilir. Bir sonraki adım için devam edin. LCMS (m / z): 179.2 (MH<sup>+</sup>), 0.373 dk. Ham verim kantitatif.

**Adım 3. 4-(6- floropiridin -3-il) pirolidin- 2- on**

MeOH (10 mL) içindeki 4-(6- floropiridin- 3- il)-1H- pirol- 2(5H)-ona (190 mg, 1.066 mmol) N<sub>2</sub> atmosferi altında Pd-C (227 mg, 0.213 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, bir gece boyunca oda sıcaklığında H<sub>2</sub> balonu altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite üzerinden filtre edildi, MeOH ile yıkandı. Filtrat buharlaştırıldı. Toluen ile azeotrop (x = 3). Verim% 80 idi. Bir sonraki adım için devam edin. LCMS (m / z): 181.0 (MH<sup>+</sup>), 0.341 dk.

**Adım 4. 4-(6- floropiridin -3-il)-1- metilpirolidin- 2- on**

Buz banyosundaki DMF (4 mL) içindeki 4-(6- floropiridin -3-il) pirolidin- 2- on'a (200 mg, 0.888 mmol), NaH (42.6 mg, 1.066 mmol) ve iyodometan (0.067 mL, 1.066) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika süreyle buz banyosunda ve oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı. LC-MS, SM ve ürünün (1: 1) karışımını gösterir. Tekrar NaH (42.6 mg, 1.066 mmol) ve iyodometan (0.067 mL, 1.066 mmol) ilave edildi, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. LC-MS ile reaksiyon tamamlandı. Reaksiyon karışımı, etilasetat ile seyreltildi ve su ve tuzlu su ile yıkandı. Organik katman sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün flaş kromatografi ile [% 0-50-80 EtOAc (% 10 MeOH içerir) / heptan] ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 195.2 (MH<sup>+</sup>), 0.492 dk. Verim % 58

**Adım 5. 4-(6- aminopiridin -3-il)-1- metilpirolidin- 2- on**

4-(6- floropiridin- 3- il)-1-metilpirolidin-2-on'a (100 mg, 0.515 mmol), amonyum hidroksit (2 mL, 15.41 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 48 saat süreyle 140 °C'de ısıtma bloğu içinde ısıtıldı. LC-MS, % 80 ürün göstermektedir. Reaksiyon karışımı buharlaştırıldı. Toluen ile Azeotrop (x = 3) ve bir sonraki adıma geçin. LCMS (m / z): 192.2 (MH<sup>+</sup>), 0.256 dk.

**Adım 6. 4-(6- amino-5- bromopiridin-3-il)-1- metilpirolidin- 2- on**

Buz banyosunda asetonitril (3 mL) içindeki 4-(6- aminopiridin -3-il)-1- metilpirolidin- 2- ona (90 mg, 0.377 mmol), NBS (60.3 mg, 0.339 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 dakika süreyle buz banyosunda ve oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldı. LC-MS, SM ve ürünün karışımını gösterir. NBS'nin 0.1 eşdeğerdan fazlası ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile seyreltildi ve 2 mL doymuş sodyum bikarbonat ilave edildi. 10 dakika karıştırıldı. Organik katman

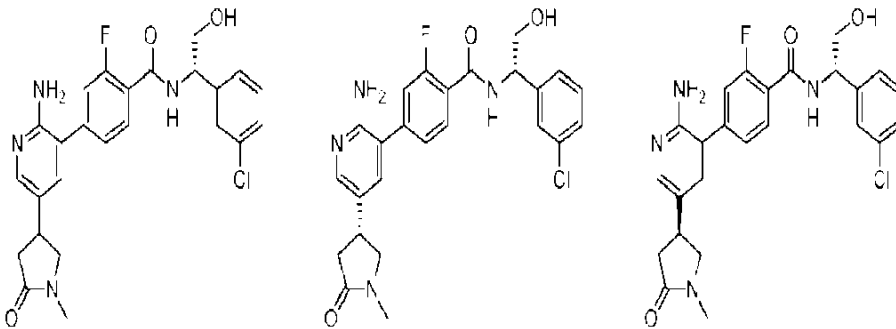
ayrıldı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Bir sonraki adım için devam edin (73%). LCMS (m / z): 270.2/272.2(MH<sup>+</sup>), 0.302 dk.

**Adım 7. 4-(2- amino- 5-(1-metil- 5- oksopirrolidin- 3- il) piridin- 3- il)- 2- floro- N-((S)- 2- hidroksi- 1-feniletıl) benzamid**

- 5 DME (1.6 mL) ve sodyum karbonat (0.167 mL, 0.333 mmol) içindeki 4-(6- amino-5- bromopiridin-3-il)-1- metilpirolidin- 2- ona (18 mg, 0.067 mmol), (S)-2- floro- N-(2- hidroksi- 1-feniletıl)-4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il) benzamid (30.8 mg, 0.080) mmol ve **PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>** eklentisi(5.44 mg, 6.66 µmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, mikrodalgada 15 dakika 120 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı etil
- 10 asetat ile seyreltildi . Organik katman ayrıldı ve buharlaştırıldı. Ham ürün, istenen ürünü bir TFA tuzu (% 29.3) olarak sağlamak için hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılmıştır. LCMS (m / z): 449.3 (MH<sup>+</sup>), 0.52 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.65 (dd, J = 7.24, 4.11 Hz, 1 H) 7.97 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.94-7.83 (m, 2 H) 7.49-7.39 (m, 4 H) 7.36 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.32-7.24 (m, 1 H) 5.30-5.13 (m, 1 H) 3.94-3.76 (m, 3 H) 3.69 (quin, J = 8.31 Hz, 1 H) 3.50 (dd, J = 9.59, 7.24 Hz, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.79 (dd, J = 16.82, 9.00 Hz, 1 H) 2.56 (dd, J = 16.82, 8.22 Hz, 1 H).
- 15

**Ornekler 42, 43 ve 44**

- 4-(2-amino- 5-(1-metil- 5- oksopirrolidin- 4-il) piridin- 3-il)- N-((S)-1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietıl)- 2- florobenzamid, 4-(2-amino- 5-((R)- 1- metil- 5- oksopirrolidin- 3- il) piridin- 3- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2-hidroksietıl)- 2- florobenzamid ve 4-(2- amino- 5-((S)- 1- metil- 5- oksopirrolidin- 3- il) piridin- 3- il)-N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietıl)- 2- florobenzamid**
- 20



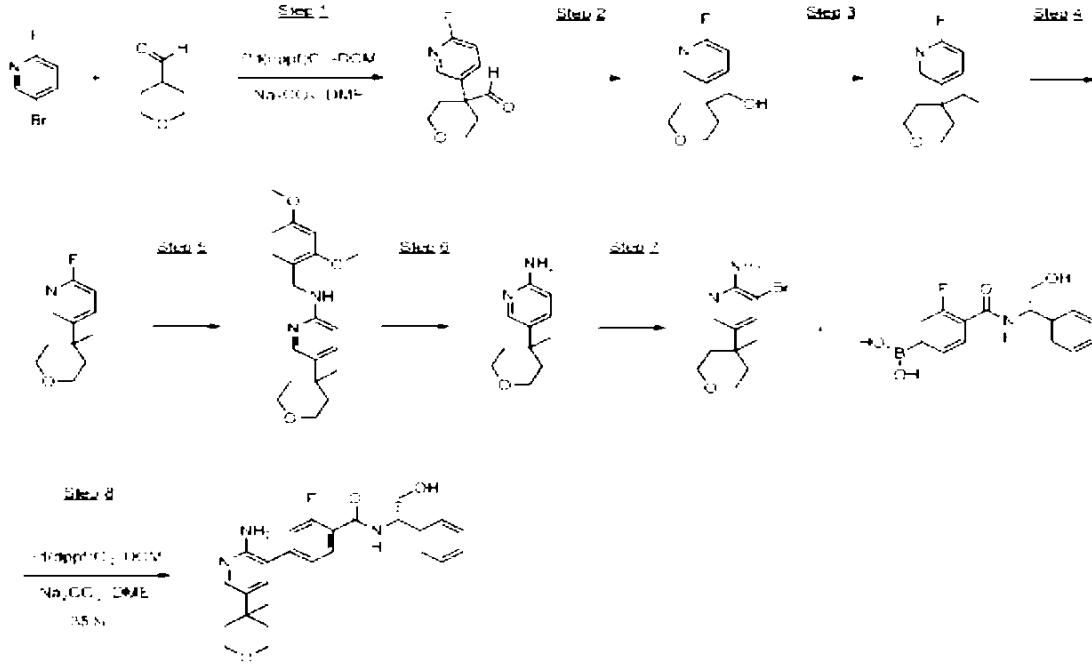
- Şema 50'de Adım 6'nın ardından, 4-(6-amino- 5- bromopiridin- 3- il)-1- metilpirolidin- 2- on ve (S)-N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietıl)-2- floro- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) benzamid kullanılarak, bir diastereomerik bir karışım halinde az
- 25 4-(2- amino- 5-(1- metil- 5- oksopirrolidin- 3- il) piridin- 3- il)- N-((S)-1-(3-klorofenil)- 2-

hidroksietil)- 2-florobenzamid (% 35) elde edildi. LCMS (m / z): 483.3 (MH<sup>+</sup>), 0.59 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.79-8.61 (m, 1 H) 7.97 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.93-7.82 (m, 2 H) 7.48-7.39 (m, 3 H) 7.39-7.25 (m, 3 H) 5.25-5.14 (m, 1 H) 3.95-3.76 (m, 3 H) 3.69 (quin, J = 8.22 Hz, 1 H) 3.50 (dd, J = 9.78, 7.43 Hz, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.80 (dd, J = 16.82, 9.00 Hz, 1 H) 2.56 (dd, J = 16.82, 8.22 Hz, 1 H). Diastereomerik karışım, kiral SFC (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), IPA+ % 0.1 DEA = % 40, 5 ml/dk) ile ayrıldı. Polar diastereomer, 4-(2- amino- 5-((R)-1 -metil- 5- oksopirolidin- 3-il) piridin- 3-il)- N-((S- klorofenil)-2- hidroksietil)- 2- florobenzamid, Rt = 1.41 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 483.3 (MH<sup>+</sup>), 0.586 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.82 (d, J = 1.56 Hz, 1 H) 7.74 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 2.35 Hz, 2 H) 7.33-7.15 (m, 5 H) 5.09 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.48 (s, 1 H) 3.83-3.63 (m, 3 H) 3.50 (quint, J = 8.22 Hz, 1 H) 3.36 (dd, J = 9.39, 7.43 Hz, 1H) 2.78 (s, 3 H) 2.67 (dd, J = 16.82, 9.00 Hz, 1 H) 2.42 (dd, J = 16.63, 8.41 Hz, 1 H). Polar diastereomer, 4-(2- amino- 5-((S)-1 -metil- 5- oksopirolidin- 3-il) piridin- 3-il)- N-((S- klorofenil)-2- hidroksietil)- 2- florobenzamid, Rt = 2.16 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 483.3 (MH<sup>+</sup>), 0.585 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.92 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.84 (t, J = 8.02 Hz, 1 H) 7.51-7.21 (m, 7 H) 5.18 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.94-3.72 (m, 3 H) 3.59 (quin, J = 8.22 Hz, 1 H) 3.50-3.42 (m, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.82-2.70 (m, 1 H) 2.51 (dd, J = 16.82, 8.61 Hz, 1 H).

#### Ornek 45

**-4(S)-4-(2-amino-5-(4- metiltetrahidro- 2H-piran -4-il) piridin- 3- il)-2- floro- N-(2- hidroksi- 1- feniletil) benzamid sentezi**

Şema 51



### **Adım 1. 4-(6- Floropiridin-3- il) tetrahidro-2H- piran-4- karbaldehit**

Dioksan (35 mL) içindeki bir 5-bromo-2-floropiridin (2.0 g, 11.36 mmol) çözeltisine, tetrahidro- 2H- pira- 4- karbaldehit (2.59 g, 22.73 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.25 g, 1.14 mmol), sezyum karbonat (7.41 g, 22.73 mmol) ve su(10.24 µL, 0.57 mmol), xantphos (0.98 g, 1.70 mmol) ilave edildi. Karışım 5 dakika azot ile temizlendi, elde edilen karışım 15 saat boyunca bir yağ banyosunda 110 °C'ye ısıtıldı. Karışım, etil asetat ile seyreltildi ve su, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, kırmızı renkli bir yağ olarak 4-(6- f23,5 % loropiridin-3- il) tetrahidro-2H- pira-4- karbaldehid (560 mg, 2.68 mmol, % 23.5 verim) verecek şekilde heptan içinde % 0-80 etil asetat ile elüte edilerek silika jeli (ISCO) üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 210 (MH<sup>+</sup>), 0.45 dk.

### **Adım 2. (4-(6- Floropiridin-3- il) tetrahidro-2H- pira-4-il) metanol**

Metanol (18 mL) içindeki buzla soğutulmuş bir 4-(6- floropiridin- 3- il) tetrahidro-2H- pira-4- karbaldehid (560 mg, 2.68 mmol) çözeltisine, sodyum borohidrat (91 mg, 2.41 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı ortam sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Solvent vakum altında buharlaştırıldı. Kalıntı, etil asetat ile seyreltildi ve su, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve kahverengi renk yağ olarak (4-(6- floropiridin-3- il) tetrahidro-2H- pira-4-il) metanol (550 mg, 2.60 mmol, % 97) vermek üzere konsantre edildi. LCMS (m / z): 212 (MH<sup>+</sup>), 0.42 dk.

### **Adım 3. 2-Floro- 5-(4-(iyodometil) tetrahidro-2H- pira- 4-il) piridin**

Buzla soğutulmuş bir trifenilfosfin (983 mg, 3.75 mmol), diklorometan (20 mL) içindeki iyodin (952 mg, 3.75 mmol) çözeltisine, imidazol (278 mg, 4.09 mmol) eklendi. Çözelti, ortam sıcaklığında 1 saat karıştırıldı, bunu 10 mL diklorometan içinde (4-(6- floropiridin-3- il) tetrahidro- 2H- piran- 4- il) metanol (360 mg, 1.70 mmol) ilavesi takip etti.

5 Reaksiyon karışımı, 48 saat boyunca bir yağ banyosunda 60 °C'ye ısıtıldı. Katı süzüldü, süzüntü, açık sarı renkli yağ halinde 2-floro-5-(4-(iyodometil) tetrahidro-2H- piran- 4-il) piridin (330 mg, 1.03 mmol, % 60.3 verim) vermek üzere heptan içinde % 0-80 etil asetat ile elüte edilerek silika jel (ISCO) üzerinde flaş kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. LCMS (m / z): 322 (MH<sup>+</sup>), 0.77 dk.

10 **Adım 4. 2-Floro- 5-(4-(metiltetrahidro- 2H- piran- 4-il) piridin**

THF (5mL) içindeki bir 2-Floro- 5-(4-(iyodometil) tetrahidro-2H- piran- 4-il) piridin (330 mg, 1.03 mmol) çözeltisine -15 °C'de, N-selectride (2.26 mL, 2.26 mmol) damla damla eklendi. Çözelti, ortam sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Çözelti bir buz banyosunda yeniden soğutuldu ve 0.3 mL su ilave edildi. Elde edilen çözelti 10 dakika karıştırıldı.

15 Çözücü, vakum altında çıkarıldı ve kalıntı, DCM içerisinde çözündürüldü. Çözünmeyen katı süzüldü ve süzüntü, % 90'dan büyük bir saflıkla renksiz yağ halinde 2- floro- 5-(4-(metiltetrahidro- 2H- piran- 4-il) piridin (110 mg, 0.56 mmol, % 54.8 verim) verecek şekilde heptan içinde % 0-80 etil asetat ile elüte edilerek silika jel (ISCO) üzerinde flaş kolon kromatografisiyle arıtıldı. LCMS (m / z): 196 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk.

20 **Adım 5. N-(2,4- Dimetoksibenzil)-5-(4- metiltetrahidro- 2H- piran- 4- il) piridin-2- amin**

(2,4- dimetoksifenil) metanamin (1016 µL, 6.76 mmol) ve DIEA (246 µL, 1.41 mmol) içindeki bir 2- floro- 5-(4-(metiltetrahidro- 2H- piran- 4-il) piridin (110 mg, 0.56 mmol) çözeltisine potasyum karbonat (156 mg, 1.12 mmol) ilave edildi. Sonuçta elde edilen

25 karışım 16 saat, bir yağ banyosunda 160 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ile seyreltildi, su, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, açık sarı renkli katı olarak N-(2,4- Dimetoksibenzil)-5-(4- metiltetrahidro- 2H- piran- 4- il) piridin-2- amin (100 mg, 0.29 mmol, % 51.8 verim) verecek şekilde heptan içinde % 0-80 etil asetat ile elüte edilerek silika jeli (ISCO) üzerinde flaş kolon

30 kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 343 (MH<sup>+</sup>), 0.63 dk.

**Adım 6. 5-(4- Metiltetrahidro- 2H- piran- 4-il) piridin- 2- amin**

DCM (6 mL) içindeki buzla soğutulmuş bir N-(2,4- Dimetoksibenzil)-5-(4- metiltetrahydro- 2H- pıran- 4- il) pıridin-2- amin (100 mg, 0.29 mmol) çözeltisine DCM çözeltisi içinde 10 mL % 30 TFA ilave edildi. Meydana gelen solüsyon 0 °C'de 15 dakika karıştırılmıştır. Çözücüler vakum vasıtası ile çıkarıldı. Elde edilen kalıntı etil asetat içinde yeniden çözündürüldü ve organik çözelti 1 M NaOH, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, beyaz renkli katı olarak 5-(4- metiltetrahydro- 2H- pıran- 4-il) pıridin- 2- amin (50 mg, 0.26 mmol, % 89 verim) verecek şekilde heptan içinde % 0-100 etil asetat ile elüte edilerek silika jeli (ISCO) üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 193 (MH<sup>+</sup>), 0.32 dk.

### 10 **Adım 7. 3- Bromo-5-(4- metiltetrahydro- 2H- pıran- 4- il) pıridin-2- amin**

DCM (5 mL) içindeki buz soğukluğundaki bir 5-(4- metiltetrahydro- 2H- pıran- 4-il) pıridin- 2- amin (50 mg, 0.26 mmol) çözeltisine, NBS (50,9 mg, 0.28 mmol) iki kısım halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı, ortam sıcaklığında 40 dakika karıştırıldı. Reaksiyon çözeltisi, etil asetat ile seyreltildi, su, sulu sodyum bikarbonat, brin ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve sarı renk kalıntı olarak 3-bromo- 5-(4-metiltetrahydro- 2H- pıran- 4-il) pıridin-2- amin (70 mg, 0.26 mmol, % 99 verim) verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m / z): 271/273 (MH<sup>+</sup>), 0.41 dk.

### **Adım 8. (S)-4-(2-amino-5-(4- metiltetrahydro- 2H-pıran -4-il) pıridin- 3- il)-2- floro- N-(2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid**

20 DME (4 mL) içindeki bir 3-bromo- 5-(4-metiltetrahydro- 2H- pıran- 4-il) pıridin-2- amin (70 mg, 0.26 mmol) çözeltisine, (S)-2-floro-N-(2-hidroksi-1- feniletıl)- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il)benzamid (298 mg, 0.77 mmol) ve sodyum karbonat (0.64 mL, 1.29 mmol) ilave edildi. Karışım, 10 dakika boyunca azot ile temizlendi, daha sonra PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31.6 mg, 0.039 mmol) ilave edildi.

25 Reaksiyon karışımı 2 saat, bir yağ banyosunda 120 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ile seyreltildi, su, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Elde edilen kalıntı, bir TFA tuzu olarak (S)-4-(2-amino-5-(4- metiltetrahydro- 2H-pıran -4-il) pıridin- 3- il)-2- floro- N-(2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid (40.8 mg, 0.089 mmol, % 34.5 % verim) vermesi için HPLC ile saflaştırılan 70 mg ham

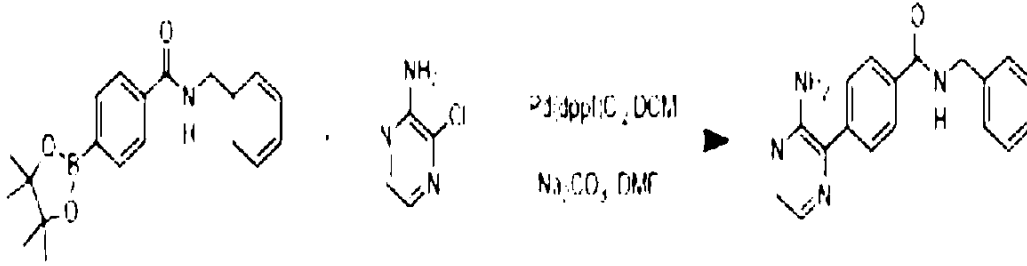
30 ürünü verecek şekilde heptan içinde % 0-100 etil asetat ile elüte edilerek silikajel (ISCO) üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 450 (MH<sup>+</sup>), 0.61 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.22 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.77-7.65 (m, 2

H) 7.50 (dd, J = 11.74, 7.43 Hz, 1 H) 7.42-7.36 (m, 4 H) 7.33 (d, J = 7.43 Hz, 2 H) 7.21 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 5.33 (d, J = 4.70 Hz, 1 H) 4.08-3.94 (m, 2 H) 3.83-3.65 (m, 4 H) 1.97 (ddd, J = 13.40, 8.12, 5.09 Hz, 2 H) 1.72 (d, J = 13.69 Hz, 2 H) 1.35 (s, 3 H).

#### Örnek 46

#### 5 4-(3- amino pirazin- 2- il) benzilbenzamid sentezi

#### Şema 52

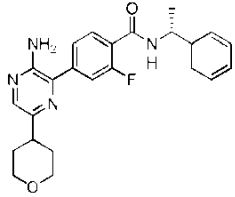
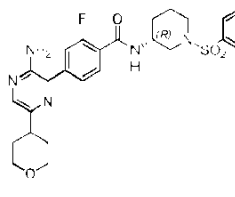
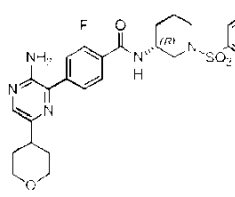
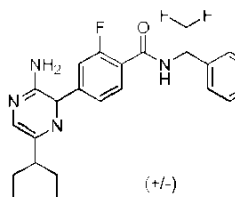
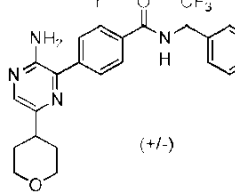
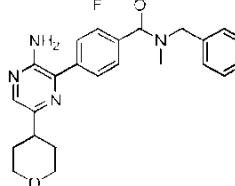


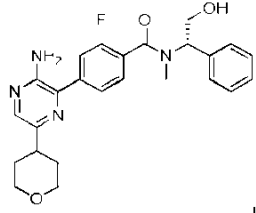
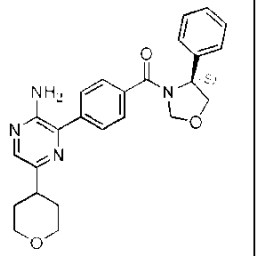
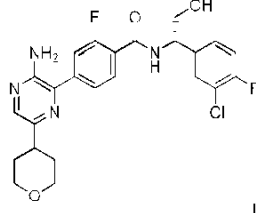
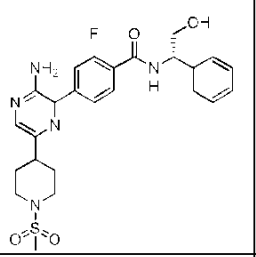
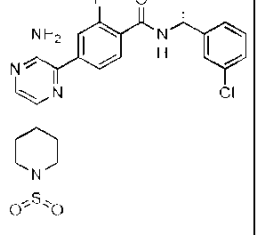
DME (3.3 mL) içindeki bir N- benzil- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) benzamid (150 mg, 0.445 mmol), 3- kloro pirazin- 2- amin (74.9 mg, 0.578 mmol) ve  
 10 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (36.3 mg, 0.044 mmol) çözeltilisine 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.11 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentezleyicide (120 °C, 10 dakika) ısıtıldı. EtOAc ile seyreltildi ve su ile iki kez yıkandı. 1N HCl (3 X 15 mL) ile ekstrakte edildi. Asidik solüsyon, iki kez eter (2 X15 mL) ile yıkandı ve daha sonra Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile bazik hale getirildi. EtOAc (20 mL, 3 defa) ile ekstrakte edilmesi takip etti ve daha sonra  
 15 doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve filtrelendi, konsantre edildi. Ham ürün, heptan içindeki % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH) içeren) ile yıkanarak flaş kromatografisi ile arındıldı, daha sonra dönerek buharlaştırıcıda konsantre edildi. Kalıntı, 80.2 mg istenen ürünü sağlamak üzere eter ile toz haline getirildi. LCMS (m / z): 305.2 (MH<sup>+</sup>), 0.59 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.74 (d, J = 8.22 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.06 (dd, J = 9.39, 2.74 Hz, 1 H) 8.01 (d, J = 8.61 Hz, 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 7.83 (d, J = 8.22 Hz, 2 H) 7.40-7.34 (m, 2 H) 7.30 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.22 (d, J = 7.43 Hz, 1 H) 6.40 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 5.12-5.03 (m, 1 H) 3.75-3.60 (m, 2 H).

**Tablo 2** Yukarıda tarif edilen Yöntem 1'den hazırlanmış bileşikler

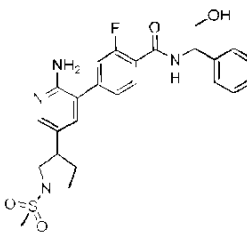
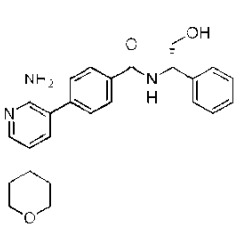
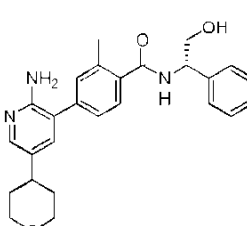
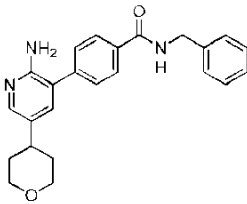
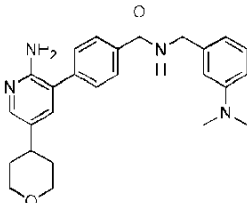
Örnek	Yapı	İsim	MH <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)	NMR

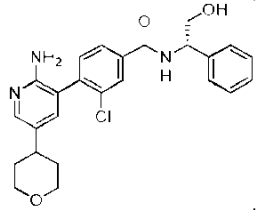
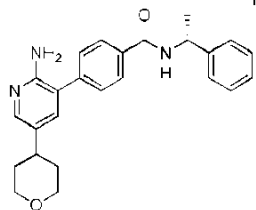
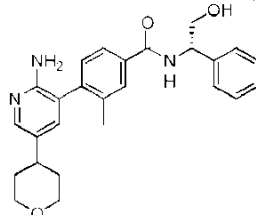
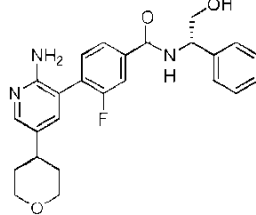


47		(R)- 4 -(3-amino-6 - (tetrahydro-2H-piran-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(1- feniletil) benzamid	421.3	0.8	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.83 (s, 1 H), 7.78 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 7.46-7.39 (m, 2 H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.05 (d, J = 10.6 Hz, 2 H), 3.57 (t, J = 10.4 Hz, 2 H), 2.95 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 1.96-1.78 (m, 4 H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)
48		(R)- 4 -(3-amino-6 - (tetrahydro-2H-piran-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(1 - (2-florofenil) sulfonil) piperidin-3-il) benzamid	558.3	0.8	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.21 (br. s., 1 H), 7.91-7.80 (m, 2 H), 7.75-7.65 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 7.42-7.29 (m, 2 H), 4.15 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 4.10-4.00 (m, 2 H), 3.68 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.57 (dt, J = 2.3, 11.5 Hz, 2 H), 3.50-3.40 (m, 1 H), 3.03-2.88 (m, 2 H), 1.99-1.78 (m, 5 H), 1.76-1.65 (m, 1 H), 1.65-1.54 (m, 1 H)
49		(R)- 4 -(3-amino-6 - (tetrahydro-2H-piran-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(1 - (fenilsulfonil) piperidin-3-il) benzamid	540.3	0.79	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.89-7.75 (m, 4 H), 7.74-7.65 (m, 2 H), 7.65-7.56 (m, 3 H), 4.16 (br. s., 1 H), 4.11-4.00 (m, 2 H), 3.57 (dt, J = 2.5, 11.4 Hz, 3 H), 3.00-2.89 (m, 1 H), 2.84-2.65 (m, 2 H), 1.95-1.78 (m, 6 H), 1.69 (dd, J = 3.5, 9.8 Hz, 1 H), 1.58-1.43 (m, 1 H)
50		(+/-)- 4 -(3-amino-6 - (tetrahydro-2H-piran-4-il) pirazin-2-il)- N -(2,2-difloro- 1-feniletil)- 2-florobenzamid	457.1	0.8	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.64-7.48 (m, 2 H), 7.45-7.37 (m, 2 H), 7.38-7.23 (m, 3 H), 6.29-5.93 (m, 1 H), 5.54-5.42 (m, 1 H), 4.06-3.88 (m, 2 H), 3.54-3.42 (m, 2 H), 2.92-2.76 (m, 1 H), 1.90-1.67 (m, 4 H)
51		(+/-)- 4 -(3-amino-6 - (tetrahydro-2H-piran-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N - (2,2,2-trifloro-1-feniletil) benzamid	475.3	0.89	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.67 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.70-7.48 (m, 6 H) 7.47-7.22 (m, 4 H) 5.96 (t, J = 9.00 Hz, 1 H) 3.87 (d, J = 10.96 Hz, 2 H) 3.5 (m, 2 H) 2.92-2.70 (m, 1 H) 1.82-1.52 (m, 4 H)
52		4 -(3-amino-6 -(tetrahydro- 2H-piran-4-il) pirazin-2-il)- N-benzil-2-floro-N- metilbenzamid	421.3	0.77	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ ppm 7.92 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.68-7.51 (m, 3 H), 7.43-7.26 (m, 5 H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.49 (s, 1 H), 3.97-3.88 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H) su

					tepesinin içine saklanır) 2.90 (s, 1 H), 2.88-2.80 (m, 3 H), 1.78-1.69 (m, 4 H)
53		(S)- 4 -(3-amino-6 - (tetrahidro-2H-piran-4-il) - pirazin-2-il)- 2-floro-N -(2- hidroksi-1-feniletil)- N- metilbenzamid	451.2	0.66	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz ,DMSO-d6) δ ppm 7.89 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.63- 7.52 (m, 2 H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.38-7.31 (m, 3 H), 7.31-7.21 (m, 2 H), 5.75 (dd, J = 6.3, 8.6 Hz, 1 H), 4.76 (br. s., 1 H), 4.03-3.93 (m, 1 H), 3.90 (dd, J = 2.9, 11.2 Hz, 2 H), 3.40-3.35 (m, 6 H), 2.81 (td, J = 3.2, 6.6 Hz, 1 H), 2.76 (s, 1 H), 2.70 (s, 2 H), 1.74-1.67 (m, 4 H)
54		(S)-(4 -(3-amino-6 - (tetrahidro-2H-piran-4-il) - pirazin-2-il) fenil) (4- feniloksazolidin-3-il) metanon	431.3	0.69	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.78 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.40 (br. s., 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 6.02 (br. s., 1 H), 5.31 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 5.04 (br. s., 1 H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.82 (br. s., 1 H), 2.04 (s, 1 H), 1.71 (br. s., 2 H), 1.20 (s, 2 H)
55		(S)- 4 -(3-amino-6 - (tetrahidro-2H-piran-4-il) - pirazin-2-il)- N -(1 -(3-kloro- 4-florofenil)- 2-hidroksietil)- 2-florobenzamid	489.1	0.76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.90-7.83 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 7.0 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.32-7.18 (m, 1H), 5.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.91- 3.80 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.03-2.88 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 4H)
56		(S)- 4 -(3-amino-6 -(1 - (metilsülfonyl) piperidin-4-il)- pirazin-2-il)- 2-floro-N -(2- hidroksi-1-feniletil) benzamid	514.2	0.64 3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.56 (br. s., 1 H) 7.89-7.70 (m, 2 H) 7.66-7.46 (m, 2 H) 7.41- 7.07 (m, 5 H) 5.23-5.01 (m, 1 H) 3.90-3.60 (m, 4 H) 2.91-2.62 (m, 6 H) 2.06-1.61 (m, 4 H)
57		(R)- 4 -(3-amino-6 -(1- metilsülfonyl) piperidin-4-il)- pirazin-2-il)- N -(1 -(3- klorofenil) etil)- 2- florobenzamid	532/5 34	0.85	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.73 (d, J = 6.26 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.63-7.71-7.63 (m, 1 H) 7.60-7.47 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.29-7.13 (m, 3 H) 5.07-5.19-5.07 (m, 1 H) 3.75 (d, J = 12.13 Hz, 2 H)) 2.86-2.65 (m, 6 H) 1.99-1.70 (m, 4 H) 1.53- 1.40 (m, 3 H)

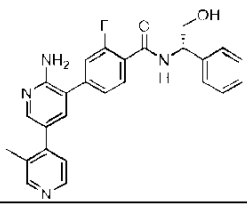
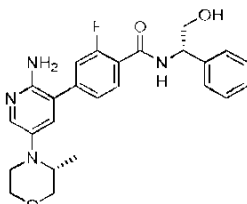
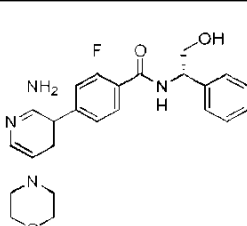
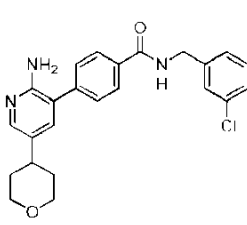
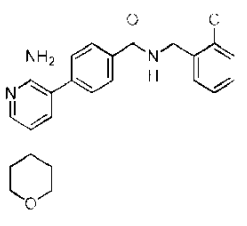
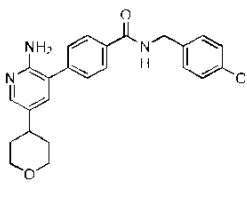
58		(S)- metil 4 -(5-amino-6 -(3-floro-4 -((2-hidroksi-1-feniletil) karbamoil) fenil)pirazin-2-il) piperidin-1-karboksilat sintezi	494.2	0.70 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.85-7.68 (m, 1 H), 7.42-7.64-7.42 (m, 2 H), 7.41-7.05 (m, 5 H), 5.22-5.00 (m, 1 H) 4.14 (d, J = 13.3 Hz, 2 H), 3.83-3.69 (m, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 2.99-2.63 (m, 3 H), 1.80 (d, J = 12.52 Hz, 2 H), 1.70-1.55 (m, 2 H)
59		(S)- metil 4 -(5-amino-6 -(4 -(1 -(3-klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)- 3-florofenil) pirazin-2-il) piperidin-1-karboksilat	528.2 /530. 2	0.77 7	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.90-7.81 (m, 2 H) 7.72-7.58 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.41-7.24 (m, 3 H) 5.19 (t, J = 5.67 Hz, H) 4.23 (d, J = 12.91 Hz, 2 H) 3.92-3.78(m,2H) 3.70 (s, 3 H) 3.06-2.82 (m, 3 H) 1.90 (d, J = 12.52 Hz, 2 H) 1.72 (qd, J = 12.52, 4.30 Hz, 2 H)
60		(S)- 4 -(6 -(1-asetilpiperidin-4-il)- 3-amino pirazin-2-il)-2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	478.2	0.60 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.81-7.69 (m, 2 H), 7.62-7.45 (m, 2 H), 7.09-7.37-7.09 (m, 6 H), 6.5(dd, J = 8.61, 2.35 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 13.50, 2.15 Hz, H), 5.17-5.01 (m, 1 H), 4.55 (d, J = 13.30 Hz, 1 H) 3.94 (d, J = 13.69 Hz, 1 H) 3.83-3.63 (m, 2 H) 2.88 (tt, J = 11.84, 3.62Hz, 1 H) 2.67 (td, J = 12.91, 2.35 Hz, 1 H) 2.03 (s, 3 H) 1.96-1.79 (m, 2 H) 1.78-1.50 (m, 2 H)
61		(S)- 4 -(6 -(1-asetilpiperidin-4-il)- 3-amino pirazin-2-il)-N -(1 -(3-klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2-florobenzamid	512.2 /514. 2	0.68	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.83-7.70 (m, 2H) 7.64-7.48 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.14-7.31-7.14 (m, 3 H) 5.15-5.02 (m, 1 H) 4.55 (d, J = 13.69 Hz, 1 H) 4.01-3.88 (m, 1 H) 3.84-3.67(m, 2 H) 2.95-2.80 (m, 1 H) 2.74-2.60 (m, 1 H) 2.03 (s, 3 H) 1.93-1.79 (m, 2 H) 1.78-1.53 (m, 2 H)
62		metil 3 -(6-amino-5 -(3-floro-4 -(((S)- 2-hidroksi-1-feniletil) karbamoil) fenil)piridin-3-il) pirolidin-1-karboksilat	479.2	0.59 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.66-8.41 (m, 1 H) 7.98-7.61 (m, 3 H) 7.51-7.00 (m, 7 H) 5.26-5.02 (m, 1 H) 3.87-3.67 (m, 3H) 3.61 (s, 3 H) 3.59-3.49 (m, 1 H) 3.44-3.28 (m, 3 H) 2.22 (br. s., 1 H) 2.08-1.86 (m, 1 H)

63		4-(2-amino-5-(1-(metilsülfonil) pirolidin-3-il) piridin-3-il)-2-floro-N-((S)-2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	499.2	0.565	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.56 (dd, J = 7.24, 4.11 Hz, 1 H) 7.87 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.84-7.74 (m, 2 H) 7.42-7.10 (m, 8 H) 5.19-5.04 (m, 1 H) 3.84-3.71 (m, 2 H) 3.66 (dd, J = 9.78, 7.43 Hz, 1 H) 3.54-3.28 (m, 3 H) 2.84 (s, 3 H) 2.37-2.22 (m, 1 H) 2.11-1.93 (m, 1 H)
64		(S)-4-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-N-((2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	418.2	0.56	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.70 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 5.38-5.51 (m, 2H), 5.00-5.14 (m, 1 H), 4.91 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.57-3.78 (m, 2H), 3.38 (dt, J = 3.72, 10.86 Hz, 2H), 2.56-2.72 (m, 1H), 1.49-1.71 (m, 4H)
65		(S)-4-(2-amino-5-(2-metilpiridin-3-il)-N-((2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	432.3	0.60	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7.76 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.04-5.20 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 2.93, 11.54 Hz, 2H), 3.59-3.81 (m, 2H), 3.37-3.52 (m, 2H), 2.67-2.85 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.46-1.85 (m, 4H)
66		4-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-N-benzilbenzamid	388.1	0.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.12 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.08-7.44 (m, 6H), 4.46 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 2.35, 11.35 Hz, 2H), 2.66-2.80 (m, 1H), 1.46-1.77 (m, 4H) (oksijen'in yanındaki iki CH <sub>2</sub> protonu su altındaydı)
67		4-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-N-((3-(dimetilamino) benzil) benzamid	431.2	0.47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.06 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.22 Hz, 3H), 7.09 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 6.71 (br. s., 1H), 6.60 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 3.84-3.97 (m, 4H), 3.33 (dt, J = 2.35,

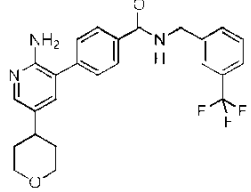
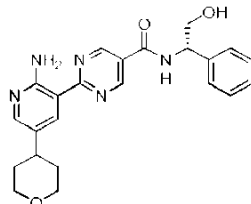
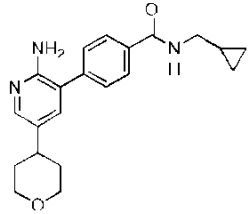
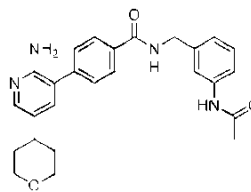
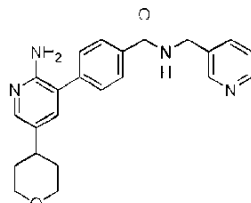
					11.35 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.74 (br. s., 1H), 1.50-1.75 (m, 4H)
68		(S)- 4 -(2-amino-5 - (tetrahydro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- 3-kloro-N -(2- hidroksi-1-feniletil) benzamid	452.2	0.62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.92 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.52 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.34-7.39 (m, 2 H), 7.30 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 7.04 Hz, 1 H), 4.96-5.18 (m, 1 H), 3.91 (dd, J = 10.96, 3.13 Hz, 2 H), 3.58-3.79 (m, 2 H), 3.43 (2 H), 2.68-2.91 (m, 1 H), 1.55-1.82 (m, 4 H)
69		(R)- 4 -(2-amino-5 - (tetrahydro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- N -(1-feniletil) benzamid	402.4	0.68	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.85 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.69-7.87 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.31-7.36 (m, 2 H), 7.27 (t, J = 7.63 Hz, 2 H), 7.13-7.20 (m, 1 H), 5.15 (t, J = 7.43 Hz, 1 H), 3.75-3.99 (m, 2 H), 3.36 (br. s., 2 H), 2.66-2.84 (m, 1 H), 1.53-1.75 (m, 4 H), 1.44 (d, J = 7.04 Hz, 3 H)
70		(S)- 4 -(2-amino-5 - (tetrahydro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- N -(2-hidroksi- 1-feniletil)- metilbenzamid	432.4	0.60	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.67 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 7.76-7.85 (m, 2 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 7.23-7.29 (m, 3 H), 7.14-7.20 (m, 1 H), 4.97-5.10 (m, 1 H), 3.87 (dd, J = 10.76, 3.33 Hz, 2 H), 3.53-3.74 (m, 2 H), 3.33 (d, J = 1.96 Hz, 2 H), 2.66-2.82 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.50-1.74 (m, 4 H)
71		(S)- 4 -(2-amino-5 - (tetrahydro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- 3-floro-N -(2- hidroksi-1-feniletil) benzamid	436.5	0.59	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.83 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.78-7.93 (m, 4 H), 7.52 (t, J = 7.63 Hz, 1 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 7.26 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.14-7.22 (m, 1 H), 4.99-5.08 (m, 1 H), 3.88 (dd, J = 10.96, 3.13 Hz, 2 H), 3.57-3.72 (m, 2 H), 3.30 (2 H), 2.67-2.79 (m, 1 H), 1.53-1.71 (m, 4 H),

72		(S)- 4 -(3-amino-6 -(2-etoksietil) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-fenilettil) benzamid	425.2	0.68	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.79 (s, 1 H), 7.78-7.74 (m, 1 H), 7.56 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.12 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 3.83-3.71 (m, 2 H), 3.67 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)
73		(S)- 4 -(2-amino-5 -(tetrahydro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- 2-kloro-N -(2-hidroksi-1-fenilettil) benzamid	452.5	0.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.77 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 1.57 Hz, 1 H), 7.52-7.56 (m, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.02, 1.37 Hz, 1 H), 7.32-7.37 (m, 2 H), 7.28 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.16-7.23 (m, 1 H), 4.93-5.02 (m, 1 H), 3.84-3.93 (m, 2 H), 3.58 (d, J = 7.04 Hz, 2 H), 3.30 (2 H), 2.68-2.79 (m, 1 H), 1.55-1.70 (m, 4 H)
74		(S)- 4 -(2-amino-5 -(tetrahydro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- N -(2-hidroksi-1-fenilettil)- 2 -(triflorometil) benzamid	486.3	0.62	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.87 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.75-7.85 (m, 2 H), 7.68-7.73 (m, 2 H), 7.63-7.68 (m, 1 H), 7.31-7.36 (m, 2 H), 7.28 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.17-7.24 (m, 1 H), 5.02-5.20 (m, 1 H), 3.95 (dd, J = 11.15, 3.33 Hz, 2 H), 3.65-3.86 (m, 2 H), 3.45 (td, J = 11.44, 2.54 Hz, 2 H), 2.68-2.90 (m, 1 H), 1.53-1.87 (m, 4 H)
75		4 -(2-amino-5 -(tetrahydro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(pirazin-2-ilmetil) benzamid	408.1	0.47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.92 (m, 1 H), 8.69-8.49 (m, 2 H), 7.87 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.44-7.32 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 5.58 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 3.89 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 2.64 (s, 1 H), 1.64 (m, 4 H)
76		(S)- 2-amino-4 -(2-amino-5 -(tetrahydro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- N -(2-hidroksi-1-fenilettil) benzamid	419.3	0.57	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J = 5.1, 3.1 Hz, 2 H) 7.18-7.49 (m, 5 H) 6.84 (d, J = 1.6 Hz, 1 H) 6.74 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H) 5.15-5.26 (m, 1 H) 4.06 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 2 H) 3.78-3.95 (m, 2 H) 3.57 (td, J = 11.5, 2.3 Hz, 2 H) 2.77-2.97 (m, 1 H) 1.68-1.91 (m, 4 H)

77		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1,1-dioksidotetrahidro-2H-tiropiran-4-il) piridin-3-il)- N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	466.3	0.53	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.81 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.92 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 1.57 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.39-7.45 (m, 2 H), 7.35 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.24-7.31 (m, 1 H), 5.24 (q, J = 7.04 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 6.65 Hz, 2 H), 3.30 (2 H), 3.07-3.22 (m, 2 H), 2.99 (tt, J = 10.27, 5.38 Hz, 1 H), 2.17-2.40 (m, 4 H)
78		4 -(2-amino-5 -(1,1-dioksidotetrahidro-2H-tiropiran-4-il) piridin-3-il)- N-benzil-2-florobenzamid	454.2	0.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.89-8.74 (m, 1 H), 7.94-7.79 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.47-7.28 (m, 6 H), 7.25-7.14 (m, 1 H), 4.47 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.14-2.96 (m, 2 H), 2.91-2.74 (m, 1 H), 2.15-2.01 (m, 4 H)
79		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1,1-dioksidotetrahidro-2H-tiropiran-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	484.1	0.5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.00-7.78 (m, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.41-7.21 (m, 7 H), 5.2 (m, 1 H), 3.91-3.78 (m, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 3.09 (m, 2 H), 2.82 (m, 1 H), 2.29-2.15 (m, 4 H)
80		(S)- 4 -(6-amino-[3,4'-bipiridin]-5-il)- N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	411.3	0.43	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.70 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 6.65 Hz, 2 H), 8.56 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 6.65 Hz, 2 H), 8.08 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 7.26 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.14-7.22 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 3.80 (d, J = 6.65 Hz, 2 H)
81		(S)- 4 -(6-amino-[3,4'-bipiridin]-5-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	429.3	0.45	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.55-8.67 (m, 3 H), 8.47-8.55 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 6.65 Hz, 2 H), 8.07 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.81 (t, J = 7.43 Hz, 1 H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.63 Hz, 2 H), 7.15-7.22 (m, 1 H), 5.13 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 3.70-3.85 (m, 2 H)
82		(S)- 4 -(6-amino-3'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)- N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	425.1	0.44	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ ppm 8.78 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.75 (br. s., 2 H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2 H),

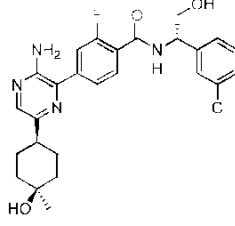
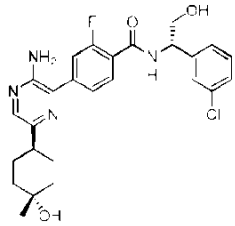
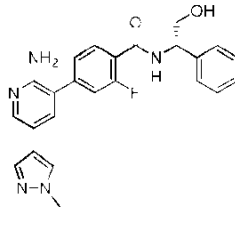
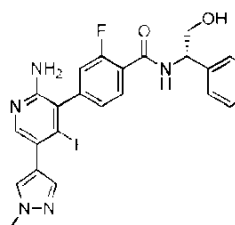
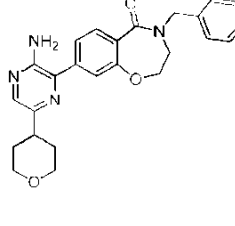
					7.25 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.11 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 3.78-3.63 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H)
83		(S)- 4 -(6-amino-3'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	443.3	0.44	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.68 (s, 1 H), 8.62 (s, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 7.83-7.66 (m, 2 H), 7.55-7.21 (m, 7 H), 5.06 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.66 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H)
84		4 -(2-amino-5 -((R)- 3-metilmorfolino) piridin-3-il)- 2-floro-N -((S)- 2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	451.3	0.58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.79-7.86 (m, 1 H), 7.75 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.31-7.44 (m, 6 H), 7.30 (d, J = 2.74 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 7.43 Hz, 1 H), 5.19 (t, J = 6.06 Hz, 1 H), 3.72-3.90 (m, 4 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 3.11 (t, J = 1.57 Hz, 1 H), 2.96-3.02 (m, 2 H), 0.91 (d, J = 6.65 Hz, 3 H)
85		(S)- 4 -(2-amino-5-morfolinopiridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	419.3	0.54	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1 H) 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.24-7.48 (m, 6 H) 5.19-5.30 (m, 1H) 3.90 (m, 2H)- 3.85 (m, 4 H) 3.12 (m, 4 H)
86		4 -(2-amino-5 -(tetrahidro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- N -(3-klorobenzil) benzamid	422.3	0.72	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.04 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.22-7.43 (m, 4 H), 4.59 (s, 2 H), 3.93-4.13 (m, 2 H), 3.54 (td, J = 11.43, 2.93 Hz, 2 H), 2.77-2.96 (m, 1 H), 1.65-1.91 (m, 4 H)
87		4 -(2-amino-5 -(tetrahidro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- N -(2-klorobenzil) benzamid	422.3	0.71	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.95 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.28-7.38 (m, 2 H), 7.13-7.26 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.88-4.02 (m, 2 H), 3.45 (td, J = 11.43, 2.93 Hz, 2 H), 2.68-2.85 (m, 1 H), 1.61-1.78 (m, 4 H)
88		4 -(2-amino-5 -(tetrahidro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- N -(4-klorobenzil) benzamid	422.3	0.71	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.93 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.50 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 1.17 Hz, 4 H), 4.49 (s, 2 H), 3.87-4.02 (m, 2 H), 3.45 (td, J = 11.36, 2.78

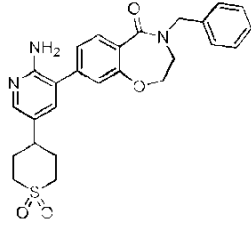
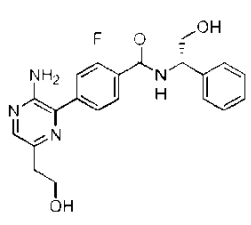
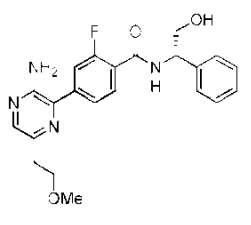
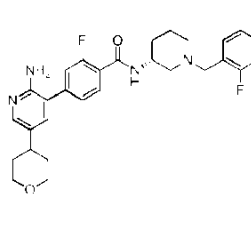
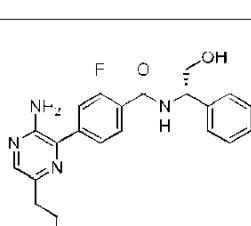
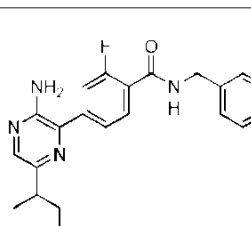


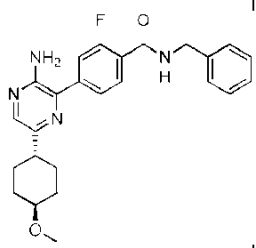
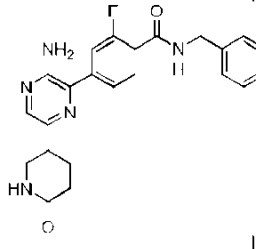
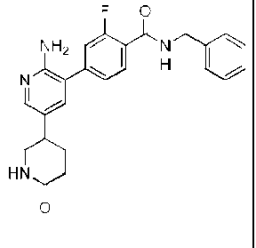
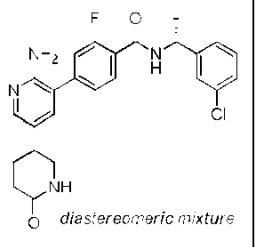
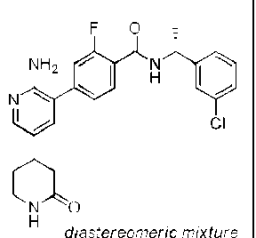
					H <sub>z</sub> , 2 H), 2.68-2.85 (m, 1 H), 1.62-1.79 (m, 4 H)
89		4-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)piridin-3-yl)-N-(3-(trifluorometil)benzil)benzamid	456.3	0.74	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.95 (d, J = 8.50 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.40-7.61 (m, 6 H), 4.58 (s, 2 H), 3.89-4.01 (m, 2 H), 3.45 (td, J = 11.43, 2.93 Hz, 2 H), 2.69-2.85 (m, 1 H), 1.62-1.77 (m, 4 H)
90		(S)-2-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)piridin-3-yl)-N-(2-hidroksi-1-feniletil)pirimidin-5-carboksamide	420.3	0.56	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9.29-9.42 (m, 3 H), 8.00 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.21-7.52 (m, 5 H), 5.25 (t, J = 6.74 Hz, 1 H), 3.98-4.16 (m, 2 H), 3.81-3.96 (m, 2 H), 3.59 (td, J = 11.43, 2.93 Hz, 2 H), 2.85-3.05 (m, 1 H), 1.76-1.91 (m, 4 H)
91		4-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)piridin-3-yl)-N-(siklopropilmetil)benzamid	352.2	0.56	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.90 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 3.95 (dd, J = 10.96, 3.52 Hz, 2 H), 3.45 (td, J = 11.64, 2.54 Hz, 2 H), 3.18 (d, J = 7.43 Hz, 2 H), 2.71-2.84 (m, 1 H), 1.58-1.78 (m, 4 H), 0.96-1.10 (m, 1 H), 0.38-0.52 (m, 2 H), 0.11-0.28 (m, 2 H)
92		N-(3-asetamidobenzil)-4-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)piridin-3-yl)benzamid	445.4	0.54	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.02 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.89 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 1.57 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.30-7.41 (m, 1 H), 7.26 (t, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.06-7.13 (m, 1 H), 4.53-4.63 (m, 2 H), 4.02 (dd, J = 10.96, 3.52 Hz, 2 H), 3.53 (td, J = 11.54, 2.35 Hz, 2 H), 2.78-2.93 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.64-1.88 (m, 4 H)
93		4-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)piridin-3-yl)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamid	389.2	0.42	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.71 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 5.09 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.74-7.86 (m, 2 H), 7.69 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 4.59-4.68 (m, 2 H), 3.94 (dd, J = 10.96, 3.52 Hz, 2 H), 3.45 (td, J = 11.44, 2.54 Hz, 2 H), 2.70-2.84 (m, 1 H), 1.58-1.80 (m, 4 H)

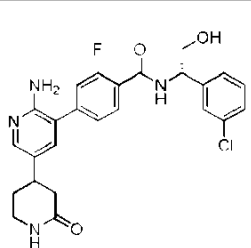
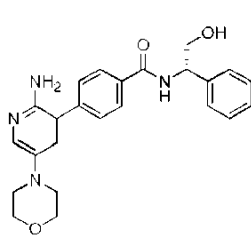
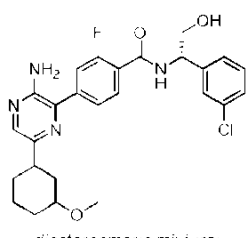
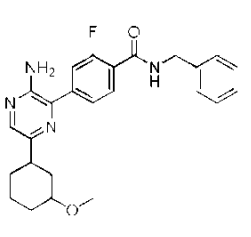
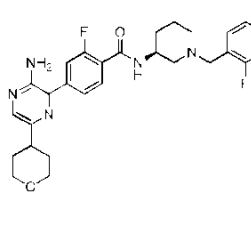
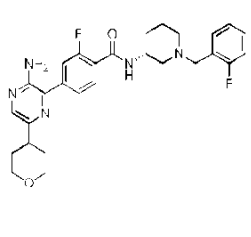
94		(S)- 4 -(2-amino-5 - (tetrahidro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	436	0.58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1.60-1.77 (m, 4 H) 2.71-2.83 (m, 1 H) 3.45 (td, J = 11.44, 2.54 Hz, 2 H) 3.70-3.83 (m, 2 H) 3.95 (dd, J = 11.35, 3.13 Hz, 2 H) 5.09-5.17 (m, 1 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 7.27 (t, J = 7.43 Hz, 2 H) 7.29-7.36 (m, 4 H) 7.70 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.80 (t, J = 8.02 Hz, 1 H) 7.84 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) .
95		(S)- 4 -(3-amino-6 - (tetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-il)- N -(2-hidroksi-1-feniletıl)- 2-metilbenzamid	433.2	0.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.58-7.49 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39-7.27 (m, H), 7.25-7.18 (m, 1 H), 5.02 (m, 1 H), 3.93-3.87 (m, 2 H), 3.64-3.57 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H, DMSO'nun arkasında gizli), 2.81 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.74-1.66 (m, 4 H) .
96		4 -(2-amino-5 -((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino) piridin-3-il)- 2-floro-N -((S)-2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	465.4	0.63	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.83-7.95 (m, 2 H), 7.24-7.51 (m, 8 H), 5.22 (t, J = 6.01 Hz, 1 H), 3.71-3.94 (m, 4 H), 3.44 (d, J = 10.84 Hz, 2 H), 2.34 (t, J = 10.99 Hz, 2 H), 1.22 (d, J = 6.15 Hz, 6 H)
97		4 -(2-amino-5 -((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino) piridin-3-il)- N -((S)-2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	447.6	0.61	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.23 (d, J = 7.33 Hz, 2 H), 8.06 (br. s., 1 H), 7.79 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.41-7.68 (m, 6 H), 5.41 (br. s., 1 H), 3.87-4.18 (m, 4 H), 3.62 (d, J = 12.31 Hz, 2 H), 2.52 (t, J = 10.70 Hz, 2 H), 1.31-1.52 (m, 6 H)
98		(S)- metil 4 -(6-amino-5 -(4 -((2-hidroksi-1-feniletıl) karbamoil) fenil) piridin-3-il) piperidin-1-karboksilat	475.2	0.60	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.98-8.12 (m, 2 H), 7.91 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.53-7.66 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H), 7.21-7.48 (m, 5 H), 5.24 (d, J = 6.74 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 12.89 Hz, 2 H), 3.89 (d, J = 6.74 Hz, 2 H), 3.69 (d, J = 1.76 Hz, 3 H), 2.73-3.03 (m, 3 H), 1.90 (d, J = 12.60 Hz, 2 H), 1.51-1.72 (m, 2 H)
99		4 -(3-amino-6-siklopropil pirazin-2-il)- 2-floro-N -(3 - (metilsülfonil) benzil) benzamid	441.2	0.69	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.82-7.91 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 11.5, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.06 (tt, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 0.84-1.02 (m, 4H)

100		4-(3-amino-6-((2R,4R)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(3-(methylsulfonyl)benzyl)benzamid	481.2	0.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.94-8.01 (m, 3 H) 7.81-7.89 (m, 4 H) 7.73 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.58-7.65 (m, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 4.00-4.09 (m, 1 H) 3.53-3.65 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 2.87-2.98 (m, 1 H) 1.74-1.92 (m, 3 H) 1.44-1.56 (m, 1 H) 1.24-1.39 (m, 1 H) 1.19 (d, J = 6.26 Hz, 3 H)
101		4-(3-amino-6-((2S,4S)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(3-(methylsulfonyl)benzyl)benzamid	481.2	0.65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.23 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 7.99 (d, J = 8.22 Hz, 2 H) 7.76-7.90 (m, 5 H) 7.57-7.69 (m, 2 H) 4.59 (d, J = 5.87 Hz, 2 H) 3.39-3.50 (m, 2 H) 3.18 (s, 3 H) 2.79-2.91 (m, 1 H) 1.58-1.84 (m, 3 H) 1.29-1.43 (m, 1 H) 1.09 (d, J = 6.26 Hz, 3 H)
102		(+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3S)-3-hidroksisiklopentil)pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	407.3	0.71	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.87 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 7.64-7.56 (m, 1 H), 7.44-7.31 (m, 4 H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.39-4.31 (m, 1 H), 2.34 (ddd, J = 5.9, 8.6, 13.7 Hz, 1 H), 2.10 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1 H), 1.99-1.75 (m, 4 H)
103		(+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroksisiklopentil)pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	407.3	0.69	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.87 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 7.64-7.56 (m, 1 H), 7.44-7.31 (m, 4 H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.39-4.31 (m, 1 H), 2.34 (ddd, J = 5.9, 8.6, 13.7 Hz, 1 H), 2.10 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1 H), 1.99-1.75 (m, 4 H)
104		4-(3-amino-6-((3-metoksisiklopentil)pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	421.3	0.84	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.25 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.77-7.71 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.38 (br. s., 2 H), 7.37 (br. s., 3 H), 7.34-7.28 (m, 2 H), 7.13-7.04 (m, 2 H), 4.72 (d, J = 5.5 Hz, 3 H), 4.63 (br. s., 3 H), 4.02-3.97 (m, 1 H), 3.97-3.91 (m, 1 H), 3.37 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.32 (s, 2 H), 3.16 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.47-2.36 (m, 1 H), 2.20-2.10 (m, 2 H), 2.10-2.01 (m, 1 H), 2.01-1.94 (m, 1 H), 1.94-

					1.85 (m, 3 H), 1.81-1.73 (m, 1 H)
105		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroksi-4-metilsikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	499.2	0.76	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7.91-7.84 (m, 2 H) 7.71 (dd, J = 8.04, 0.79 Hz, 1 H) 7.66 (d, J = 11.35 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.42-7.35 (m, 2 H) 7.34-7.28 (m, 1 H) 5.26-5.18 (m, 1 H) 3.88 (dd, J = 8.67, 6.15 Hz, 2 H) 2.71-2.61 (m, 1 H) 2.06-1.95 (m, 2 H) 1.85-1.73 (m, 4 H) 1.63-1.52 (m, 2 H) 1.26 (s, 3 H)
106		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksi-4-metilsikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	499.1	0.71	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7.93-7.85 (m, 2 H) 7.70 (dd, J = 8.04, 1.42 Hz, 1 H) 7.65 (d, J = 11.66 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.42-7.35 (m, 2 H) 7.34-7.29 (m, 1 H) 5.26-5.18 (m, 1 H) 3.95-3.81 (m, 2 H) 2.78-2.69 (m, 1 H) 2.00-1.90 (m, 2 H) 1.85-1.72 (m, 4 H) 1.70-1.61 (m, 2 H) 1.31 (s, 3 H)
107		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletil)benzamid	432.2	0.58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85-7.93 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24-7.32 (m, 1H), 5.22 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81-3.91 (m, 2H)
108		(S)-4-(2-amino-4-floro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletil)benzamid	323.4	0.60	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8.22 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.91 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.86-7.72 (m, 2 H) 7.38-7.26 (m, 6 H) 7.20 (d, J = 7.43 Hz, 1 H) 5.13 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.82-3.69 (m, 2 H)
109		4-benzil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oksaze pin-5(2H)-on, 8-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-4-benzil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oksaze pin-5(2H)-on	431.3	0.73	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1 H), 7.44-7.25 (m, 6 H), 4.79 (s, 2 H), 4.27 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.94 (td, J = 3.1, 11.0 Hz, 2 H), 3.57 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.50-3.35 (m, 2 H), 2.86 (s, 1 H), 1.82-1.67 (m, 4 H)

110		8-(2-amino-5-(1,1-dioxido-2H-tiopyran-4-yl)piridin-3-yl)-4-benzil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on	478.1	0.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.43-7.26 (m, 6 H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.27 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.58 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.34-3.22 (m, 2 H), 3.19-3.07 (m, 2 H), 2.94 (s, 1 H), 2.21-2.07 (m, 4 H)
111		(S)-4-(3-amino-6-(2-hidroksietil)pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletil)benzamid	397.2	0.53	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.89 (s, 1 H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1 H), 7.44-7.31 (m, 4 H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 3.90-3.79 (m, 4 H), 2.87 (t, J = 6.5 Hz, 2 H)
112		(S)-4-(3-amino-6-(2-metoksietil)pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletil)benzamid	411.3	0.62	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.89 (s, 1 H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1 H), 7.61-7.55 (m, 1 H), 7.44-7.39 (m, 2 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.19 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 3.87-3.82 (m, 2 H), 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.92 (t, J = 6.5 Hz, 2 H)
113		(R)-4-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(2-florobenzil)piperidin-3-il)benzamid	507.3	0.52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.92-7.87 (m, 1 H), 7.86-7.76 (m, 2 H), 7.64-7.51 (m, 2 H), 7.45-7.37 (m, 1 H), 7.37-7.23 (m, 2 H), 4.54-4.40 (m, 3 H), 4.09-3.95 (m, 2 H), 3.59-3.44 (m, 2 H), 2.92-2.78 (m, 1 H), 2.64 (s, 1 H), 2.20-1.98 (m, 3 H), 1.99-1.52 (m, 8 H)
114		(S)-4-(3-amino-6-(2-siyanoetil)pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletil)benzamid	406.3	0.63	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.94 (s, 1 H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 7.43-7.38 (m, 2 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.22-5.16 (m, 1 H), 3.89-3.79 (m, 2 H), 3.01 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2 H)
115		(+/-)-4-(3-amino-6-(1-hidroksipropan-2-il)pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	381.2	0.67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.90-7.77 (m, 2 H), 7.67 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 1.4, 11.9 Hz, 1 H), 7.40-7.29 (m, 4 H), 7.28-7.21 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.76 (dd, J = 7.4, 10.6 Hz, 1 H), 3.67 (dd, J = 5.9, 10.6 Hz, 1 H), 3.02-2.93

					(m, 1 H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)
116		4-(3-amino-6-((1R,4R)-4-metoksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	435.2	0.85 4.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.92-7.79 (m, 2 H) 7.66 (dd, J = 8.02, 1.37 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J = 11.54, 1.37 Hz, 1 H) 7.43-7.30 (m, 4 H) 7.30-7.22 (m, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 3.40-3.35 (m, 3 H) 3.26 (t, J = 3.91 Hz, 1 H) 2.74-2.61 (m, 1 H) 2.20 (d, J = 9.39 Hz, 2 H) 1.99 (d, J = 12.91 Hz, 2 H) 1.65 (qd, J = 13.04, 3.13 Hz, 2 H) 1.41-1.25 (m, 2 H)
117		(+/-)-4-(3-amino-6-(6-oksopiperidin-3-il)pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	420.2	0.61	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.45 (m, 4H), 7.22-7.30 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.15-3.26 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.06-2.24 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H)
118		(+/-)-4-(2-amino-5-(6-oksopiperidin-3-il)piridin-3-il)-N-benzil-2-florobenzamid	419.3	0.55	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.88-8.77 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.92-7.83 (m, 4H), 7.48-7.30 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 4.69-4.54 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.16-1.99 (m, 2H)
119	 diastereomeric mixture	4-(2-amino-5-(6-oksopiperidin-3-il)piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-klorofenil)etil)-2-florobenzamid	467.3	0.66	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.97 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50-7.30 (m, 6H), 7.29-7.16 (m, 1H), 5.31-5.16 (m, 1H), 3.59-3.34 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.59-2.38 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.57 (m, 3H).
120	 diastereomeric mixture	4-(2-amino-5-(2-oksopiperidin-4-il)piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-klorofenil)etil)-2-florobenzamid	467.2	0.66	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.94 (m, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.35 (s, 6H), 5.24 (m, 1H), 2.67-2.4 (m, 2H), 2.1-1.94 (m, 2H), 1.57 (m, 3H), 1.26 (m, 2H).

121	 <p><i>diastereomeric mixture</i></p>	4-(2-amino-5-(2-hidroksietil)-2-florobenzamid) piperidin-3-il) piridin-3-il) N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	483.2	0.56	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.89-7.69 (m, 2H), 7.27 (s, 7H), 5.17-5.01 (m, 1H), 3.87-3.64 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 3H), 2.62-2.24 (m, 2H), 2.12-1.74 (m, 2H).
122		(S)-4-(2-amino-5-morfolinopiridin-3-il)-N-(2-hidroksi-1-feniletil)benzamid	419.3	0.54	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ (d, J = 2.7 Hz, 1 H) 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.24-7.48 (m, 6 H) 5.19-5.30 (m, 1H) 3.90 (m, 2H)- 3.85 (m, 4 H) 3.12 (m, 4 H)
123	 <p><i>diastereomeric mixture, cis on cyclohexane ring</i></p>	cis-4-(3-amino-6-(3-metoksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	499.2	0.82	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7.99-7.78 (m, 2 H) 7.72-7.52 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.41-7.17 (m, 3 H) 5.24-5.08 (m, 1 H) 3.86 (t, J = 6.06 Hz, 2 H) 3.43 (m, 1H) 3.38 (s, 3 H) 2.75 (ddd, J = 12.03, 8.71, 3.52 Hz, 1 H) 2.40-2.02 (m, 2 H) 1.99-1.74 (m, 2 H) 1.59-1.37 (m, 3 H) 1.18 (dd, J = 11.35, 3.13 Hz, 1 H)
124		(+/-)-cis-4-(3-amino-6-(3-metoksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	435.2	0.85	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8.00-7.79 (m, 2 H) 7.74-7.52 (m, 2 H) 7.43-7.31 (m, 4 H) 7.30-7.22 (m, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 2.73 (t, J = 3.33 Hz, 1 H) 2.27 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 2.14 (d, J = 12.13 Hz, 1 H) 1.99-1.82 (m, 2 H) 1.52-1.39 (m, 3 H) 1.24-1.10 (m, 1 H)
125		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(1-(2-florobenzil)piperidin-3-il)benzamid	508	0.58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.71 (m, 1 H), 7.61 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1 H), 7.57-7.43 (m, 3 H), 7.32-7.15 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 3.95 (dd, J = 2.6, 11.6 Hz, 2 H), 3.48 (dt, J = 2.5, 11.7 Hz, 3 H), 2.92-2.75 (m, 1 H), 2.56 (s, 2 H), 1.89-1.65 (m, 10 H).
126		(R)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(1-(2-florobenzil)piperidin-3-il)benzamid	508.4	0.63	<sup>1</sup> H NMR 400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.67-7.55 (m, 3 H), 7.41-7.27 (m, 2 H), 4.49 (br. s., 2 H), 4.34 (br. s., 1 H), 4.10-4.01 (m, 2 H), 3.75 (br. s., 1 H), 3.64-3.51 (m, 4 H), 3.02 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.00-2.88 (m, 2 H), 2.12 (br. s., 2 H),

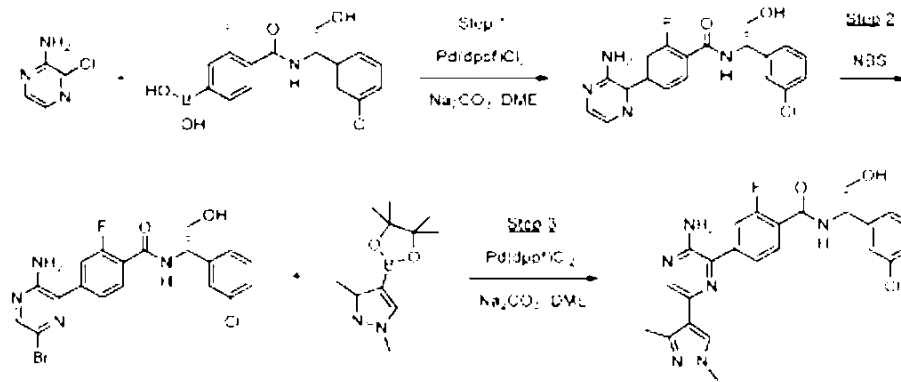
					1.97-1.78 (m, 5 H), 1.68 (d, J = 10.2 Hz, 1 H)
--	--	--	--	--	--

## Yöntem 2

### Ornek 127

#### (S)-4-(3- amino- 6-(1,3- dimetil- 1H-pirazol- 4- il) pirazin-2- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi

#### Şema 53



#### Adım 1. (S)- 4-(3-amino pirazin-2- il)- N- 1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2- florobenzamid

- 10 3- kloro pirazin- 2- amin (288 mg, 2.22 mmol) reaksiyon karışımına, (S)- 4-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietilkarbamoyl)- 3- florofenilboronik asit (500 mg, 1.48 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)- DCM (108 mg, 0.148 mmol), DME (1.1 mL), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.703 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentezleyicide (120 °C, 12 dakika) ısıtıldı. Reaksiyon karışımına, susuz sodyum sülfat ilave edildi, süzüldü ve konsantre edildi.
- 15 Ham ürün, heptan içerisinde EtOAc (% 10 MeOH içeren) EtOAc ile yıkanarak flaş kromatografisiyle önceden saflaştırılmıştır. Saf fraksiyonlar birleştirildi ve % 68 verimle 389 mg istenen ürün verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m / z): 387 (MH<sup>+</sup>), 0.69 dk.

#### Adım 2. (S)- 4-(3-amino -6- bromo pirazin-2- il)- N- 1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)- 2-florobenzamid

20

Asetonitril (21 mL) içindeki bir (S)- 4-(3-amino pirazin- 2-il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid (389 mg, 1.006 mmol) çözeltisine, 0 °C'de NBS (171



mg, 0.961 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 dakika 0 °C'de karıştırıldı. NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldü ve 30 dakika süresince karıştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi, organik kısım doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham materyal, bir daha saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya alındı. LCMS (m / z): 367 (MH<sup>+</sup>), 0.88 dk.

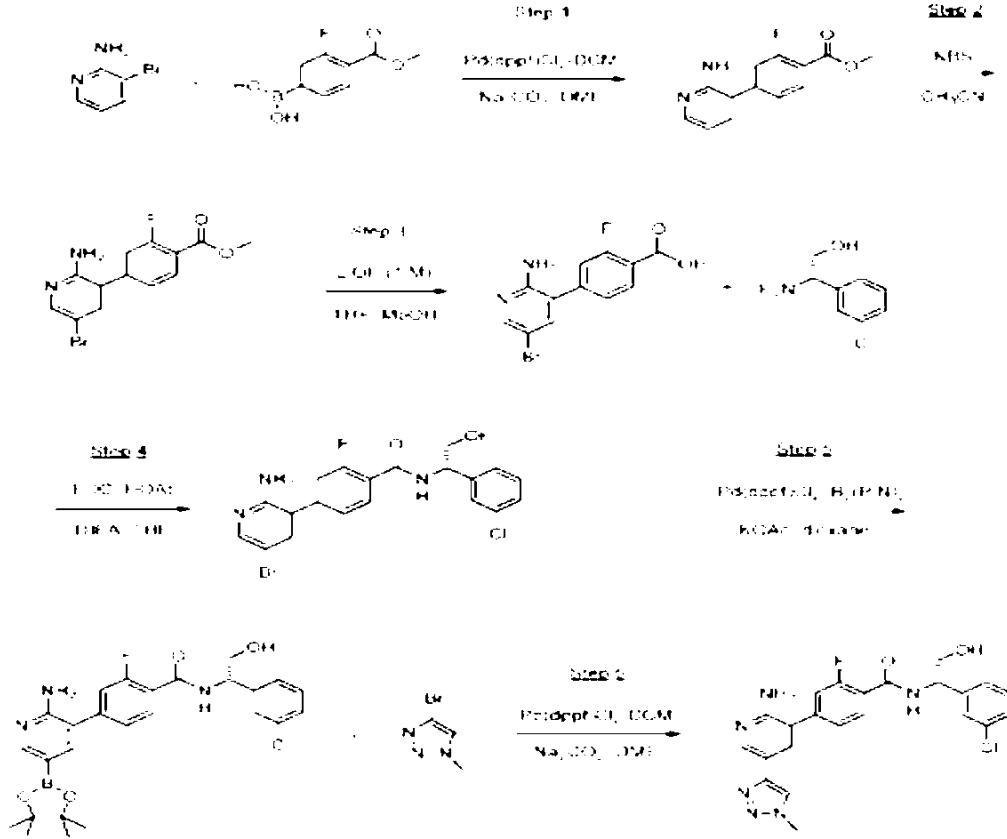
**Adım 3. (S)-4-(3- amino- 6-(1,3- dimetil- 1H-pirazol- 4- il) pirazin-2- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

(S)- 4-(3-amino -6- bromo pirazin-2- il)- N- 1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamidin (40 mg, 0.086 mmol) reaksiyon karışımına, 1,3- dimetil- 4-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il)- 1H- pirazol (38.2 mg, 0.172 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (6.28 mg, 8.59 µmol) ve DME (644 µL), 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (215 µL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalgalarla sentezleyicide (120 °C, 12 dakika) ısıtıldı. Reaksiyon karışımına, susuz sodyum sülfat ilave edildi, süzüldü ve konsantre edildi. Ham ürün, istenen ürünü 25 gr bir TFA tuzu olarak sağlamak için oto-hazırlayıcı ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 481.3 (MH<sup>+</sup>), 0.73 dk; 1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.66 (d, J = 6.26 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.76-7.51 (m, 3 H) 7.45-7.16 (m, 3 H) 5.07-4.09 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.62 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H).

**Örnek 128**

**(S)- 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- 1, 2,3- triazol- 4- il) pirazin-2- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi**

Şema 54



### **Adım 1. metil 4-(2- aminopiridin- 3- il)-2- florobenzoat**

500 mL'lik yuvarlak tabanlı şişe içindeki 3- bromopiridin- 2- amin (5 g, 28.9 mmol), (3-  
 5 floro- 4-(metoksikarbonil) fenil) boronik asit (7.44 g, 37.6 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM  
 (2.115 g, 2.89 mmol), DME (108 mL) ve 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi (36.1 mL) ilave edildi.  
 Reaksiyon karışımı, bir yağ banyosunda 110 °C'de 4 saat ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı  
 EtOAc ile seyreltildi ve su ile üç kere yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve  
 konsantre edildi. Ham ürün, % 79 verimle 5,6 g metil 4-(2- aminopiridin- 3- il)-2-  
 10 florobenzoat verecek şekilde % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH içeren)/ heptan ile  
 yıkılarak flaş kromatografisi ile arındıldı. LCMS (m / z): 247.1 (MH<sup>+</sup>), 0.50 dk.

### **Adım 2. metil 4-(2-amino-5- bromopiridin- 3- il)- 2- florobenzoat**

Asetonitril (229 mL) içinde bulunan bir 4-(2- aminopiridin- 3- il)-2- florobenzoat (5.64 g,  
 22.90 mol) solüsyonuna 0 °C'de iki kısım halinde NB S (4.16 g, 23.36 mmol) katılmıştır.  
 Reaksiyon karışımı 20 dakika 0 °C'de karıştırıldı. Doymuş Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ve NaHCO<sub>3</sub> ile  
 15 söndürüldükten sonra 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile 3 kez  
 ekstrakte edildi, organik kısım doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı. Kurutuldu  
 ve konsantre edildi. Ham materyal, % 95 verimle 7.05 g metil 4-(2- amino- 5-

bromopiridin- 3- il)- 2- florobenzoat verecek şekilde eter ile toz haline getirildi. LCMS (m / z): 327,1 (MH<sup>+</sup>), 0.66 dk.

**Adım 3. 4-(2-amino- 5- bromopiridin- 3- il)-2-florobenzoik asit**

THF (19.48 mL) içinde bulunan bir metil 4-(2-amino-5- bromopiridin- 3- il)- 2- florobenzoat (1,9 g, 5.84 mmol) ve MeOH (9.74 mL, Oran: 1.000) çözeltisine, LiOH (1 M sulu çözelti çözeltisi) (10.52 mL, 10.52 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 saat karıştırıldı. 1 N HCl (1.9 mL), pH 5'e kadar eklendikten sonra, reaksiyon karışımı EtOAc ile yürütüldü, organik katman Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ham 4-(2-amino 6- bromo pirazin-3 -il)-2- florobenzoik asit daha fazla artırılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m / z): 311,1/313,1 (MH<sup>+</sup>), 0.5 dk.

**Adım 4. (S)-4-(2- amino- 5- bromopiridin- 3- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

THF (8.036 mL) içindeki bir 4-(2- amino- 5- bromopiridin- 3- il)-2-florobenzoik asit (300 mg, 0.964 mmol) çözeltisine (S)-2-amino-2-(3-klorofenil) etanol (331 mg, 1.157 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 15 saat karıştırıldı. Su eklendikten sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile yürütüldü, organik katman susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ham (S)-4-(2- amino- 5- bromopiridin- 3- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid daha fazla artırılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m / z): 464,1/466,1 (MH<sup>+</sup>), 0.69 dk.

**Adım 5. (S)- 4-(2- amino- 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) piridin- 3- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

Dioksan (610 µL) içindeki bir (S)-4-(2- amino- 5- bromopiridin- 3- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid (85 mg, 0.183 mmol), bis (pinakolato) diboron (93 mg, 0.366 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf) (26.8 mg, 0.037 mmol) çözeltisine potasyum asetat (54 mg, 0.549 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentezleyicide (120 °C, 20 dakika) ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, Celite pedinden (300 g) süzüldü. Filtrat neredeyse konsantre edildikten sonra, ham (S)- 4-(2- amino- 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) piridin- 3- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid daha fazla artırılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m / z): 430.2 (boronik asit için MH<sup>+</sup>), 0.57 dk.

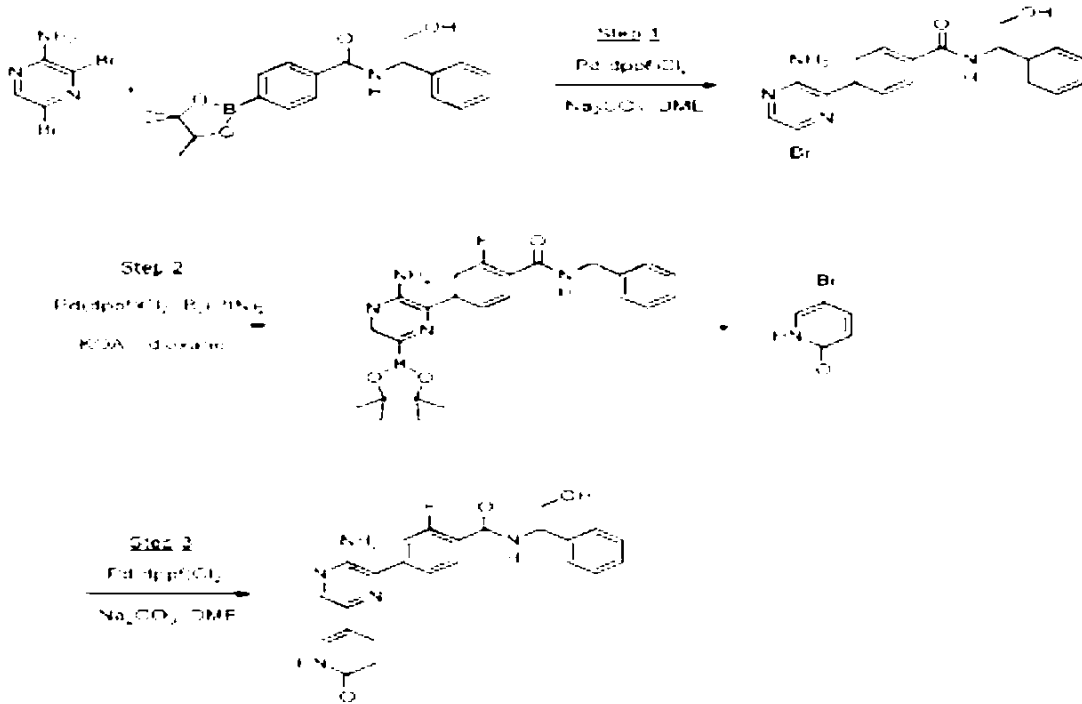
**Adım 6. (S)- 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- 1, 2,3- triazol- 4- il) pirazin-2- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

Artık dioksan içindeki bir ham (S)- 4-(2- amino- 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) piridin- 3- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid 30 mg, 0.059 mmol) çözeltilisine, oda sıcaklığında 4- bromo- 1- metil- 1H- 1,2,3- triazol (14.24 mg, 0.088 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42.9 mg, 0.059 mmol), DME (195 µl) ve 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 µl) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 saat karıştırıldı. Su ve EtOAc eklendikten sonra organik tabaka EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün prep HPLC ile saflaştırıldı. Saf fraksiyonlar, bir TFA tuzu (2 aşamada % 25) olarak (S)- 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- 1, 2,3- triazol- 4- il) pirazin-2- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid verecek şekilde toz haline getirildi. LCMS (m / z): 467.3 (MH<sup>+</sup>), 0.61 dk; 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.64 (m, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 8.25 (m, 2 H), 8.2 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.28 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 5.11 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H).

### Ornek 129

15 **(S)-4-(3-amino- 6-(6- okso-1,6- dihidropiridin- 4- il) pirazin-2-il)-N-(2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamidin sentezi**

#### Şema 55



20 **Adım 1. (S)- 4-(3- amino- 6- bromo pirazin-2- il)- N-(2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid**

DME (12.3 mL) içindeki bir 3,5- dibromo pirazin- 2- amin (826 mg, 3.27 mmol), (S)- N-(2- hidroksi- 1- feniletil)- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) benzamid (600 mg, 1.634 mmol), ve PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (133 mg, 0.163 mmol) çözeltilisine, 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.08 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentezleyicide (120 °C, 10 dakika) ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile geliştirildi. Organik katman, doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, heptan içinde % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH içeren) ile elüte edilerek silika flaş kromatografisi ile saflaştırıldı ve 800 mg (S)- 4-(3- amino- 6- bromo pirazin-2- il)- N-(2- hidroksi- 1- feniletil) benzamid verecek şekilde eter ile toz haline getirildi. LCMS (m / z): 415 (MH<sup>+</sup>), 0.73 dk.

**Adım 2. (S)- 4-(3- amino- 6-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) pirazin- 2- il)- N-(2- hidroksi- 1- feniletil) benzamid**

Dioksan (302 µL) içindeki bir (S)- 4-(3- amino- 6-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) pirazin-2- il)- N-(2- hidroksi- 1- feniletil) benzamid (50 mg, 0.121 mmol), bis (pinakolato) diboron (61.4 mg, 0.242 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (9.88 mg, 0.012 mmol) çözeltilisine, gaz giderildikten hemen sonra potasyum asetat (35.6 mg, 0.363 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentezleyicide (120 °C, 20 dakika) ısıtıldı. EtOAc ile seyreltikten sonra, reaksiyon karışımı Celite pedinden süzüldü. Konsantre edildikten sonra, ham (S)- 4-(3- amino- 6-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) pirazin- 2- il)- N-(2- hidroksi- 1- feniletil) benzamid daha fazla arıtılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m / z): 379 (boronik asit için MH<sup>+</sup>), 0.47 dk.

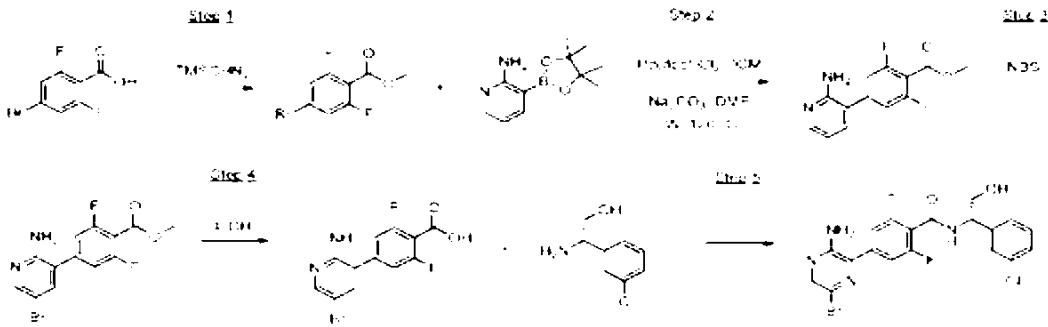
**Adım 3. (S)-4-(3-amino- 6-(6- okso-1,6- dihidropiridin- 4- il) pirazin-2-il)-N-(2- hidroksi- 1-feniletil) benzamid**

DME (1091 µL) içindeki bir (S)- 5- amino- 6-(4-(2- hidroksi-1- feniletilkarbamoyl) fenil) pirazin- 2- ilboronik asit (55 mg, 0.145 mmol), 5- bromopiridin- 2 (1H)- on (38.0 mg, 0.218 mmol), ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.88 mg, 0.015 mmol) çözeltilisine 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (364 µL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentezleyicide (120 °C, 10 dakika) ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile geliştirildi. Organik katman, doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, bir TFA tuzu olarak 4.3 mg (S)-4-(3-amino- 6-(6- okso-1,6-

dihidropiridin- 4- il) pirazin-2-il)-N-(2- hidroksi- 1-feniletıl) benzamid verecek şekilde hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 428.2 (MH<sup>+</sup>), 0.55 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.60-3.75 (m, 2 H) 5.03-5.12 (m, 1 H) 6.40 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.22 (d, J = 7.43 Hz, 1 H) 7.30 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.34-7.40 (m, 2 H) 7.83 (d, J = 8.22 Hz, 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.01 (d, J = 8.61 Hz, 2 H) 8.06 (dd, J = 9.39, 2.74 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.74 (d, J = 8.22 Hz, 1 H).

**(S)- 4-(3- amino- 6- bromo pirazin- 2- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2,6- diflorobenzamid sentezi**

Şema 56



10

**Adım 1. metil 4- bromo- 2,6- diflorobenzoat**

MeOH (11 mL) içinde oda sıcaklığındaki bir 4- bromo- 2,6- diflorobenzoik asit (800 mg, 3.38 mmol) çözeltisine, sarı solüsyon ortaya çıkana kadar trimetilsilyldiazometan (5.63 mL, 3.38 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Sarı renkte kayboluncaya kadar az miktarda AcOH ilave edildi. Tüm uçucu maddeler vakumda uzaklaştırılmış, metil 4- bromo- 2,6- diflorobenzoat (% 47) elde edildi. LCMS (m / z): 251,1 (MH<sup>+</sup>), 0.86 dk.

**Adım 2. metil 4-(2- aminopiridin- 3- il)-2,6- diflorobenzoat**

Şema 54'teki Adım 1'i takiben, metil 4-(2- aminopiridin- 3- il)- 2,6- diflorobenzoat elde edildi (% 9). LCMS (m / z): 485.2 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.11 (m, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.20 (m, 3 H), 5.09 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.73 (m, 2 H).

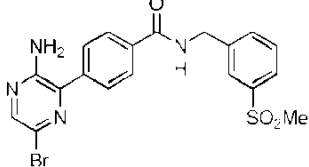
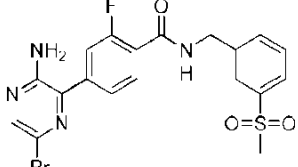
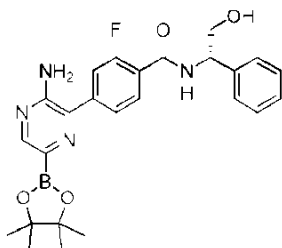
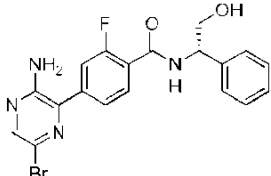
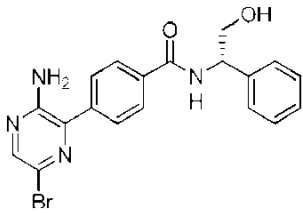
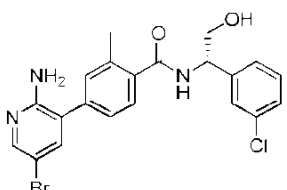
20

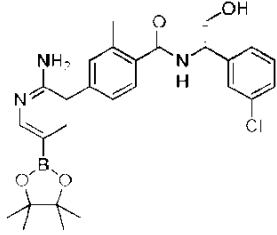
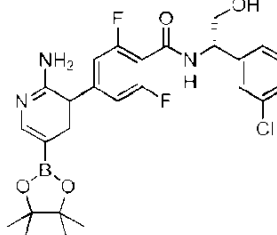
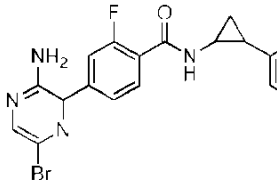
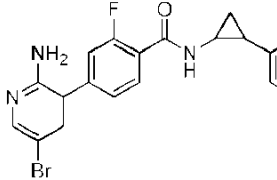
**Adım 3, 4 ve 5. (S)- 4-(3-amino -6- bromo pirazin-2- il)- N- 1-(3-klorofenil)- 2- hidroksietil)-2,6- diflorobenzamid**

Şema 54'teki Adım 2, 3 ve 4'ü takiben, (S)- 4-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirazin-2-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2,6-diflorobenzamid elde edildi. LCMS (m/z): 482/484 (MH<sup>+</sup>), 0.68 dk.

**Tablo 3.** Suzuki bağlantısı için bromür veya ilgili boronik ester ara ürünleri

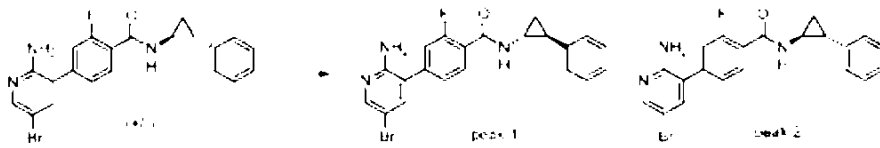
5

Yapı	İsim	MH <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (min)	NMR
	4-(3-amino-6-bromopyridin-2-il)-N-(3-(metilsülfonil)benzil)benzamid	461.1/463.0	0.72	N/A
	4-(3-amino-6-bromo-2-fluoropyridin-2-il)-N-(3-(metilsülfonil)benzil)benzamid	479.2/481.2	0.782	N/A
	(S)- 4-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	397.1 (boronik asit için)	0.49	N/A
	(S)- 4-(3-amino-6-bromo pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	431.1/433.1	0.76	N/A
	(S)- 4-(3-amino-6-bromo pirazin-2-il)-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	413/415	0.73	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.05 (s, 1 H) 8.00 (d, J = 8.22 Hz, 3 H) 7.83 (d, J = 8.22 Hz, 3 H) 7.40-7.46 (m, 3 H) 7.35 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.23-7.31 (m, 1 H) 5.23 (t, J = 6.65 Hz, 1 H) 3.88 (d, J = 6.65 Hz, 2 H)
	(S)- 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietıl)-2-metilbenzamid	462.1	0.69	N/A

	(S)- 4 -(2-amino-5 - (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) piridin-3-il)- N -(1 - (3-klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2-metilbenzamid	426.2	0.57	N/A
	(S)- 4 -(2-amino-5 - (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) piridin-3-il)- N -(1 - (3-klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2,6-diflorobenzamid	448.2 (boronik asit için)	0.65	N/A
	(+/-)- 4 -(3-amino-6-bromo pirazin-2-il)- 2-floro-N -(2-fenilsiklopropil) benzamid	427.1/429.1	0.95	N/A
	(+/-)- 4 -(2-amino-5-bromopiridin-3-il)- 2-floro-N -(2-fenilsiklopropil) benzamid	426.2/428.2	0.79	N/A

**(+/-)- 4-(2- amino- 5- bromopiridin- 3- il)- 2- floro- N-((1S, 2R)- 2-fenilsiklo propil) benzamid'in kiral çözünürlüğü**

**Şema 57**



5

(+/-)- 4-(2- amino- 5- bromopiridin- 3- il)- 2- floro- N-((1S,2R)- 2- fenilsiklopropil) benzamid (121 mg), kiral kromatografi (AD-H kolonu EtOH = 60/40, 1 mL/dk) ile çözüldü. Polar bileşik (Tepe1), 4-(2-amino- 5- bromopiridin- 3-il)-2-floro- N-((1R, 2S)- 2- fenilsiklopropil) benzamid, 7.41 dakikada (50 mg, % 41)) elde edildi ve daha az polar bileşik (Tepe2), 4-(2- amino- 5- bromopiridin- 3- il)-2- floro- N-((1 S, 2R)-2- fenilsiklopropil) benzamid 10.26 dakikada (54 mg, % 44) elde edildi. Mutlak

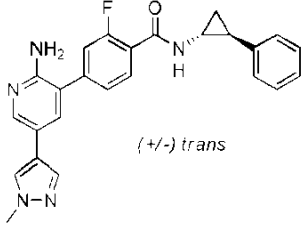
10



stereokimya, biyokimyasal verilere ve ilgili analogların yerleştirme modeline dayanılarak tayin edildi.

### Ornek 130

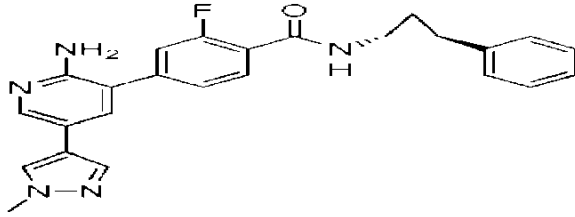
#### (+/-)-4-(2- amino- 5-(1- metil-1H-pirazol- 4-il) piridin-3-il)-2- floro- N-((1R, 2S)- 2- fenilsiklopropil) benzamid sentezi



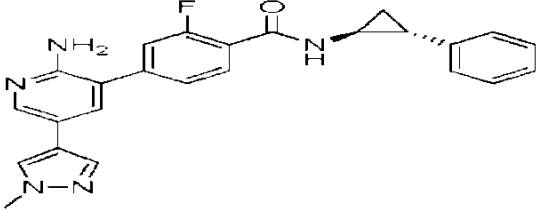
Şema 59 izlenerek, (+/-)- 4-(2- amino -5 -bromopiridin- 3- il)- 2- floro- N-((1S,2R)- 2- fenilsiklopropil) benzamid kullanılarak, (+/-)-4-(2- amino- 5-(1- metil-1H-pirazol- 4-il) piridin-3-il)-2- floro- N-((1R, 2S)- 2-fenilsiklopropil) benzamid elde edildi (% 11). LCMS (m / z): 428.2 (MH<sup>+</sup>), 0.72 dk; 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.19 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.48-7.33 (m, 2 H), 7.31-7.12 (m, 5 H), 3.91 (s, 3 H), 3.10 (m, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 1.33 (m, 2 H).

### Ornek 131

#### 4-(2- amino- 5-(1- metil-1H-pirazol- 4-il) piridin-3-il)-2- floro- N-((1R, 2S)- 2- fenilsiklopropil) benzamid sentezi



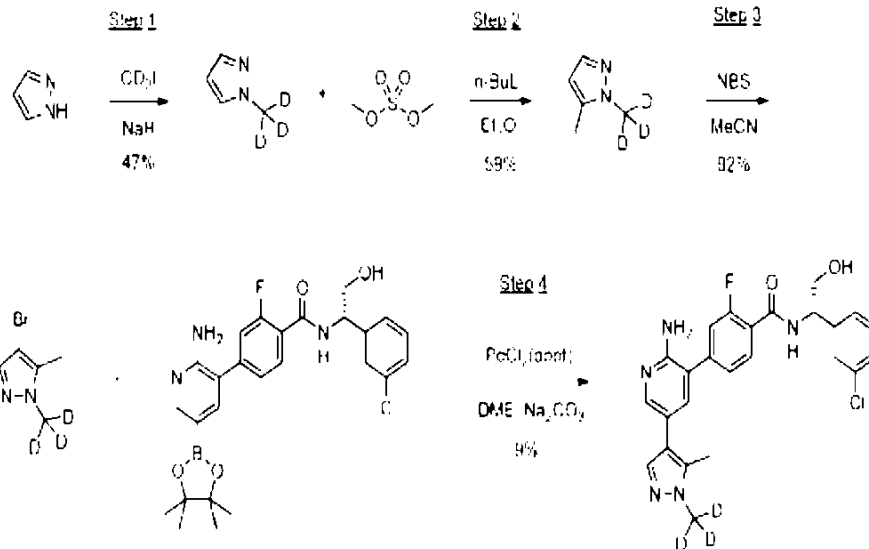
Şema 59 izlenerek, 4-(2- amino -5 -bromopiridin- 3- il)- 2- floro- N-((1R,2S)- 2- fenilsiklopropil) benzamid kullanılarak, 4-(2- amino- 5-(1- metil-1H-pirazol- 4-il) piridin-3-il)-2- floro- N-((1R, 2S)- 2-fenilsiklopropil) benzamid elde edildi (% 53). LCMS (m / z): 428.3 (MH<sup>+</sup>), 0.69 dk; 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.11-8.02 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 7.97-7.88 (m, 2 H), 7.85-7.71 (m, 2 H), 7.43-7.30 (m, 2 H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.14-7.02 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.06-2.92 (m, 1 H), 2.19-2.02 (m, 1 H), 1.35-1.17 (m, 2 H). Mutlak stereokimya, biyokimyasal verilere ve yerleştirme modeline dayanılarak tayin edildi.

**Ornek 132****4-(2- amino- 5-(1- metil-1H-pirazol- 4-il) piridin-3-il)-2- floro- N-((1S, 2R)- 2- fenilsiklopropil) benzamid**

- 5 Şema 59 izlenerek, 4-(2- amino -5 -bromopiridin- 3- il)- 2- floro- N-((1S,2R)- 2- fenilsiklopropil) benzamid kullanılarak, 4-(2- amino- 5-(1- metil-1H-pirazol- 4-il) piridin- 3-il)-2- floro- N-((1S, 2R)- 2-fenilsiklopropil) benzamid elde edildi (% 42). LCMS (m / z): 428.3 (MH<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.09-8.02 (m, 1 H), 8.01-7.95 (m, 1 H), 7.96-7.88 (m, 2 H), 7.84-7.70 (m, 2 H), 7.42-7.29 (m, 2 H), 7.25-7.02 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.10-2.87 (m, 1 H), 2.24-2.00 (m, 1 H), 1.33-1.15 (m, 2 H). Mutlak stereokimya, biyokimyasal verilere ve yerleştirme modeline dayanılarak tayin edildi.

**Ornek 133****(S)- 4-(2- amino- 5-(1- döterido- metil, 5-metil- 1H- pirazol- 4- il) piridin- 3- il)- N- (1-(3-klorofenil)- 2- hidroksietil)-2- florobenzamid sentezi**

- 15 Şema 58

**Adım 1. 1- döterido- metil- 1H- pirazol**

2-metil THF (80 mL) içindeki bir NaH (1.851 g, 46.3 mmol) çözeltisine, 0 °C'de 2-metil THF (30 mL) içerisinde 1H- pirazol (3 g, 44.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve 1 saat karıştırıldı. Buna, CD<sub>3</sub>l (3.02 mL, 48.5 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırıldı. NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik tabaka su ve tuzlu su ile yıkandı, süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün, 1- döterido- metil- 1H- pirazol (% 47) (b.p. -130 °C, banyo sıcaklığı -200 °C idi) verecek şekilde dağıtıldı. LCMS (m / z): 86 (MH<sup>+</sup>), 0.24 dk; 1H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.55-7.42 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 1H), 6.28-6.15 (m, 1H).

### 10 **Adım 2. 1- döterido- metil, 5-metil- 1H- pirazol**

-30 °C'de eter (20 mL) içinde bir n-BuLi (hekzan içinde 2.5 M) (4.14 mL, 10.34 mmol) çözeltisine, eter (2 mL) içinde 1- döterido- metil- 1H- pirazol (880 mg, 10.34 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı ve 2 saat karıştırıldı. 0 °C'ye soğutulduktan sonra, eter (3 mL) içindeki bir dimetil sülfat (0.931 mL, 9.82 mmol) çözeltisi yavaş yavaş reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Doymuş NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı eter (x2) ile ekstrakte edildi, ancak sulu faz hala ürünü ihtiva etmiştir. Daha sonra, sulu faz DCM ile özütlendi (2 kere). Bir araya getirilen organik faz susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün, 1- döterido- metil, 5-metil- 1H- pirazol (% 59) verecek şekilde damıtma ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 100.0 (MH<sup>+</sup>), 0.24 dk; 1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 7.36 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

### **Adım 3. 4- bromo-1- döterido- metil, 5-metil- 1H- pirazol**

MeCN (3.362 mL) içindeki bir 1- döterido- metil, 5-metil- 1H- pirazol (100 mg, 1.009 mmol) çözeltisine, 0 °C'de yavaş yavaş NBS (171 mg, 0.958 mmol) ilave edildi. Buz banyosu çıkarıldıktan sonra reaksiyon karışımı 30 dakika boyunca karıştırıldı. Sodyum sülfat çözeltisi ile söndürüldükten sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman, sodyum karbonat çözeltisi ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham 4- bromo- 1- döterido- metil, 5-metil- 1H- pirazol elde edildi ve bir sonraki aşamada bir daha arıtılmadan kullanıldı (% 92). LCMS (m / z): 178, 180 (MH<sup>+</sup>), 0.61 dk.

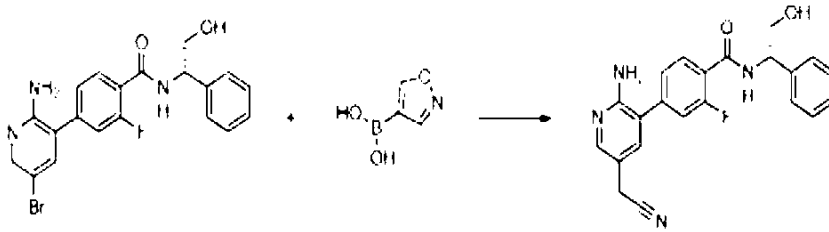
**Adım 4. (S)-4-(2-amino-5-(1-döterido-metil, 5-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid**

Şema 54'teki Adım 6'nın ardından, 4-bromo-1-döterido-metil, 5-metil-1H-pirazol kullanarak, (S)-4-(2-amino-5-(1-döterido-metil, 5-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid, bir serbest baz olarak (% 9) elde edildi. LCMS (m/z): 483.2 (MH<sup>+</sup>), 0.67 dk; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58-7.23 (m, 8H), 5.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 2.37 (s, 1H).

**Örnek 134**

10 **(S)-4-(2-amino-5-(siyanometil) piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid sentezi**

Şema 59

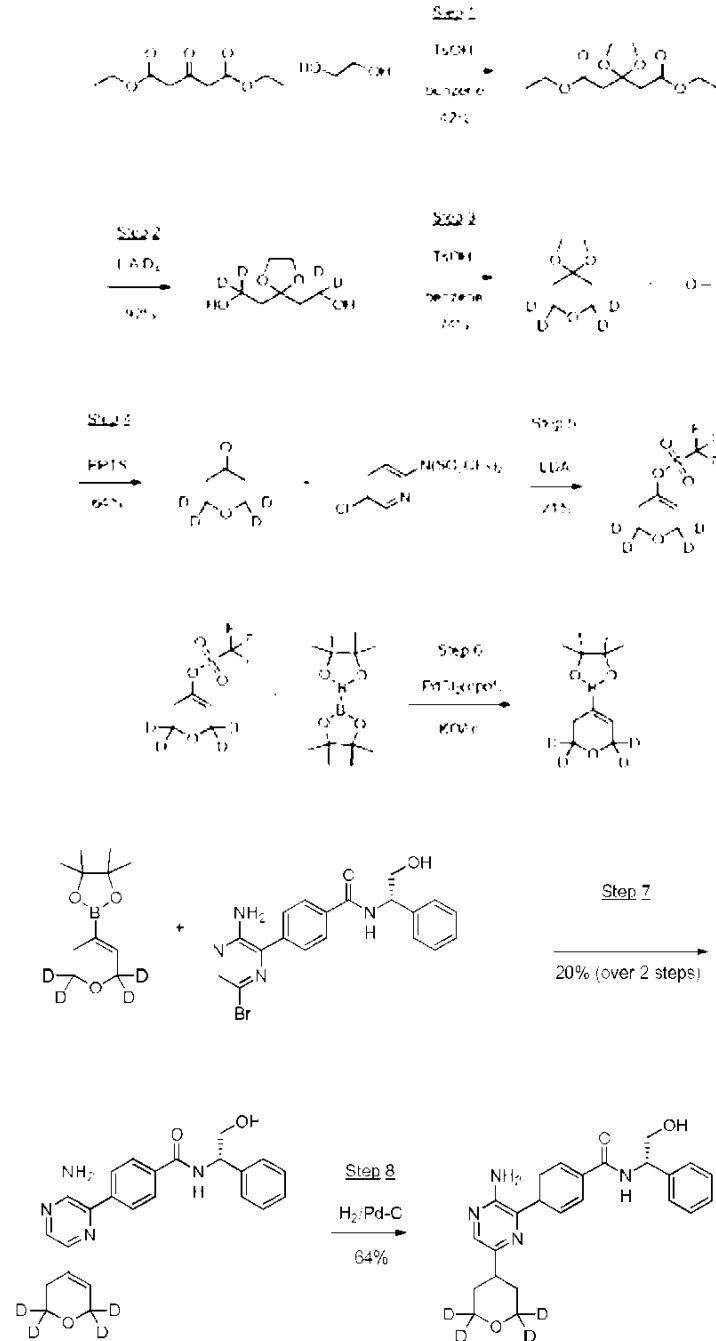


DME (697 µl) içindeki bir (S)-4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid (40 mg, 0.093 mmol) ve izoksazol-4-ilboronik asit (20.99 mg, 0.186 mmol) çözeltisine, PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.59 mg, 9.30 µmol) ve 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi (232 µl) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, mikrodalgada 120 °C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ve su arasında paylaştırıldı. Organik tabaka susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün prep HPLC ile saflaştırıldı. Saf fraksiyonlar toplandı ve % 7 verimle, bir TFA tuzu olarak (S)-4-(2-amino-5-(siyanometil) piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid verecek şekilde liyofilize edildi. LCMS (m/z): 391.2 (MH<sup>+</sup>), 0.51 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.66 (br. s., 1 H), 7.99-7.95 (m, 1 H), 7.92-7.82 (m, 2 H), 7.44-7.39 (m, 4 H), 7.38-7.32 (m, 2 H), 7.31-7.25 (m, 1 H), 5.25-5.18 (m, 1 H), 3.92-3.90 (m, 2 H), 3.90-3.80 (m, 2 H).

**Örnek 135**

**(S)-4-(3-amino-6-(2,2,6,6-tetraöterido-tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-N-(2-hidroksi-1-feniletil) benzamidin sentezi**

**Şema 60**



5

**Adım 1. dietil 2,2'-(1,3-dioksolan-2,2-diil) diasetat**

Benzen (80 mL) içinde bir dietil 1,3-asetondikarboksilat (12 g, 59.3 mmol), etilenglikol (9.93 mL, 178 mmol), ve p-toluensülfonik asit monohidrat (564 mg, 2.97 mmol) çözeltisi, ısıtma altında geri akıtıldı, Dean-Stark tuzağıyla 10 saat su uzaklaştırıldı.

10 Benzen tabakası, doymuş bir sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ve tuzlu su ile yıkandı.

Çözücü damıtıldı ve elde edilen kalıntı, dietil 2,2'-(1,3- dioksolan- 2,2-diil) diasetat (% 42) verecek şekilde flaş kromatografisi (heptanlarda % 10 ila % 40 EtOAc) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 247.2 (MH<sup>+</sup>), 0.65 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.17 (q, J = 7.04 Hz, 4 H) 4.03 (s, 4 H) 2.95 (s, 4 H) 1.27 (t, J = 7.24 Hz, 6 H).

5 **Adım 2. 2,2'-(1,3-dioksolane-2,2-diil) dietanol-d4**

-10 ila 0 °C arasındaki THF (40 mL içindeki 2.46 g, 58.7 mmol) içindeki bir LiAlD<sub>4</sub> süspansiyonuna, THF (20 mL) içinde dietil 2,2'-(1,3- dioksolan- 2,2-diil) diasetat (6.06 g) 10 dakika süresince ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 0 °C'de 1 saat boyunca karıştırıldı ve su (2.5 mL), ağırlıkça % 15 NaOH (2.5 mL) ve su (7.5 mL) sırası ile ilave edilerek söndürüldü. Söndürülmüş karışımın çökeltileri süzülerek çıkarıldı ve filtre keki, THF ile dikkatlice durulandı. Süzüntü konsantre edildi ve ham 2,2'-(1,3- dioksolan- 2,2-diil) dietanol- d4 elde edildi (% 92). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.06 (s, 4 H) 2.49 (s, 2 H) 1.98 (s, 4 H).

15 **Adım 3. 1,4,8- trioksaspiro [4,5] dekan- d4**

Bir 2,2'-(1,3- dioksolan- 2,2- diil) dietanol- d4 (3.57 g, 21.5 mmol) ve 4- metilbenzensülfonik asit hidrat (0.204 g, 1.07 mmol) ve benzen (150 mL) karışımı, suyun uzaklaştırılması için 3 saat boyunca geri akış sıcaklığında Dean-Stark aparatı ile ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutuldu, doymuş NaHCO<sub>3</sub> (20 mL x 2) ile yıkandı ve sulu katmanlar birleştirildi, Et<sub>2</sub>O(2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi, organik katmanlar birleştirildi, tuzlu su (30 mL) ile yıkandı, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrelendi ve döner buharlaştırıcı vasıtası ile 20 mbar basınç altında konsantre edildi ve açık sarı bir yağ ham 1,4,8- trioksaspiro [4,5] dekan- d4 (2.34 g, % 73.5 verim) olarak elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.98 (s, 1 H), 1.73 (s, 4 H).

20 **Adım 4. Dihidro- 2H- piran- 4 (3H)- on- d4**

1,4,8- trioksaspiro [4.5] dekan- d4 (2.34 g, 15.8mmol), formaldehit (% 37, 4.6 mL, 63.2 mmol) ve piridin 4- metilbenzensülfonat (0.198 g, 0.79mmol) eşit olarak iki mikrodalga şişesine ayrıldı. Her şişe 80 °C'de 30 dakika ve ilave olarak 15 dakika daha ısıtıldı. Reaksiyon karışımları doymuş NaCl birleştirildi, sulu katmanda istenen üründen hiç bulunmayana kadar <sup>1</sup>H-NMR ile Et<sub>2</sub>O ile ekstrakte edildi. Eter ekstraktları birleştirildi, konsantre edildi ve kalıntı, iki kez dihidro- 2H- piran- 4 (3H)- on- d4 elde edilerek silika jel (gradyan Et<sub>2</sub>O/n- pentan) üzerinde flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.50 (s, 4 H).

**Adım 5. 3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il triflorometansülfonat- d4**

-75 ila -65 °C arasında THF (10 mL) içindeki taze hazırlanmış bir LDA'ya (10.6 mmol), THF (3.5 mL) içinde bir dihidro- 2H- piran- 4(3H)- on- d4 (1.05 g) çözeltisi, 10 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Sonuçtaki reaksiyon karışımı -75 °C'de 3 saat karıştırıldı, bunu 10 dakika süresince THF (4.16 g/5 mL) içinde N-(5- kloropiridin- 2- il)- 1,1,1- trifloro- N-((triflorometil) sülfonil) metanesülfonamid ilavesi takip etti. Reaksiyon karışımı -75 °C'de 1 saat boyunca karıştırıldı, daha sonra sıcaklık gece boyunca kademeli olarak oda sıcaklığına çıkartıldı. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutuldu, D<sub>2</sub>O (10mL) ile söndürüldü ve iki katman ayrıldı, organik katman sırası ile D<sub>2</sub>O(10 mL), sitrik asit (3 x 10 mL, 30 mL su içinde 3 g sitrik asit), 1M NaOH (2 x 10 mL), tuzlu su (30 mL) ile yıkandı, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), saflaştırıldı ve ham yağlı ürün gradyan Et<sub>2</sub>O/n-pentan (% 0-60) ile elüte edilen silika jel üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. Saflaştırılan ürün, Kugelrohr ile 105 °C / 3 mbar'da damıtma ile daha da saflaştırıldı, 3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il triflorometansülfonat- d4 (500 mg, % 21 verim) elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.82 (s, 1 H) 2.45 (s, 2 H).

**Adım 6. 2-(3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il)- 4,4,5,5- tetrametil-1,3,2- dioksaborolan- d4**

Bir 3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il triflorometanesülfonat- d4 (500 mg, 2.12 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'- oktametil- 2,2'- bi (1,3,2- dioksaborolan) (806 mg, 3.18 mmol), potasyum asetat (644 mg, 6.56 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (86 mg, 0.106 mmol) ve p-dioksan (5 mL) karışımı bir mikrodalga reaktör şişesine dolduruldu, argon ile 5 dakika boyunca temizlendi, kapatıldı ve 80 °C'de gece boyunca yağ banyosuyla ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu, EtOAc (10 mL) ile seyreltildi, bir nötr alümina tapası (1.25' H x 0.75' D) vasıtasıyla filtrelendi ve filtre keki, EtOAc ile iyice yıkandı. Süzüntü, açık kahverengi bir katı halinde ham 2-(3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il)- 4,4,5,5- tetrametil-1,3,2- dioksaborolan- d4 verecek şekilde konsantre edildi (> % 99). LCMS (m / z): 215.2 (MH<sup>+</sup>), 0.78 dk.

**Adım 7. (S)-4-(3-amino- 6-(3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2-il)-N-(2-hidroksi- 1-feniletıl) benzamid- d4**

Bir 2-(3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il)- 4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- d4 (300 mg, 1.4 mmol), (S)- 4-(3- amino- 6- bromo pirazin- 2- il)- N-(2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid (694mg, 1.68 mmol), sulu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 2.8 mL) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)-

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (57.2 mg, 0,07mmol) karışımı ve p-dioksan (6 mL) bir mikrodalga reaktör şişesine dolduruldu, argon ile 5 dakika boyunca temizlendi, kapatıldı ve 115 °C'de 30 dakika boyunca ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc (15 mL) ile seyreltildi, filtrelendi ve filtrat, 1M HCl (4 x 30 mL) ile yıkandı ve sulu katmanlar birleştirildi, NaOH ile pH 12'ye  
 5 bazlaştırıldı, EtOAc (60 mL) ile ekstrakte edildi, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), konsantre edildi ve ürünün birinci hasadı bazı safsızlıklarla elde edildi. Sulu HCl yıkamasının ardından, EtOAc katmanı konsantre edildi ve kalıntı DMSO ile seyreltildi, C18 ters fazlı hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve ürün fraksiyonları birleştirildi, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile doyuruldu, EtOAc (60 mL) ekstrakte edildi ve ikinci bir hasar saf ürün açık sarı katı halinde elde edildi. Birinci  
 10 mahsül ürünü, gradyan aseton / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (% 0-60) ile elüte edilen silika jel üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürünün iki mahsülü birleştirildi ve (S)-4-(3-amino- 6-(3,6-dihidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2-il)-N-(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid- d4 (179 mg, % 27.9 verim) elde edildi. LCMS (m / z): 421.2 (MH<sup>+</sup>), 0.65 dk.

**Adım 8. (S)-4-(3-amino- 6-(2,2,6,6- tetradöterido- tetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin- 2- il)-N-(2- hidroksi- 1-feniletıl) benzamid**

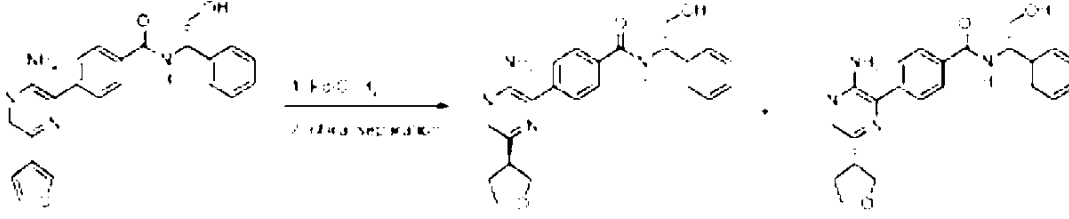
Metanol içindeki bir (S)-4-(3-amino- 6-(3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2-il)-N-(2- hidroksi-1-feniletıl) benzamid- d4 (175 mg) ve Pd/C (% 10, 22mg) karışımı, oda sıcaklığında 2 saat süresince hidrojen balonu altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, ince bir Celite ped tabakasından süzüldü ve filtrat, ham beyaz katı verecek şekilde  
 20 konsantre edildi. Ham ürün, flaş kromatografisi (% 0-60 aseton / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ile saflaştırıldı ve saf ürün asetonitril / su (1:1, 10 mL) içinde çözüldü, donduruldu ve beyaz bir katı halinde (% 64) (S)-4-(3-amino- 6-(2,2,6,6- tetradöterido- tetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin- 2- il)-N-(2- hidroksi- 1-feniletıl) benzamide liyofilize edildi. LCMS (m / z): 423.2 (MH<sup>+</sup>), 0.60 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.93-8.01 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H),  
 25 7.82-7.89 (m, 2 H), 7.38-7.47 (m, 4 H), 7.31-7.37 (m, 1 H), 6.90 (d, J = 7.04 Hz, 1 H), 5.32 (dt, J = 6.95, 4.55 Hz, 1 H), 4.68 (br. s., 2 H), 4.06 (d, J = 4.30 Hz, 2 H), 2.93 (tt, J = 11.44, 4.40 Hz, 1 H), 1.79-1.99 (m, 4 H).

**Ornekler 136 ve 137**

**4-(3- amino- 6-((S)- tetrahidrofuran-3- il) pirazin-2- il)- N-((S)- 2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid ve 4-(3-amino- 6-((R)- tetrahidrofuran- 3- il) pirazin-2- il)- N-((S)- 2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid sentezi**

Şema 61





MeOH (1.873 mL) içindeki bir (S)- 4-(3-amino- 6-(furan- 3- il) pirazin- 2- il)- N-(2- hidroksi- 1- feniletil) benzamid (75 mg, 0.187 mmol) çözeltisine platinyum (IV) oksit (12.76 mg, 0.056 mmol) ilave edildi. Çözeltinin gazı, 15 dakika boyunca N<sub>2</sub> akımı ile

5 alındı. Hidrojen gazı ile yıkandıktan ve bir hidrojen balonu ile donatıldıktan sonra, reaksiyon karışımı 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite'den süzüldü. Uçucu maddeler uzaklaştırıldıktan sonra, ham ürün reaksiyonu yeniden kuruldu. Reaksiyon karışımı, bir başka 24 saat daha karıştırıldı. LCMS (m/z): daha fazla yan ürün oluşturuldu. Reaksiyon karışımı, Celite vasıtası ile süzüldü. Uçucu maddeler

10 uzaklaştırıldıktan sonra, MeOH (1.873 mL) içindeki ham ürünün bir çözeltisine Pd-C (100 mg, 0.094 mmol) ilave edildi. Çözeltinin gazı, 15 dakika boyunca N<sub>2</sub> akımı ile alındı. Hidrojen gazı ile yıkandıktan ve bir hidrojen balonu ile donatıldıktan sonra, reaksiyon karışımı 24 saat karıştırıldı. LCMS (m/z): tüm başlangıç materyali (s.m.) ortadan kayboldu. Reaksiyon karışımı, Celite vasıtası ile süzüldü. Uçucu maddeler

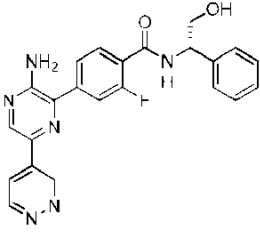
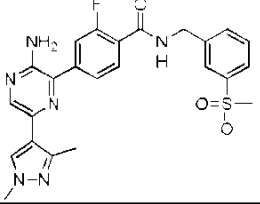
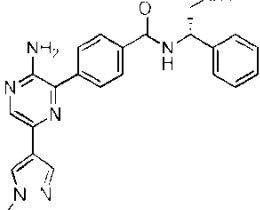
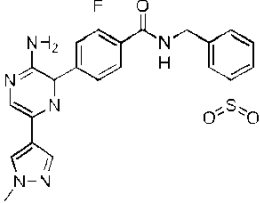
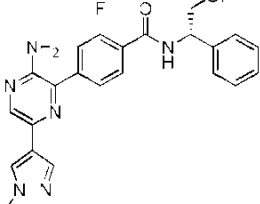
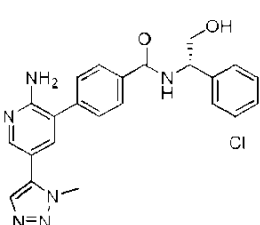
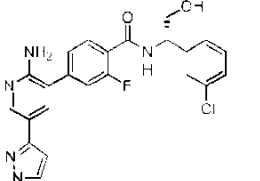
15 uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün flaş kromatografisi (DCM içinde EtOAc) ile saflaştırıldı ve 4-(3- amino- 6-(tetrahidrofuran-3-il) pirazin-2- il)-N -(S)-2- hidroksi-1- feniletil) benzamid (9 mg, % 12) elde edildi. LCMS (m / z): 405.2 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.96-7.86 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.77-7.70 (m, 2 H), 7.38-7.32 (m, 2 H), 7.30-7.21 (m, 2 H), 7.21-7.12 (m, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 4.08-3.97 (m,

20 1 H), 3.99-3.89 (m, 1 H), 3.89-3.67 (m, 4 H), 3.56-3.38 (m, 1 H), 2.33-2.04 (m, 2 H), 1.24-1.13 (m, 2 H). Rasemik ürün, 4-(3-amino- 6 -((S)-tetrahidrofuran- 3- il) pirazin-2- il)-N -((S)-2- hidroksi- 1- feniletil) benzamid ve 4-(3-amino-6 -((R)-tetrahidrofuran- 3- il) pirazin-2-il)-N -(S))-2- hidroksi-1-feniletil) benzamid-3.4 mg polar enantiomer (R<sub>t</sub> = 2.12 dak) ve 3.5 mg daha az polar enantiomer (R<sub>t</sub> = 2.66 dak) elde ederek kiral HPLC (AD kolonu, 5 mL/dk, MeOH = % 30, SFC) içinde yeniden çözüldü. Mutlak stereokimya keyfi olarak atandı.

**Tablo 4.** Yukarıda tarif edilen Yöntem 2 kullanılarak hazırlanmış bileşikler.

Örnek	Yapı	İsim	MH <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> (dk)	NMR
-------	------	------	-----------------	---------------------	-----

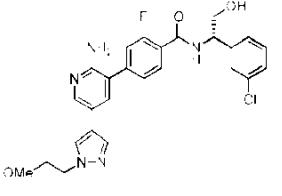
138		(S)- 4 -(3-amino-6 -(furan-3-il) pirazin-2-il)- N -(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	401.2	2.84	N/A
139		4 -(3-amino-6 -(3-metilpiridin-4-il) pirazin-2-il)- N -(3 -(metilsulfonil) benzil) benzamid	474.1	0.49	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz 2 H), 7.96(s, 1 H), 7.89(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.63-7.58 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H)
140		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1-metil-1H-imidazol-5-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	432.2	0.46	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.97 (s, 1 H), 8.65-8.53 (m, 1 H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.88 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.47-7.39 (m, 4 H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.31-7.25 (m, 1 H), 5.34-5.17 (m, 1 H), 3.98-3.78 (m, 5 H)
141		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il) piridin-3-il)- N -(1 -(3-klorofenil)- 2-hidroksietıl)- 2,6-diflorobenzamid sentezi	485.2	0.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.11 (m, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.20 (m, 3 H), 5.09 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.73 (m, 2 H)
142		(S)- 4 -(3-amino-6 -(piridin-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	430.1	0.53	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (s, 1 H), 8.70 (m, 2 H), 8.65 (m, 1 H), 8.22 (m, 2 H), 7.80-7.62 (m, 3 H), 7.49-7.20 (m, 5 H), 7.08 (m, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 3.65 (d, J = 4 Hz, 2 H)
143		(S)- 4 -(3-amino-6 -(3-metilpiridin-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid	444.3	0.52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.72-8.51 (m, 4 H), 8.43 (s, 1 H), 7.78-7.53 (m, 3 H), 7.40-7.25 (m, 4 H), 7.22 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 5.02 (m, 1 H), 3.65 (d, J = 8 Hz, 2 H)

144		(S)- 4 -(3-amino-6 - (pyridazin-4-il) pirazin- 2-il)- 2-floro-N -(2- hidroksi-1-feniletil) benzamid	431.2	0.58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.86 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 9.20 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.49 (dd, J = 2.3, 5.9 Hz, 1 H), 7.87-7.78 (m, 1 H), 7.70-7.62 (m, 2 H), 7.40-7.32 (m, 2 H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.14 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 3.85-3.72 (m, 2 H)
145		4 -(3-amino-6 -(1,3- dimetil-1H-pirazol-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(3 -(metilsulfonil) benzil) benzamid	495.2	0.65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.17 (s, 1 H) 8.03-7.95 (m, 2 H) 7.93-7.83(m, 2 H) 7.76 (d, J = 8.22 Hz, 2 H) 7.72-7.59 (m, 2 H) 4.72 (s, 2 H) 3.86 (s, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H)
146		(S)- 4 -(3-amino-6 -(1- metil-1H-pirazol-4-il) pirazin-2-il)- N -(2- hidroksi-1-feniletil) benzamid	415.3	0.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.17-8.09 (m, 1 H), 8.03-7.90 (m, 3 H), 7.88-7.73 (m, 3 H), 7.38-7.30 (m, 2 H), 7.31-7.23 (m, 2 H), 7.21-7.14 (m, 1 H), 5.21-5.10 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82-3.75 (m, 2 H)
147		4 -(3-amino-6 -(1- metil-1H-pirazol-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(3 -(metilsulfonil) benzil) benzamid	481.3	0.633	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.30 (t, J = 8.02 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.97-7.83 (m, 4H) 7.75-7.67(m, 2 H) 7.64-7.55 (m, 2 H) 4.82 (d, J = 5.87 Hz, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H)
148		(S)- 4 -(3-amino-6 -(1- metil-1H-pirazol-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	433.2	0.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.89-7.79 (m, 1 H), 7.77-7.59 (m, 2 H), 7.47-7.39 (m, 2 H), 7.39-7.31 (m, 2 H), 7.31-7.21 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.89-3.78 (m, 1 H), 1.42-1.28 (m, 1 H)
149		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1- metil-1H-1,2,3-triazol- 5-il) piridin-3-il)- N -(1 - (3-klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- metilbenzamid	463.3	0.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.73 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 8.08 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.93-7.73 (m, 1 H) 7.48 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.41-7.07 (m, 6 H) 5.22-5.01 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 3.86-3.57 (m, 2 H) 2.44-2.24 (m, 3 H)
150		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1- metil-1H-pirazol-3-il) piridin-3-il)- N -(1 -(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid	446	0.67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8.82-8.62 (m, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00-7.76 (m, 2H), 7.58-7.17 (m, 7H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.95-3.69 (m, 5H)

151		(S)- 4 -(2-amino-5 - (1,5-dimetil-1H- pirazol-4-il) piridin-3- il)- N -(1 -(3- klorofenil)- hidroksietil)- 2- florobenzamid	480.2	0.69	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) $\delta$ ppm 7.90 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.42-7.34 (m, 3 H), 7.30-7.24 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 3.82-3.71 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)
152		(S)- 4 -(2-amino-5 - (1,3-dimetil-1H- pirazol-4-il) piridin-3- il)- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid	480.2	0.69	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) $\delta$ ppm 7.92 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.41-7.34 (m, 3 H), 7.30-7.24 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 3.85-3.67 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)
153		(S)- N -(2-amino-1- feniletil)- 4 -(2-amino-5 -(1,3-dimetil-1H- pirazol-4-il) piridin-3- il)- 2-florobenzamid	445.3	0.56	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) $\delta$ ppm 7.88 (m, 2 H), 7.84 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.44- 7.33 (m, 6 H), 7.33-7.27 (m, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H)
154		(S)- 4 -(2-amino-5 - (1,3,5-trimetil-1H- pirazol-4-il) piridin-3- il)- N -(1 -(3- klorofenil)- hidroksietil)- 2- florobenzamid	494.3	0.63	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.77 (m, 3 H), 7.37 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 3.76 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H)
155		4 -(3-amino-6 -(1- metil-1H-pirazol-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(2-fenilsiklopropil) benzamid	429.1	0.81	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.18 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.68-7.62 (m, 2 H), 7.31-7.12 (m, 5 H), 3.84 (s, 3 H), 3.01 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.24 (m, 2 H)
156		(S)- 4 -(3-amino-6 - (3,5-dimetilisoksazol- 4-il) pirazin-2-il)- 2- floro-N -(2-hidroksi-1- feniletil) benzamid	448.2	0.74	H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.03 (s, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 3.77 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)
157		(S)- 4 -(3-amino-6 -(5- metilisoksazol-4-il) pirazin-2-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	434.2	0.74	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.86 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.68-7.56 (m, 2 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.30- 7.23 (m, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 3.77 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H)

158		(S)- 4 -(2-amino-5 -(5-metilisoksazol-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	433.3	0.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.77 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.51-7.23 (m, 6 H), 5.29-5.11 (m, 1 H), 3.99-3.77 (m, 5 H)
159		(S)- 4 -(2-amino-5 -(3-siyano-1-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(3-florofenil)- 2-hidroksietil) benzamid	475.3	0.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.3 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.48-7.7.33 (m, 3 H), 7.26 (m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.88 (m, 2 H)
160		(S)- 4 -(2-amino-5 -(3-siyano-1-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)- N -(1 -(3-klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2-florobenzamid	491.1	0.68	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.62 (m, 1 H), 8.17 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 7.27 (m, 3 H), 7.21 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H)
161		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	446.2	0.45	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.59 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.48-7.38 (m, 5 H), 7.41-7.31 (m, 1 H), 7.31-7.23 (m, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 3.95-3.77 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H)
162		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il) piridin-3-il)- N -(1 -(3-klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2-florobenzamid	480.3	0.56	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.66 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.50-7.39 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 5.26-5.11 (m, 1 H), 3.90-3.76 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H)
163		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(1 -(3-florofenil)- 2-hidroksietil) benzamid	464.2	0.48	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.64 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 3.87 (m, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H)
164		(S)- 4 -(2-amino-5 -(isoksazol-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	419.2	0.57	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.17 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.65 (br. s., 1 H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.55-7.25 (m, 6 H), 5.23 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 3.96-3.75 (m, 2 H)

165		(S)- 4 -(2-amino-5 -(5-metilisoksazol-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(1 -(3-florofenil)- 2-hidroksietil) benzamid	451.1	0.62	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.58 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H)
166		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1 -(diflorometil)- 3-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)- N -(1 -(3-klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2-florobenzamid	516.9	0.7	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.32 (s, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.57-7.4 (m, 4 H), 7.39-7.24 (m, 4 H), 5.19 (m, 1 H), 3.86 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H)
167		(S)- 4 -(2-amino-5 -(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il) piridin-3-il)- N -(1 -(3-klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2-florobenzamid	467.3	0.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.71-8.54 (m, 1 H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 7.81 (m, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 7.28 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.86-3.65 (m, 2 H)
168		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1-metil-3 -(triflorometil)-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	500.1	0.66	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.54 (m, 1 H), 7.94-7.84 (m, 1 H), 7.83-7.74 (m, 1 H), 7.75-7.68 (m, 1 H), 7.63-7.54 (m, 1 H), 7.41-7.30 (m, 4 H), 7.29-7.22 (m, 2 H), 7.21-7.11 (m, 1 H), 5.21-5.06 (m, 1 H), 4.02-3.93 (m, 3 H), 3.86-3.65 (m, 2 H)
169		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	436.1	0.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.41-7.30 (m, 4 H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.13 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.84-3.69 (m, 5 H), 2.26 (s, 3 H)
170		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	446.3	0.62	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.89 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.48-7.31 (m, 6 H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.20 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.91-3.74 (m, 5 H), 2.41-2.36 (m, 3 H)
171		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1 -(2-metoksietil)- 1 H-pirazol-4-il) piridin-3-il)- 2-floro-N -(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	476.3	0.6	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.94-7.88 (m, 2 H), 7.51-7.40 (m, 4 H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.23 (d, J =

					6.7 Hz, 1 H), 4.33 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.94-3.80 (m, 2 H), 3.75 (t, J = 5.1 Hz, 2 H)
172		(S)- 4 -(2-amino-5 -(1 -(2-metoksietil)- 1H-pirazol-4-il)- piridin-3-il)- N -(1 -(3-klorofenil)- 2-hidroksietil)- 2-florobenzamid	510.3	0.67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.94-7.88 (m, 2 H), 7.52-7.44 (m, 3 H), 7.38-7.32 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 4.33 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.93-3.80 (m, 2 H), 3.75 (t, J = 5.1 Hz, 2 H)

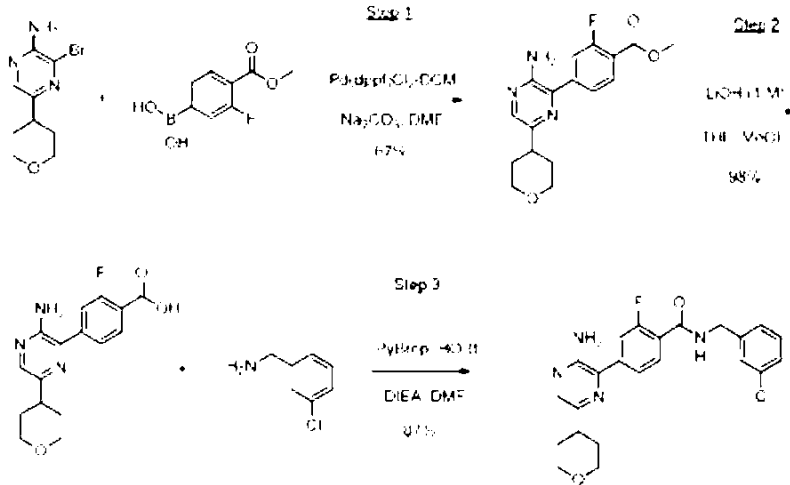
### Yöntem 3

#### Ornek 173

#### 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4-il) pirazin- 2- il)- N-(3- klorobenzil)- 2- florobenzamid sentezi

5

#### Şema 62



#### Adım 1. Metil- 4-(3-amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2-il)- 2- florobenzoat sentezi

- 10 Bir metil 2- floro- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- diokaborolan- 2- il) benzoat (259 mg, 1.308 mmol), 3- bromo- 5-(tetrahidro- 2H-piran- 4-il) pirazin- 2- amin (225 mg, 0.872 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf) (64 mg, 0.087 mmol) çözeltisine, DME (6.5 mL) ve 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi (3.2 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentezleyicide (120 °C, 10 dakika) ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile geliştirildi. Organik katman,
- 15 su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum

ortamında konsantre edildi. Ham kalıntı, arzu edilen ürünü (192 mg, % 67) verecek şekilde flaş kromatografisi (heptan içinde gradyan EtOAc) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 332,2 (MH<sup>+</sup>), 0.63 dk.

**Adım 2. 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)-2- florobenzoik asit**

5

THF (698 µL) ve MeOH (349 µL) içindeki bir metil- 4-(3-amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2-il)- 2- florobenzoat (104 mg, 0.314 mmol) çözeltisine, LiOH (1 M çözelti) (565 µL, 0.565 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. pH 5 olana kadar reaksiyon karışımı 1N HCl çözeltisi ile söndürüldü ve EtOAc ile işlendi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, sonraki adım için kullanıldı. LCMS (m / z): 318.3 (MH<sup>+</sup>), 0.5 dk.

10

**Adım 3. 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pırazin- 2- il)- N-(3- klorobenzil)- 2- florobenzamid**

15

THF (268 µL) içindeki bir 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)- 2- florobenzoik asit (17 mg, 0.054 mmol) ve (3-klorofenil) metanamin (8.34 mg, 0.059 mmol) çözeltisine, PyBroP (27.5 mg, 0.059 mmol), DIEA (28.1 µL, 0.161 mmol) ve HOBT (9.02 mg, 0.059 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyu oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tüm uçucu materyaller vakumda uzaklaştırıldı ve DCM içerisinde çözündürüldü. DCM içinde çözülen ham ürün, % 87 verimle 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pırazin- 2- il)- N-(3- klorobenzil)- 2- florobenzamid vermesi için flaş kromatografi kolonuna (heptan içinde gradyan EtOAc) yüklendi. LCMS (m / z): 441.1 (MH<sup>+</sup>), 0.79 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.92 (s, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.35 (m, 4 H), 6.14 (s, 1 H), 4.48 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 1.73 (m, 4 H).

20

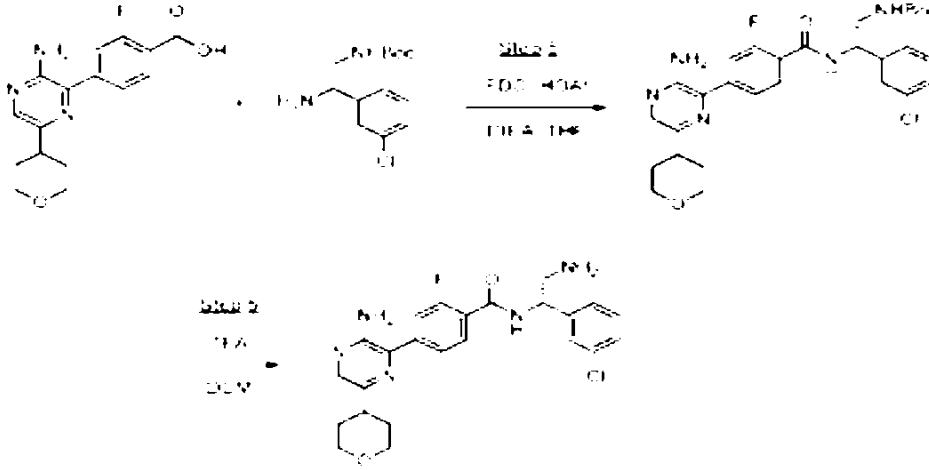
25

**Ornek 174**

**(S)-N-(2- amino- 1-(3- klorofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)- 2- florobenzamid sentezi**

Şema 63





**Adım 1. Adım 7. tert-bütül (2-(4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2- il)-2- florobenzamido)-2-(3- klorofenil) etil) karbamat**

DMF (368  $\mu$ L) içindeki bir 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin- 2-il)-2-  
 5 florobenzoik asit (35 mg, 0.110 mmol) çözeltilisine, (S)- tert- bütül (2- amino- 2-(3-  
 klorofenil) etil) karbamat (33.9 mg, 0.110 mmol), aza-HOBt (22.52 mg, 0.165 mmol),  
 EDC (31.7 mg, 0.165 mmol) ve DIEA (57.8  $\mu$ L, 0.331 mmol) ilave edildi. Karışım oda  
 sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ve su arasında bölüştürüldü.  
 Organik katman, NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde  
 10 kurutuldu, filtrelendi ve ham tert-bütül (2-(4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il)  
 pirazin-2-il)-2- florobenzamido)-2-(3- klorofenil) etil) karbamat (>% 99) vermesi için  
 vakumda konsantre edildi.

**Adım 2. (S)-N-(2- amino-1-(3-klorofenil) etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro- 2H- piran-  
 4-il) pirazin- 2- il)-2- florobenzamid**

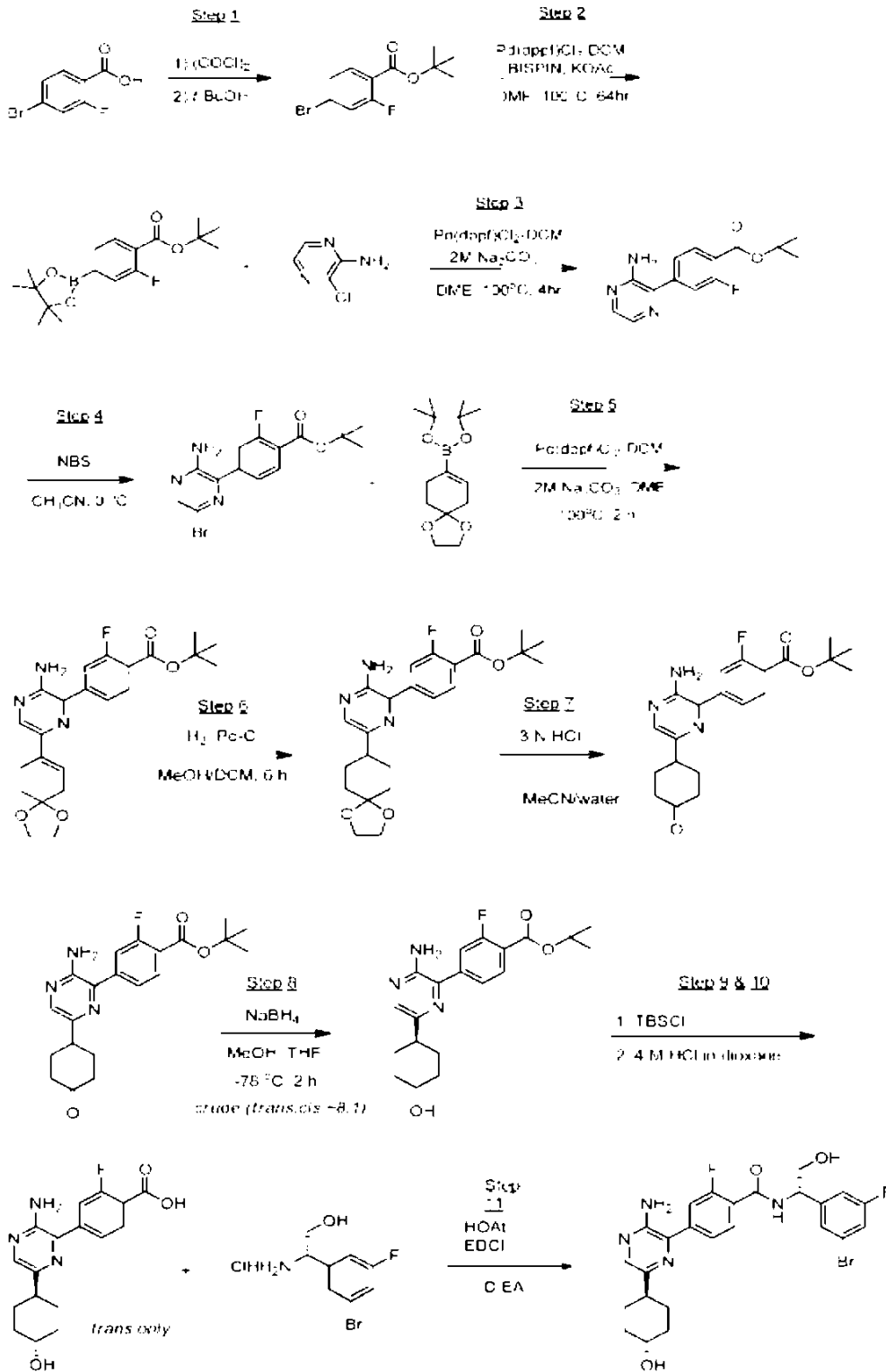
15 Ham (S)-tert-bütül (2-(4-(3-amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4-il) pirazin-2-il)-2-  
 florobenzamido)-2-(3- klorofenil) etil) karbamat, DCM (1.0 mL) içerisinde  
 çözüldürüldü. TFA (0.3 mL) eklendikten sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 10  
 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı tolüen ile seyreltili ve kuruyana kadar  
 konsantre edildi. Ham ürün ters fazlı hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. Saf fraksiyonlar  
 20 birleştirildi ve TFA tuzu (2 aşamada % 50 verim) olarak (S)-N-(2- amino-1-(3-klorofenil)  
 etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro- 2H- piran- 4-il) pirazin- 2- il)-2- florobenzamid vererek  
 liyofilize edildi. LCMS (m / z): 470.1 (MH<sup>+</sup>), 0.67 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$   
 ppm 7.95-7.85 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H),

7.49-7.38 (m, 3H), 5.49 (dd, J = 5.7, 8.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 3.1, 11.3 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 2.0, 11.5 Hz, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 4H).

**Ornek 175**

5 **4-(3- amino-6 -((1r, 4S)-4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N -((S)-1-(3- bromo- 5- florofenil)-2- hidroksietil)-2-florobenzamid sentezi**

Şema 64



### **Adım 1. tert-Bütül 4-bromo-2- florobenzoat**

- 5 0 °C'de susuz THF (700 mL) içindeki karıştırılmış bir 4- bromo- 2- florobenzoik asit (60 g, 274 mmol) çözeltisine, DMF (2 mL), ardından oksalil klorür (48 mL, 548 mmol) 1 saat boyunca kısım kısım eklendi. Karışım 30 dakika 0 °C'de ve daha sonra 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve kalıntı DCM (700

mL) içinde çözüldü. tert- Bütül alkol (97 g, 1315 mmol) ve piridin (150 mL) ilave edildi ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 64 saat karıştırıldı. Karışım bir ayırma hunisine aktarıldı ve su (400 mL), 2 N NaOH sulu çözeltisi (400 mL) ve tuzlu su (2 x 200 mL) ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Kalıntı, bir yağ halinde tert-Bütül 4-bromo-2- florobenzoat (60 g, % 80) verecek şekilde silika jel üzerinde flaş kromatografisi (30 dakikada heptan içinde % 0 ila 5 etil asetat) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 218 / 220 (MH<sup>+</sup> (-tBu)), 1.11 dk; 1H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.81-7.71 (m, 1 H) 7.39-7.30 (m, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 1.68-1.55 (m, 9 H).

10 **Adım 2. tert- Bütül 2- floro- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) benzoat**

2 L'lik yuvarlak tabanlı bir şişe tert -bütül 4- bromo- 2- florobenzoat (30 g, 114 mmol), bis (pinocolato) diboron (41.5 g, 164 mmol), potasyum asetat (32.1 g, 327 mmol) PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.67 g, 3.27 mmol) ve 1,4-dioksan (500 mL) ile dolduruldu.

15 Reaksiyon karışımının gazı 15 dakika argon ile giderildi, daha sonra 95 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta 16 saat tutuldu. Soğutulduktan sonra, reaksiyon karışımı kuruyana kadar buharlaştırıldı, DCM (300 mL) içinde çözüldü ve DCM (3 x 100 mL) ile yıkanarak celite üzerinden filtrelendi. Filtrat, su (200 mL) ve tuzlu su (2 x 200 mL) ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Kalıntı, bir katı halinde tert- bütül 2- floro- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) benzoat (27 g, % 90) vererek silika jel (30 dakika boyunca heptan içinde % 0 ila 10 EtOAc) üzerinde flaş kromatografi kullanılarak saflaştırıldı. LCMS (m / z): 267 (MH<sup>+</sup> (-tBu)), 1.23 dk; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.83 (t, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 7.43 (d, 1 H) 1.62 -1.46 (m, 9 H) 1.34-1.25 (m, 12 H).

25 **Adım 3. tert- Bütül 4-(3- amino-pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

2 L'lik yuvarlak tabanlı bir şişe tert -bütül 2-floro-4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il) benzoat (54 g, 151 mmol), 2-amino- 3-kloro pirazin (19.54 g, 151 mmol), 2 N sodyum karbonat (158 mL, 317 mmol) ve DME (600 mL) ile dolduruldu. Reaksiyon karışımının gazı, 10 dakika boyunca azot kullanılarak giderildi, daha sonra PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.16 g, 7.54 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 100 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta 4 saat süresince tutuldu. Soğutulduktan sonra, reaksiyon karışımı suya (400 mL) döküldü ve EtOAc (3 x 200 mL) ile ekstrakte edildi. Birleşik

organikler tuzlu su (3 x 200 mL) ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, bir katı halinde tert- bütül 4-(3- amino-pirazin- 2-il)- 2- florobenzoat (37,7 g, % 86) vererek silika jel (50 dakika boyunca heptan içinde % 0 ila 70 EtOAc) üzerinde flaş kromatografi kullanılarak saflaştırıldı. LCMS (m / z): 290 (MH<sup>+</sup>), 0.80 dk; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.98 (d, 1 H) 7.91 -7.81 (m, 2 H) 7.65 -7.46 (m, 2 H) 6.35 (br. s., 2 H) 1.54 (s, 9 H).

#### **Adım 4. tert- Bütül 4-(3- amino- 6- bromo pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

Asetonitril (800 mL) içindeki karıştırılmış bir tert- bütül 4-(3- amino-pirazin- 2-il)- 2- florobenzoat (37.7 g, 130 mmol) çözeltilisine 0 °C'de N- bromosüksinimit (23.19 g, 130 mmol) bir kısım halinde ilave edildi. Reaksiyon, 2 saat boyunca 0 °C'de karıştırıldı, daha sonra doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltilisi (200 mL) ile söndürüldü ve 0 °C'de 30 dakika karıştırıldı. Karışım su (300 mL) ile seyreltildi ve EtOAc (3 x 250 mL) ile ekstrakte edildi. Birleşik organikler, su (200 mL) ve tuzlu su (2 x 200 mL) ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham malzeme, bir katı halinde tert- bütül 4-(3- amino-6-bromo pirazin- 2-il)- 2- florobenzoat (30,9 g, % 86) vererek silika jel (40 dakika boyunca heptan içinde % 0 ila 40 EtOAc) üzerinde flaş kromatografi kullanılarak saflaştırıldı. LCMS (m / z): 368 / 370 (MH<sup>+</sup>), 1.03 dk; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.14 (s, 1 H) 7.97 -7.74 (m, 1 H) 7.62-7.39 (m, 2 H) 6.64 (s, 2 H) 1.54 (s, 9 H).

#### **Adım 5. Tert- bütül 4-(3-amino-6-(1,4- dioksaspiro [4.5] dek- 7- en- 8- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat**

DME (115 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3- amino-6- bromo pirazin- 2-il)- 2- florobenzoat (5.17 g, 46.2 mmol) çözeltilisine, 4,4,5,5- tetrametil- 2-(1,4- dioksaspiro [4.5] dek-7- en- 8- il)- 1,3,2- dioksaborolan (15.36 g, 57.7 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (1.885 g, 2.309 mmol), ve daha sonra 2 M sulu solüsyon sodyum karbonat (19.57 g, 185 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca 100 °C'de ısıtıldı. LCMS, reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Reaksiyon soğutuldu. Karışıma 1000 mL EtOAc ve 300 mL su ilave edildi. Elde edilen karışım 30 dakika boyunca karıştırıldı ve organik katman ayrıldı. Sulu katman EtOAc (3 x 200 mL) ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi, su ile üç kez ve tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, açık sarı bir katı olarak tert- bütül 4-(3-amino-6-(1,4- dioksaspiro [4.5] dek- 7- en- 8- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat

(19.5 g, 45.6 mmol, % 99) sağlamak üzere eter ile toz haline getirildi. LCMS (m / z): 428.1 (MH<sup>+</sup>), 1.02 dk.

**Adım 6. Tert- bütül 4-(3-amino-6-(1,4- dioksaspiro [4.5] dekan- 8- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat**

5 DCM (100 mL) ve MeOH (100 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3-amino-6-(1,4- dioksaspiro [4.5] dek- 7- en- 8- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (11 g, 25.7 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında Pd / C (5 g, 25.7 mmol) (% 10 karbon, ıslak) ilave edildi. Elde edilen karışım vakumlandı ve daha sonra hidrojen ile yeniden dolduruldu. Proses üç kez tekrarlandı. Daha sonra reaksiyon 6 saat boyunca H<sub>2</sub> atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. Katalizör Celite®'den süzüldü ve DCM ile yıkandı. Filtrat konsantre edildi ve kalıntı DCM'de (60 mL) çözüldü, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, açık sarı bir katı olarak Tert- bütül 4-(3-amino-6-(1,4- dioksaspiro [4.5] dekan- 8- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (8.18 g, 19.04 mmol, % 74) sağlamak üzere % 0-100 EtOAc/ heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 430.2  
10 (MH<sup>+</sup>), 0.99 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.98-7.82 (m, 2 H), 7.71-7.49 (m, 2 H), 6.13 (s, 2 H), 3.85 (s, 4 H), 3.30 (s, 1 H), 2.77-2.55 (m, 1 H), 2.48 (dt, J = 3.62, 1.91 Hz, 2 H), 1.88-1.65 (m, 6 H), 1.63-1.46 (m, 10 H).

**Adım 7. tert- Bütül 4-(3- amino- 6-(4-oksosikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

Tert- bütül 4-(3-amino- 6-(1,4-dioksaspiro [4.5] dekan- 8-il) pirazin-2-il)-2-florobenzoat'a  
20 (14.34 g, 33.4 mmol) asetonitril (250 mL), su (160 mL) ve daha sonra 3 M sulu çözelti HCl (55.6 mL, 167 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca 25 °C'de karıştırıldı, bu LCMS ile izlendi. Karışım, karıştırma altında pH 9' kadar 2 M NaOH sulu solüsyonu ile bazlaştırıldı. Açık sarı katı çöktüldü. Asetonitril, oda sıcaklığında indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Katı filtrelendi ve su (2 x 30 mL) ile yıkandı ve  
25 yüksek vakum altında, açık sarı bir katı olarak tert- bütül 4-(3- amino- 6-(4-oksosikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat (12 g, 31.1 mmol, % 93) vermesi için gece boyunca kurutuldu. LCMS (m / z): 386.1 (MH<sup>+</sup>), 0.89 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d<sub>3</sub>) δ ppm 8.05-7.89 (m, 2 H) 7.73-7.51 (m, 2 H), 5.14 (br. s., 2 H), 3.30-3.08 (m, 1 H), 2.64-2.48 (m, 2 H), 2.40 (br. s., 2 H), 2.30-2.17 (m, 2 H), 2.12-1.99  
30 (m, 2 H), 1.96 (dt, J = 4.99, 2.40 Hz, 4 H), 1.61 (s, 9 H).

**Adım 8. Tert- bütül 4-(3- amino- 6-(4-hidroksikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

Metanol (125 mL) ve THF (125 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3- amino- 6-(4-oksosikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat (9 g, 23.35 mmol) çözültüsü -78 °C'ye kadar soğutuldu ve ardından, NaBH<sub>4</sub> (2.297 g, 60.7 mmol) kısımlar halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı, daha sonra 40 dakika boyunca -78 °C'de karıştırıldı ve LCMS, reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Bazı aşırı indirgeme ürünleri gözlemlendi. Trans'ın cis'e oranı yaklaşık 8: 1 idi. 100 mL doymuş NH<sub>4</sub>Cl -78 °C'de yavaş yavaş ilave edildi ve daha sonra karışım, oda sıcaklığına kadar yavaş yavaş ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldü ve EtOAc (2 X 200 mL) ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi, konsantre edildi ve tert- bütül 4-(3- amino- 6-(4-hidroksikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat (8.9 g, 22.97 mmol, % 98) sağlamak üzere yüksek vakum altında kurutuldu, bu sonraki adımda daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. LCMS (m / z): 388,2 (MH<sup>+</sup>), 0.86 dk.

**Adım 9 &10. 4-(3- amino- 6-((1r,4r)-4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit**

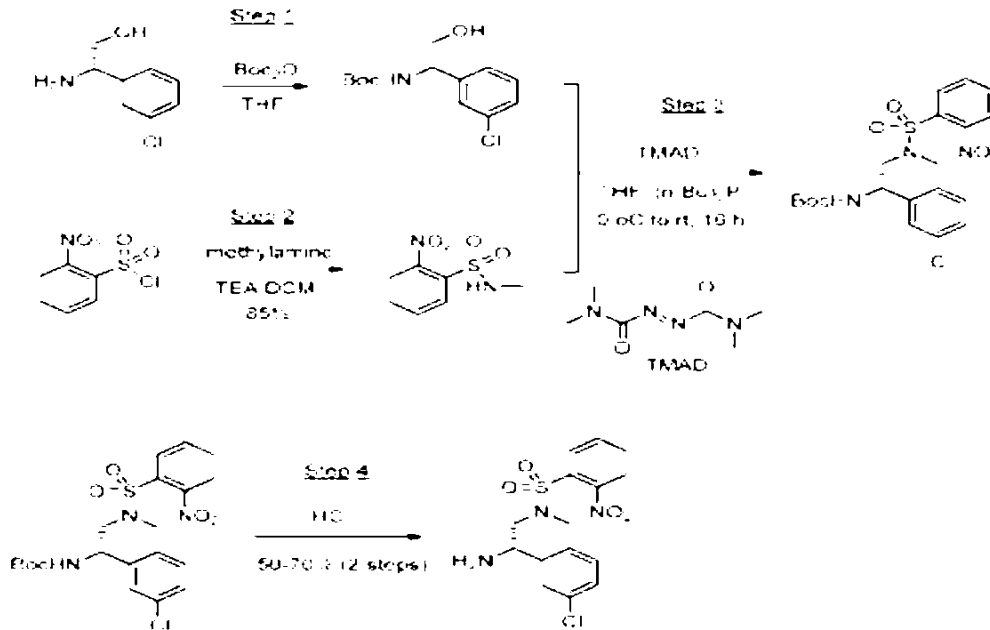
Tert- bütül 4-(3-amino-6-(4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-2-florobenzoat (8.8 g, 22.71 mmol) THF (100 mL) içinde çözüldü ve daha sonra TBDMSCl (8.22 g, 54.5 mmol) ve imidazol (5.57 g, 82 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 3 saat ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı EtOAc (150 mL) ile seyreltildi ve su ve tuzlu su ile üç kere yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi , ve konsantre edildi. Ham materyal, tert- bütül 4-(3- amino- 6-((1s,4s)-4-((tert- bütildimetilsilil) oksi) sikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat (7.7 g, 15.35 mmol, % 67.6) vermek üzere % 0-100 aseton/DCM (DCM içinde % 10 aseton / DCM, % 10 ila 50, 40 dakika süresince, 320 g silika jel kolonu) ile elüte edilerek flaş kromatografisiyle saflaştırıldı. LCMS (m / z): 502.3 (MH<sup>+</sup>), 0.96 dk. Dioksan içindeki 4 N HCl içinde tert- bütül 4-(3-amino-6-((1s, 4s)-4 -((tert) bütildimetilsilil) oksi) sikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoat (7.789 g, 15.52 mmol) çözültüsü oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı konsantre edildi. Açık sarı bir kalıntıya 50 mL Et<sub>2</sub>O ilave edildi, 15 dakika sese tabi tutuldu, filtrelendi, 15 mL Et<sub>2</sub>O ile iki kez yıkandı ve açık sarı bir katı olarak 4-(3- amino- 6-((1r,4r)-4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit (11, 6.0 g, 15.99 mmol, % 100 verim) sağlayacak şekilde vakum emişi altında kurutuldu. LCMS (m / z): 332.0 (MH<sup>+</sup>, asit), 0.48 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.06-7.79 (m, 2 H). 7.69-7.50 (m, 2 H), 3.63 -3.30 (m, 3 H) 2.62-2.50 (m, 1 H), 1.97 -1.71 (m, 4 H), 1.34-1.11 (m, 2 H), 1.63-1.42 (m, 2 H).

**Adım 11. 4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

DMF (16.80 mL) içindeki 4-(3- amino- 6-((1r,4r)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoik asit (670 mg, 2.022 mmol), aza-HOBt (413 mg, 3.03 mmol), EDC (581 mg, 3.03 mmol), DIEA (1.059 mL, 6.07 mmol) ve (S)- 2- amino-2-(3-bromo- 5-florofenil) etanol hidroklorüre (547 mg, 2.022 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. LCMS ürünü gösterdi. Reaksiyon karışımı EtOAc ile seyreltildi, doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Kalıntı, 4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid (920 mg, 1.66 mmol, % 82) sağlayacak şekilde % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH içerir) / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisiyle saflaştırıldı. LCMS (m / z): 547/549 (MH<sup>+</sup>), 0.72 dk; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.74 (dd, J = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.09 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 2.4, 5.8 Hz, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.55 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 1.98-1.76 (m, 4H), 1.55 (dd, J = 2.8, 12.6 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 13.6 Hz, 2H).

**(S)-N-(2-amino-2-(3-klorofenil) etil)-N-metil-2- nitrobenzensülfonamid sentezi**

Şema 65





**Adım 1. (S)-tert-bütil (1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) karbamat**

THF (64.1 mL) içindeki bir (s)- 2- amino- 2-(3- klorofenil) etanol (4 g, 19.22 mmol) karışımına, NaHCO<sub>3</sub> (1.776 g, 21.15 mmol), ardından Boc<sub>2</sub>O (4.91 mL, 21.15 mmol) ve DMAP (0.235 g, 1.922 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı, sonra oda sıcaklığında 5 gece boyunca karıştırıldı. LCMS, reaksiyonun tamamlanmadığını gösterdi. TEA (5.36 mL, 38.4 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Su ilave edildi ve reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham materyal, (S)-tert-bütil (1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) karbamat (4.0 g, 14.72 mmol, % 77) verecek şekilde % 0-100 EtOAc / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 216.1 (MH<sup>+</sup>-56), 0.75 dk.

**Adım 2. N- metil- 2- nitrobenzensülfonamid**

DCM (60.2 mL) içindeki bir 2-nitrobenzen-1-sülfonil klorür (4 g, 18.05 mmol) çözeltisi, bir buzlu su banyosu ile 0 °C'ye kadar soğutuldu. TEA (7.55 mL, 54.1 mmol) ve tetrahidrofuran (13.54 mL, 27.1 mmol) içindeki 2 M metilamin ilave edildi. Sonuçta elde edilen çözelti, oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DCM ile seyreltildi, doymuş NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 mL), tuzlu su (100 mL) ile yıkandı ve magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözelti, indirgenmiş basınç altında konsantre edilmeden önce filtre edildi ve N- metil- 2- nitrobenzensülfonamid (3.12 g, 14.44 mmol, % 80 verim) verecek şekilde eter içinde toz haline getirildi. LCMS (m / z): 217.1 (MH<sup>+</sup>), 0.53 dk.

**Adım 3. (S)- tert- bütil (1-(3- klorofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat**

THF (56.6 mL) içindeki N- metil- 2- nitrobenzensülfonamid (3.50 g, 16.19 mmol), (S)- tert- bütil (1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil) karbamat (4 g, 14.72 mmol) ve tribütilfosfin (3.87 g, 19.14 mmol) ilave edildi. Daha sonra THF (56.6 mL) içindeki (E)-di- tert- bütil diazen- 1,2- dikarboksilat (3.29 g, 19.14 mmol) 0 °C'de yavaşça eklendi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. LCMS, biraz başlangıç malzemesi kaldığını gösterdi. Reaksiyon karışımı EtOAc ile seyreltildi, doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün (S)- tert- bütil (1-(3-klorofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat

(7 g, 14.9 mmol, % 100) verecek şekilde % 0-100 EtOAc/heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisiyle arındı. LCMS (m / z): 370.1 (MH<sup>+</sup>-100), 1.05 dk.

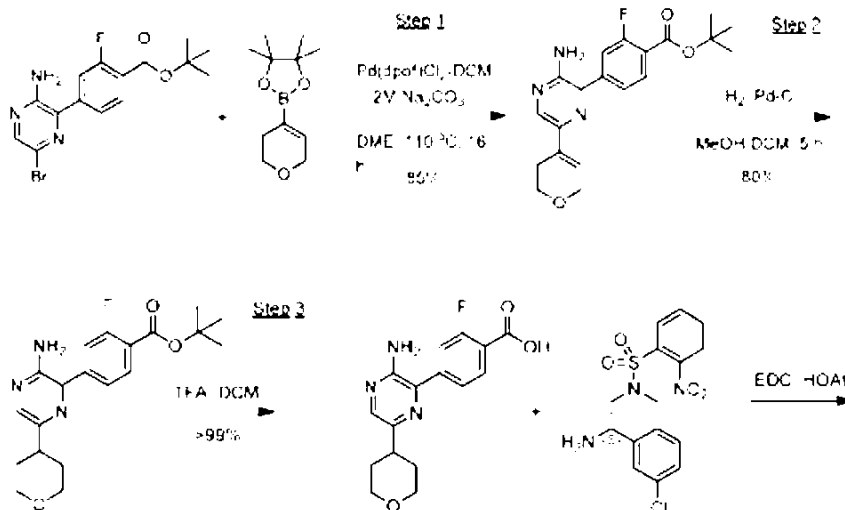
#### **Adım 4. (S)-N-(2-amino-2-(3-klorofenil) etil)-N-metil-2- nitrobenzensülfonamid**

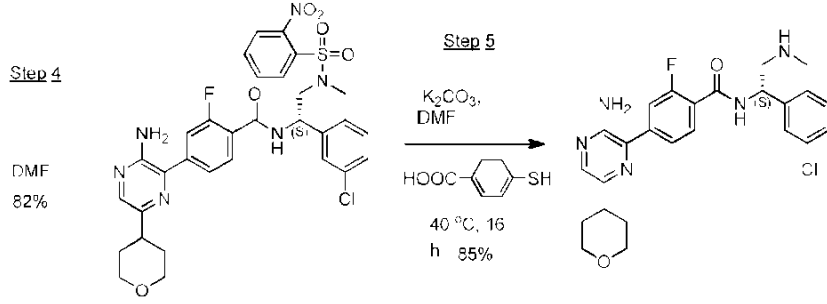
DCM (149 mL) içindeki (S)- tert- bütül (1-(3- klorofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat (7 g, 14.9 mmol) HCl'ye (dioksan içinde 4 M) (14.90 mL, 59.6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. LCMS reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Beyaz çökelti filtre edildi ve bir HCl tuzu olarak 2.8 g (S)-N-(2-amino-2-(3-klorofenil) etil)-N- metil-2- nitrobenzensülfonamid verecek şekilde DCM ile iyice yıkandı. Kalıntı kuruyana kadar buharlaştırıldı ve DCM (20 mL) içerisinde 30 dakika karıştırıldı. Katı süzüldü ve DCM ile iyice yıkandı ve % 95 saflığa sahip, % 52.9 toplam verim sağlayan 400 mg (S)-N-(2-amino-2-(3-klorofenil) etil)-N-metil-2- nitrobenzensülfonamid elde edildi. LCMS (m / z): 370.1 (MH<sup>+</sup>-100), 0.67 dk; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.09-7.99 (m, 1H), 7.92-7.77 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.53-7.35 (m, 3H), 4.74-4.62 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 9.0, 14.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 5.4, 14.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H).

#### **Örnek 176**

#### **(S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2-(metilamino) etil)-2- florobenzamid sentezi**

#### **Şema 66**





**Adım 1. Tert- bütül 4-(3-amino-6-(3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat**

DME (127 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3-amino- 6-bromo pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat (21 g, 57.0 mmol) çözeltilisine,  $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$  eklentisi (2.329 g, 2.85 mmol), 2-(sikloheks-1- en-1- il)- 4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan (13.18 g, 62.7 mmol) ve 2 M  $Na_2CO_3$  sulu çözeltilisi (63.4 mL) ilave edildi. Reaksiyon 16 dakika 110 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımına, 200 mL etil asetat ilave edildi, su (2 x 100 mL), tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Kalıntı, tert- bütül 4-(3- amino- 6-(3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (18 g, 48.5 mmol, % 85) sağlamak üzere % 0-100 EtOAc/ DCM ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 372.3 (MH<sup>+</sup>), 0.95 dk.

**Adım 2. Tert- bütül 4-(3-amino-6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat**

MeOH (800 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3- amino- 6-(3,6- dihidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (15 g, 40.4 mmol) süspansiyonuna, bu süspansiyon homojen bir çözelti haline gelene kadar DCM (100 mL) eklendi. 15 dakika boyunca  $N_2$  akışı ile gazı alındıktan sonra reaksiyon karışımına Pd/C (10 g, 9.40 mmol) ilave edildi. Bu karışıma, hidrojen balonu üç kez hidrojen gazıyla yıkandıktan sonra donatıldı. Reaksiyon karışımı 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite® pedinden süzöldükten sonra, uçucu maddeler vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı, MeOH (200 mL) içinde ısıtılarak ve oda sıcaklığına soğutularak ve gece boyunca bekletilerek çözüldü. Kahverengi çökelti filtrelendi, 4.5 g tert- bütül 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat elde edildi. Filtrat konsantre edildi ve ısıtılarak EtOH (200 mL) içerisinde çözüldü. İkinci kahverengi çökelti 3.9 g tert- bütül 4-(3-amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4-il) pirazin-2-il)-2-florobenzoat (% 55.7 kombine verim) elde edilecek şekilde filtrelendi. LCMS (m / z): 374.7 (MH<sup>+</sup>), 0.90 dk.

**Adım 3. 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit**

DCM (60.3 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3-amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4-il) pirazin- 2-il)-2-florobenzoat (4.5 g, 12.05 mmol) çözeltisine TFA (60.3 mL) ilave edildi.

- 5 Reaksiyon karışımı 2 saat karıştırıldı. Toluen (30 mL) ile seyreltikten sonra, uçucu maddeler, bir TFA tuzu olarak 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoik asit (5.2 g, 12.06 mmol, % 100) elde etmek için vakumda iki kez uzaklaştırıldı. Ham ürün başkaca saflaştırılmadan sonraki adımda kullanıldı. LCMS (m / z): 318.5 (MH <sup>+</sup>), 0.55 dk.

10 **Adım 4. (S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2-(N-metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil)-2- florobenzamid**

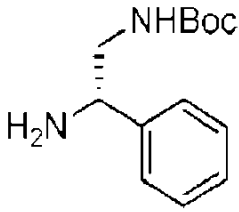
DMF (16.28 mL) içindeki bir 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran- 4-il) pirazin-2-il)-2- florobenzoik asit (1.55 g, 4.88 mmol) çözeltisine, HOAt (0.997 g, 7.33 mmol), EDC (1.498 g, 7.82 mmol), DIEA (2.61 ml, 14.65 mmol) ve (S)-N-(2-amino-2-(3-klorofenil) etil)-N- metil-2- nitrobenzensülfonamid (2.084 g, 5.13 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve LCMS, reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Reaksiyon karışımı EtOAc ile seyreltildi ve organik, doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham materyal, (S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2- il)- N-(1- 20 (3- klorofenil)- 2-(N-metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil)-2- florobenzamid (2.68 g, 4.01 mmol, % 82) sağlayacak şekilde % 50 DCM/EtOAc (% 10 metanol) ile elüte edilerek flaş kromatografisiyle arındırıldı. LCMS: 669.1 (MH <sup>+</sup>), 0.95 dk.

**Adım 5. (S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2-(metilamino) etil)-2- florobenzamid**

- 25 DMF (20 mL) içindeki bir (S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) pirazin-2- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2-(N-metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil)-2- florobenzamid (2.68 g, 4.01 mmol) çözeltisine 4- merkaptobenzoik asit (1.235 g, 8.01 mmol) ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.214 g, 16.02 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 40 °C'de 12 saat boyunca azot altında ısıtıldı. Su (50 mL) eklendi ve karışım homojen hale getirildi. Reaksiyon, oda 30 sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı ve daha sonra yavaşça su (150 mL) ilave edildi. Açık sarı katı çöktüldü. Karışım 30 dakika daha karıştırıldı ve süspansiyon filtrelendi. Katı, suyla, ardından heptan ile iyice yıkandı ve 1 saat boyunca hava ile kurutuldu. Katı su

5 içinde süspansiyon edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı ve daha sonra süzüldü. Katıya EtOAc eklendi ve yaklaşık 20 mL EtOAc bırakılana kadar fazla etil asetatın ayrılması için döner buharlaştırıcı üzerinde yavaşça döndürüldü, beyaz katı filtrelendi ve asetonitril ve su içinde yeniden çözündü, liyofilize edildi. Çözelti, (S)-4-(3-amino-6-  
 10 (tetrahidro-2H-piran-4-il) pirazin-2-il)-N-(1-(3-klorofenil)) 2-(metilamino) etil)-2-florobenzamid (1.31 g, 2.69 mmol, % 67.2) verecek şekilde liyofilizatör üzerinde kurutuldu. LCMS (m / z): 484.3 (MH<sup>+</sup>), 0.66 dk; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.32 (dt, J = 1.9, 4.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.5, 11.0 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 1.9, 11.8 Hz, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.89-1.88 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 4H).

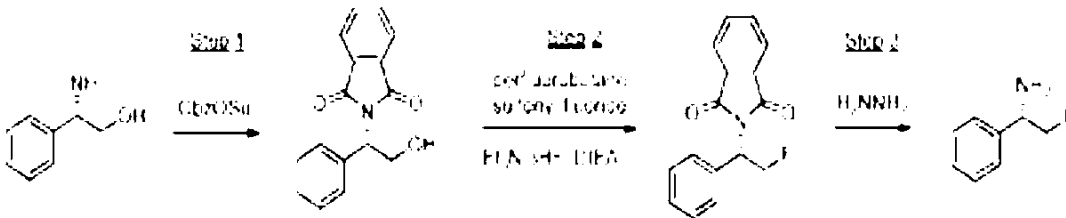
### **(S)-tert- bütül2- amino- 2- feniletikarbamat sentezi**



15 Şema 9 takip edilerek, (R)-2- amino-1- feniletanol kullanılarak , (S)-tert-bütül 2-amino-2- feniletikarbamat % 47 verimle elde edildi. LCMS (m / z): 237.5 (MH<sup>+</sup>), 0.54 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz ,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.32 (m, 5 H), 4.81 (br. s., 1 H), 4.11-4.00 (m, 1 H), 3.44-3.28 (m, 1 H), 3.28-3.13 (m, 1 H), 1.49-1.35 (m, 9 H).

### **(S)-2- floro-1- feniletanamin sentezi**

20 Şema 67



### **Adım 1. (S)-2-(2-hidroksi-1-feniletil) izoindolin-1,3- dion**

Su (26.5 mL) içinde bulunan bir (S)-2- amino- 2- feniletanol (3 g, 21.87 mmol) ve asetonitril (46.4 mL) çözeltisine 2,5- dioksopirrolidin- 1- il metil ftalat (5.76 g, 20.78  
 25 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı.

Asetonitril vakumda çıkarıldıktan sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve (S)-2-(2-hidroksi-1-feniletıl) izoindolin-1,3- dion (2.2 g, % 40) elde edilecek şekilde vakum altında konsantre edildi. LCMS (m / z): 268 (MH<sup>+</sup>), 0.79 dk.

5 **Adım 2. (S)-2-(2-floro- 1-feniletıl) izoindolin-1,3- dion**

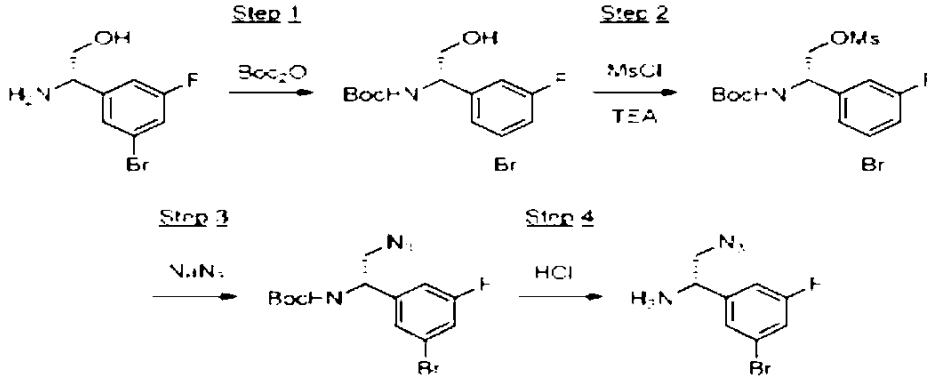
PhCF<sub>3</sub> (18.71 mL) içindeki bir (S)-2-(2-hidroksi-1-feniletıl) izoindolin-1,3- dion (1.5 g, 5.61 mmol) çözeltisine, trietilamin trihidroflorür (5.48 mL, 33.7 mmol), perflorobütansülfonil florür (1.019 mL, 5.67 mmol), DIEA (14.70 mL, 84 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı, ardından daha fazla perflorobütansülfonil fluorür (1.019 mL, 5.67 mmol) ilave edildi. 5 saat sonra, reaksiyon karışımı, NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katmanlar, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, (S)-2-(2-floro-1-feniletıl) izoindolin-1,3- dion (% 30 verim) elde edilmek üzere flaş kromatografisi (heptan içinde % 0-10 EtOAc) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 270.1 (MH<sup>+</sup>), 0.96 dk.

15 **Adım 3. (S)-2- floro-1- feniletanamın**

MeOH (3.59 mL) içindeki bir (S)-2-(2-floro- 1-feniletıl) izoindolin-1,3- dion (290 mg, 1.077 mmol) çözeltisine hidrazin (0.507 mL, 16.15 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 80 °C'de karıştırıldı. Beyaz çökelti filtrelendi. Süzüntü, bir sonraki aşamada bir daha arıtılmadan kullanılan ham (S)-2- floro-1- feniletanamini verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m / z): 140.1 (MH<sup>+</sup>), 0.28 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43-7.34 (m, 4 H), 7.34-7.27 (m, 1 H), 4.57 (dd, J = 3.7, 8.8 Hz, 1 H), 4.49-4.38 (m, 1 H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1 H).

20 **(S)-2- azido- 1-(3- bromo- 5- florofenil) etanamın sentezi**

25 Şema 68



### **Adım 1. (S)-tert-bütül (1-(3- bromo- 5- florofenil)-2-hidroksietil) karbamat**

DCM (80 mL) içindeki bir (S)-2- amino- 2-(3-bromo- 5- florofenil) etanol (4.4 g, 16.26 mmol) çözeltisine, TEA (6.80 mL, 48.8 mmol), bunu takiben Boc anhidrit (5.32 g, 24.4 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile özütlendi. Organik katman, doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi konsantre edildi. Ham ürün, (S)-tert- bütül (1-(3- bromo- 5- florofenil)-2- hidroksietil) karbamat (4.8 g, % 88) verecek şekilde flaş kromatografisiyle (heptan içinde EtOAc gradyanı) arıtıldı. LCMS (m / z): 280 (MH<sup>+</sup>- <sup>t</sup>Bu), 0.79 dk.

### **Adım 2. (S)-2-((tert- bütoksikarbonil) amino)-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil metansülfonat**

0 °C'de susuz DCM (100 mL) içindeki karıştırılmış bir (S)-tert- bütül (1-(3-bromo- 5- florofenil)-2- hidroksietil) karbamat (4.8 g, 14.36 mmol) çözeltisine, trietilamin (4.00 mL, 28.7 mmol), ardından metansülfonil klorür (1.343 mL, 17.24 mmol) eklendi. Reaksiyon 1 saat 0 °C'de karıştırıldı, bu sırada LCMS reaksiyonun tamamlanmaya gittiğini gösterdi. Reaksiyon karışımı, doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (100 mL) içine döküldü. Bu karışım çalkalandı, katmanlar ayrıldı ve sulu tabaka DCM (2 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleşik organikler, NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (50 mL) ve tuzlu su (50 mL) ile yıkandı, kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), filtrelendi ve çok açık turuncu bir katı olarak (S)-2-((tert- bütoksikarbonil) amino)-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil metansülfonat (5.92 g, 14.36 mmol, % 100 verim) vererek konsantre edildi. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.75 (d, J = 8.83 Hz, 1 H), 7.43-7.55 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 9.46 Hz, 1 H), 4.86-5.00 (m, 1 H), 4.30 (dd, J = 10.09, 5.04 Hz, 1 H), 4.24 (t, J = 9.30 Hz, 1 H), 3.16-3.23 (m, 3 H), 1.36-1.44 (m, 9 H).

**Adım 3. (S)-tert-bütül (2-azido- 1-(3- bromo- 5- florofenil) etil) karbamat**

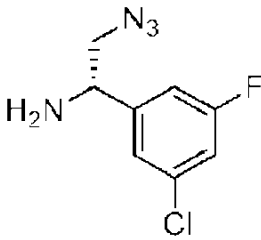
(S)-2-((tert- bütoksikarbonil) amino)-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil metansülfonat (5.92 g, 14.36 mmol), susuz DMF (60 mL) içinde çözüldü. Sodyum azid (2.80 g, 43.1 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 70 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta 2 saat süresince tutuldu.

- 5 Soğutulduktan sonra, reaksiyon karışımı suya (100 mL) döküldü ve EtOAc (3 x 80 mL) ile ekstrakte edildi. Birleşik organikler, su (50 mL) ve tuzlu su (3 x 50 mL) ile yıkandı, kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), filtrelendi ve konsantre edildi. Flaş kromatografisi (AnaLogix, 80 g kolonu, DCM içinde yüklendi, 30 dakika boyunca heptan içinde % 0 ila % 40 EtOAc), (S)-tert-bütül (2-azido- 1-(3- bromo- 5- florofenil) etil) karbamat (4.29 g, 11.94 mmol, % 83 verim) verdi. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.73 (d, J = 8.83 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 4.26 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 9.77 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 3.47 (d, J = 7.88 Hz, 2 H), 1.44-1.38 (m, 9 H), 1.36 (br. s., 1 H).

**Adım 4. (S)-2- azido- 1-(3- bromo- 5- florofenil) etanamin**

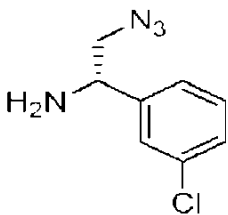
- Dioksan (40 mL) içindeki karıştırılmış bir (S)-tert-bütül (2-azido- 1-(3-bromo-5-florofenil) etil) karbamat (3.15 g, 8.77 mmol) çözeltisine, hidroklorik asit (10.96 mL, 43.8 mmol) (dioksan içinde 4N çözelti) ilave edildi. Reaksiyon 40 °C'ye ısıtıldı ve 2 saat bu sıcaklıkta tutuldu. Soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı kuruyana kadar buharlaştırıldı ve beyaz bir katı olarak (S)-2- azido- 1-(3- bromo- 5- florofenil) etanamin hidroklorür (2.59 g, 8.76 mmol, % 100 verim) verdi.

20 **(S)-2- azido- 1-(3- kloro- 5- florofenil) etanamin sentezi**



Şema 68 takip edilerek, (S)-2-amino-2-(3-kloro-5-florofenil) etanol kullanılarak, (S)-2-azido-1-(3-kloro-5-florofenil) etanamin elde edildi. LCMS (m / z): 215.1 (MH<sup>+</sup>), 0.48 dk.

**(S)-2- azido- 1-(3- klorofenil) etanamin sentezi**

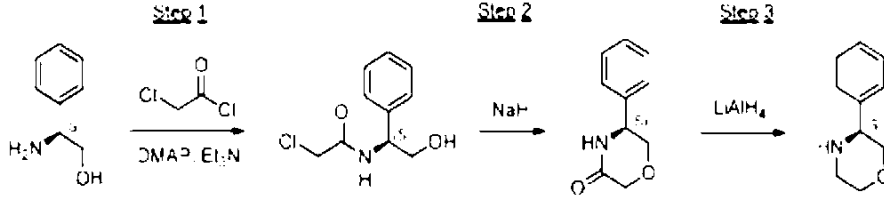




Şema 68 takip edilerek, (S)-2-amino-2-(3-klorofenil) etanol kullanılarak, (S)-2-azido-1-(3-kloro-5-florofenil) etanamin elde edildi. LCMS (m / z): 197 (MH<sup>+</sup>), 0.5 dk.

### **(S)-3-fenilmorfolin sentezi**

Şema 69



5

### **Adım 1. (S)-2-kloro- N-(2-hidroksi-1-feniletıl) asetamid**

0 °C'de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) içindeki bir (S)- 2- amino- 2- feniletanol (0.852 g, 6.21 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.952 mL, 6.83 mmol), DMAP (76 mg, 0.621 mmol) çözeltilisine, 2-kloroasetil klorür (0519 mL, 6.52 mmol) ilave edildi ve elde edilen karışım 0 °C'de 15 dakika karıştırıldı.

10

Reaksiyon karışımı, sulu HCl (1 M, 20 mL), daha sonra doymuş NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) ile yıkandı, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), konsantre edildi, yüksek vakum altında daha fazla kurutuldu ve beyaz katı halinde (S)-2-kloro- N-(2-hidroksi-1-feniletıl) asetamid elde edildi. LCMS (m / z): 214 (MH<sup>+</sup>), 0.44 dk.

15

### **Adım 2. (S)-5- fenilmorfolin- 3- on**

0 °C'de susuz THF çözeltilisi içindeki bir (S)-2-kloro- N-(2-hidroksi-1-feniletıl) asetamid (600 mg, 2.8 mmol) çözeltilisine, NaH mineral yağ süspansiyonu (247 mg, 6.18 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyu oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, kuruyana kadar konsantre edildi ve kalıntı , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ tuzlu su /H<sub>2</sub>O (20mL/18mL/2mL) arasında bölüştürüldü. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> katmanı susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün (S)-5-fenilmorfolin- 3-on, beyaz bir katı olarak elde edildi (498 mg, % 97). Ham ürün başkaca saflaştırılmadan sonraki adımda doğrudan kullanıldı. LCMS (m / z): 178.2 (MH<sup>+</sup>), 0.47 dk.

20

25

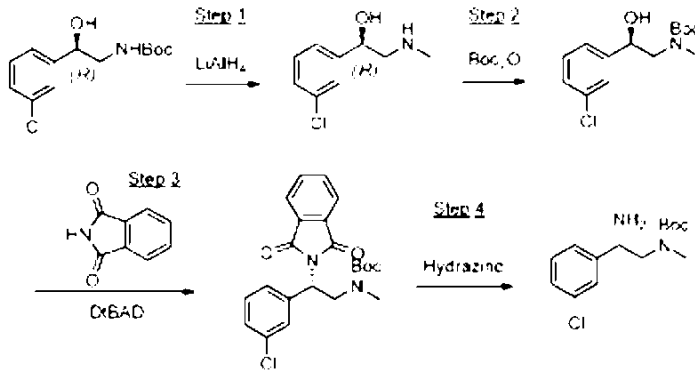
### **Adım 3. (S)-3-fenilmorfolin**

Bir LiAlH<sub>4</sub>/THF bulamacına (0.47g/2 mL), THF çözeltilisi (481 mg in 6mL) içindeki (S)- 5- fenilmorfolin- 3-on oda sıcaklığında 5 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Elde

edilen karışım 1 saat süre ile daha sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı, ardından 72 °C ya ğ banyosu ile gece boyunca ısıtıldı, daha sonra 0 °C 'ye soğutuldu, H<sub>2</sub>O (0.47 mL), 3M sulu çözeltisi NaOH (0.47 mL) ve H<sub>2</sub>O'nun (1.4 mL) sıralı ilavesi ile söndürüldü ve söndürülmüş kalıntı Et<sub>2</sub>O (30 mL) ile seyreltildi, 10 dakika süresince karıştırıldı ve eterli çözelti filtreleme yoluyla ayrıldı. Filtrat konsantre edildi, ayrıca vakumda kurutuldu ve renksiz katı olarak (S)-3-fenilmorfolin (424 mg, % 96 verim) elde edildi. LCMS (m / z): 164.2 (MH<sup>+</sup>), 0.33 dk.

### **(S)-tert-bütül (2-amino-2-(3-klorofenil) etil) (metil) karbamat sentezi**

Şema 70



10

#### **Adım 1. (R)-1-(3- klorofenil)-2-(metilamino) etanol**

Şema 9'da hazırlanan (R)- tert- bütül (2-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil) karbamat (2.48g, 9.13 mmol), THF (30.4 mL) içinde çözüldü ve LiAlH<sub>4</sub> (1.039 g, 27.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat boyunca geri akışta ısıtıldı ve soğutuldu. Su (1.06 mL), ardından sulu NaOH (% 15, 3 mL) ve su (1.06 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Katıl çökelti Celite®'den süzüldü ve EtOAc ile iyice durulandı. Filtrat, konsantre edildi. Ham ürün, (R)-1-(3- klorofenil)-2-(metilamino) etanol, sonraki adım reaksiyonunda daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. LCMS (m / z): 186.1 (MH<sup>+</sup>), 0.43 dk.

#### **Adım 2. (R)-tert-bütül (2-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) (metil) karbamat**

(R)- 1-(3-klorofenil)- 2-(metilamino) etanol (1.75 g, 9.43 mmol) THF (31.4 mL) içinde çözüldü ve ardından, Boc anhidrit (2.298 mL, 9.90 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. LCMS reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Reaksiyon karışımı konsantre edildi ve ((R)-tert-bütül (2-(3-

20

klorofenil)-2-hidroksietil) (metil) karbamat (2.0 g, 7.00 mmol, % 74.3) verecek şekilde flaş kromatografisiyle arıtıldı. LCMS (m / z): 212.1 (MH<sup>+</sup>-56), 0.94 dk.

**Adım 3. (S)-tert-bütül (2-(3-klorofenil)-2-(1,3-dioiksoizindolin-2-il) etil) (metil) karbamat**

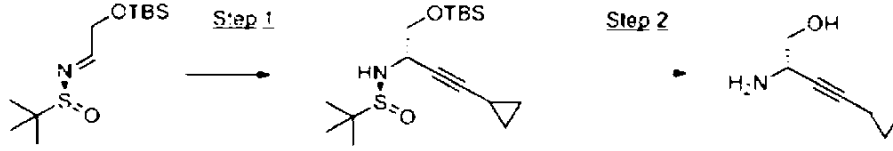
5 THF (23,33 mL) içindeki bir (R)-tert-bütül (2-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) (metil) karbamat (2.0 g, 7.00 mmol) çözeltisine ftalimit (1.339 g, 9.10 mmol) ve PPh<sub>3</sub> (3 mmol PPh<sub>3</sub>/1 g reçine, 2.34 g, 7.02 mmol) ilave edildi. Ardından, THF içindeki DTBAD (1.660 g, 7.21 mmol) oda sıcaklığında yavaş yavaş reaksiyon karışımına eklendi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite®  
10 üzerinden filtre edildi ve EtOAc ile yıkandı. Süzüntü konsantre edildi, EtOAc içinde yeniden çözündürüldü, doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, su ve tuzlu suyla yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, (S)-tert-bütül (2-(3-klorofenil)-2-(1,3- dioksoizindolin- 2-il) etil) (metil) karbamat (1.96 g, 4.72 mmol, % 67.5) sağlayacak şekilde flaş kromatografisiyle arıtıldı. LCMS (m / z): 315.1 (MH<sup>+</sup>-100),  
15 1.19 dk.

**Adım 4. (S)-tert-bütül (2-amino-2-(3-klorofenil) etil) (metil) karbamat**

Etanol (15.75 mL) içindeki bir (S)-tert-bütül (2-(3-klorofenil)-2-(1,3-dioiksoizindolin-2-il) etil) (metil) karbamat (1.96 g, 4.72 mmol) çözeltisine hidrazin hidrat (2.296 mL, 47,2 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca 60 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı  
20 Celite pedi vasıtası ile filtrelendi ve filtrat, konsantre edildi. Kalıntı, etanol içinde yeniden çözüldü ve ekstra beyaz katıyı uzaklaştırmak için Celite® pedinden süzüldü. NMR, ham materyalde safsızlık olduğunu gösterdi. Ham ürün, bir silika tamponu ile filtre edildi, DCM / EtOAc (2: 1 oranı) ile yıkandı ve (S)-tert-bütül (2-amino-2-(3-klorofenil) etil) (metil) karbamat (1.2 g, % 89 verim) sağlamak üzere DCM / EtOAc (%  
25 20 metanol, metanol içinde % 0.5 NH<sub>3</sub>) (1:1 oran) ile flaşlandı. LCMS (m / z): 285.1 (MH<sup>+</sup>), 0.65 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.37 (s, 1H) 7.26 (3H), 4.20 (br. s., 1H), 2.85- 2.77 (m, 3H), 1.51-1.38 (m, 9H).

**(S)-2- amino- 4-siklopropilbüt- 3- in-1- ol sentezi**

Şema 71



**Adım 1. (S)-N-((S)-1-((tert- bütildimetilsilil) oksil)- 4- siklopropilbüt- 3-in- 2-il)- 2- metil propan- 2- sülfonamid**

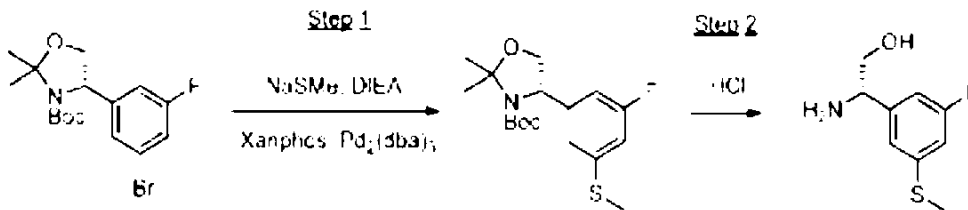
Et<sub>2</sub>O (0.360 mL, 1.081 mmol) içindeki 3.0 M etil magnezyum bromür, THF (4 mL) içindeki etinilsiklopropanın bir çözeltisine (71.5 mg, 1.081 mmol) ilave edildi. Çözelti, 1 saat boyunca 50 °C'ye ısıtıldı, daha sonra elde edilen Grignard, bir -78 °C'lik (S, E)-N-(2 -((tert- bütildimetilsilil) oksil) etiliden)-2- metilpropan-2-sülfonamid (100 mg, 0.360 mmol) çözeltisine eklendi ve reaksiyonun oda sıcaklığına ısınmasına izin verildi. 3 saat sonra reaksiyon, doymuş sulu NH<sub>4</sub>Cl ile söndürüldü. Katmanlar ayrıldı ve organikler, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve doğrudan kullanılan (S)-N-((S)-1-((tert- bütildimetilsilil) oksil)- 4- siklopropilbüt- 3-in- 2-il)- 2- metil propan- 2- sülfonamid elde etmek için konsantre edildi. LCMS (m / z): 344,1 (MH<sup>+</sup>), 1.23 dk.

**Adım 2. (S)-2- amino- 4-siklopropilbüt- 3- in-1- ol**

Dioksan (0.873 mL, 3.49 mmol) içindeki 4.0 N HCl, MeOH (4 mL) içindeki, oda sıcaklığındaki bir (S)-N-((S)-1-((tert- bütildimetilsilil) oksil)- 4- siklopropilbüt- 3-in- 2-il)- 2- metil propan- 2- sülfonamid (120 mg, 0.349 mmol) çözeltisine eklendi. 30 dakika sonra, reaksiyon konsantre edildi, daha sonra HCl tuzu olarak (S)-2- amino- 4- siklopropilbüt- 3- in-1- ol verecek şekilde benzen ile azeotroplandı. LCMS (m / z): 126.2 (MH<sup>+</sup>), 0.50 dk.

**(S)-2-amino-2-(3-floro-5-(metiltiy) fenil) etanolün sentezi**

Şema 72



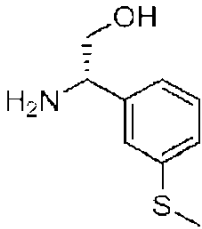
**Adım 1: (S)-tert- bütül 4-(3-floro-5-(metiltiyo) fenil)-2,2-dimetiloksazolidin- 3- karboksilat**

Toluen (2.6 mL) içindeki bir Ksantpos (13.91 mg, 0.024 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22.02 mg, 0.024 mmol), (S)-tert- bütül 4-(3-bromo- 5- florofenil)- 2,2- dimetiloksazolidin -3- karboksilat (300 mg, 0.802 mmol), DIEA (700 µl, 4.01 mmol) ve sodyum metanetiolat (112 mg, 1.603 mmol) çözeltisi mikrodalga ile 110 °C'de 18 dakika ısıtıldı. EtOAc eklendi ve doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı. Karışım filtrelendi, konsantre edildi ve bir yağ halinde (S)-tert- bütül 4-(3-floro-5-(metiltiyo) fenil)-2,2- dimetiloksazolidin- 3- karboksilat (278 mg, % 102) sağlamak üzere % 0-60 EtOAc/heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisiyle arıtıldı. LCMS (m / z): 286.1 (MH<sup>+</sup>-56), 1.14 dk.

**Adım 2: (S)-2-amino-2-(3-floro-5-(metiltiyo) fenil) etanol**

Dioksan (2.4 mL) içinde 4 M HCl içindeki (S)-tert- bütül 4-(3-floro-5-(metiltiyo) fenil)-2,2- dimetiloksazolidin- 3- karboksilat (278 mg, 0.814 mmol) gece boyunca 80 °C'ye ısıtıldı. Hala bir miktar başlangıç malzemesi vardı. Dioksan (2.035 mL, 8.14 mmol) içinde daha fazla 4 M HCl ilave edildi ve 80 °C'de 10 saat daha ısıtıldı. Çözücü indirgenmiş vakum altında uzaklaştırılarak (S)-2-amino-2-(3-floro-5-(metiltiyo) fenil) etanol (194 mg, 0.814 mmol, % 100) elde edildi. LCMS (m / z): 170.1 (MH<sup>+</sup>-56), 0.26 dk.

**(S)-2-amino-2-(3-(metiltiyo) fenil) etanol sentezi**

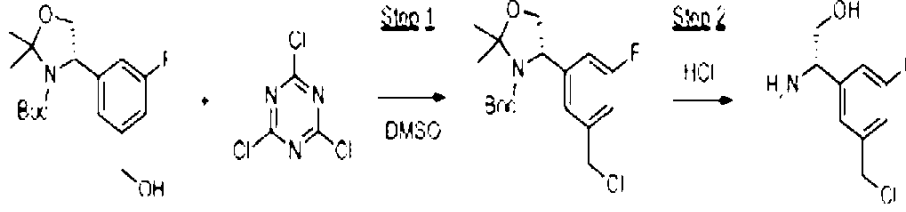


20

Şema 72'yi takiben, (S)- tert- bütül 4-(3-bromofenil)- 2,2- dimetiloksazolidin- 3- karboksilat kullanılarak (S)-2-amino-2-(3-(metiltiyo) fenil) etanol elde edildi. LCMS (m / z): 184 (MH<sup>+</sup>), 0.41 dk.

**(S)-2-amino-2-(3-(klorometil)-5- florofenil) etanol sentezi**

25 Şema 73



### **Adım 1. (S)-tert- bütül 4-(3-(klorometil)-5-(florofenil)-2,2-dimetiloksazolidin- 3-karboksilat**

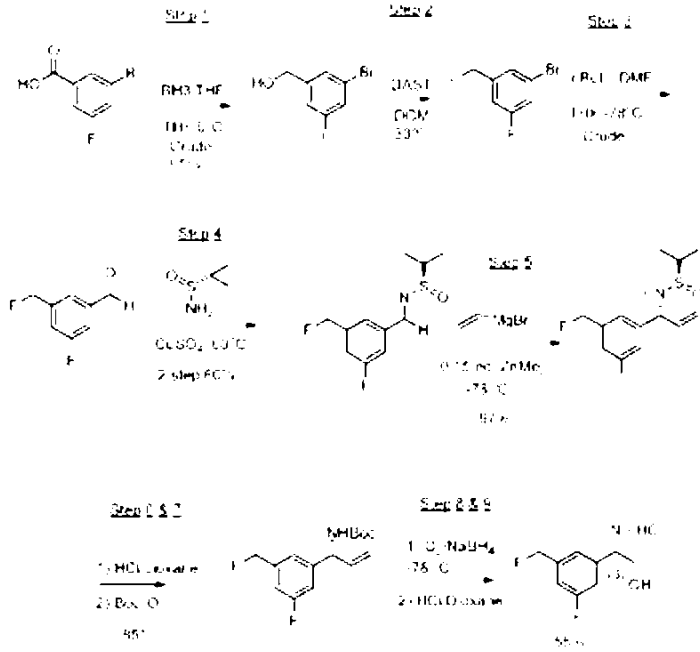
Susuz DMSO (2.028 mL) içindeki bir (S)- tert- bütül 4-(3- floro- 5-(hidroksimetil) fenil)-  
 5 2,2- dimetiloksazolidin- 3- karboksilat (330 mg, 1.014 mmol) çözeltisine, kısımlar halinde 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin (112 mg, 0.609 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Karışım EtOAc ile seyreltildi ve ayrıldı. Organik faz, H<sub>2</sub>O (5 × 30 mL) ile yıkanmış, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulmuş ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, (S)-tert- bütül 4-(3-(klorometil)-5-(florofenil)-2,2-  
 10 dimetiloksazolidin- 3- karboksilat (329 mg, % 94) sağlayacak şekilde % 0-100 EtOAc/heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 288.1 (MH<sup>+</sup>-56), 1.12 dk.

### **Adım 2: (S)-2-amino-2-(3-(klorometil)-5- florofenil) etanol**

Susuz DCM (1.357 mL) içindeki bir (S)-tert- bütül 4-(3-(klorometil)-5-(florofenil)-2,2-  
 15 dimetiloksazolidin- 3- karboksilat (140 mg, 0.407 mmol) çözeltisine, dioksan (1.018 mL, 4.07 mmol) içinde 4 N HCl kısım kısım ilave edildi. Karışım 80 °C'de gece boyu geri akıtıldı. Reaksiyon tamamlanmadı. Dioksan (1.018 mL, 4.07 mmol) içinde daha fazla 4N HCl ilave edildi ve 24 saat daha geri akıtıldı. Çözücü azaltılmış vakum altında, (S)-2-amino-2-(3-(klorometil)-5- florofenil) etanol (70 mg, % 84) sağlayacak şekilde  
 20 uzaklaştırıldı. LCMS (m / z): 204 (MH<sup>+</sup>), 0.41 dk.

### **(S)-2-amino-2-(3-floro-5-(florometil) fenil) etanolün sentezi**

Şema 74



### **Adım 1. (3- bromo- 5-florofenil) metanol**

0 °C'de THF (41.2 mL) içindeki bir 3- bromo- 5- flo robenzoik asit (4.51 g, 20.59 mmol) süspansiyona, 30 dakika boyunca damla damla BH<sub>3</sub>.THF (41.2 mL, 41.2 mmol) ilave edildi, reaksiyon karışımının oda sıcaklığına dönmesine müsaade edildi ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Metanol (40 mL) yavaşça ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. THF ve Metanol vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı, daha sonra EtOAc ile ekstrakte edildi ve doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile yıkandı. Organik kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 187.2 (MH<sup>+</sup>-18), 0.66 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.32 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.05 (tdd, J = 0.7, 1.5, 9.1 Hz, 1H), 4.70 (br. s., 2H), 1.78 (br. s., 1H).

### **Adım 2. 1- bromo- 3- floro- 5-(florometil) benzen**

0 °C'de DCM (39.0 mL) içindeki bir (3- bromo- 5- flo rofenil) metanol (4 g, 19.51 mmol) çözeltisine, DAST (3.35 mL, 25.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına kadar ısıtılmasına izin verildi ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> ilave edildi, ardından reaksiyon karışımı, DCM ile ekstrakte edildi. Organik kurutuldu ve konsantre edildi. Ham materyal, renksiz bir yağ olarak nihai ürünü verecek şekilde flaş kromatografisi (% 0-10 EtOAc/heptanlar) ile saflaştırıldı. LCMS (m/z): kütle yok (MH<sup>+</sup>), 0.86 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.30 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.29 (s, 1H).

**Adım 3. 3-Floro-5-(florometil) benzaldehid**

1- bromo- 3- floro- 5-(florometil) benzen (1.30 g, 6.28 mmol), THF (31.4 mL) içinde çözüldü, daha sonra -78 °C'ye soğutuldu, bütililyum (Heksanlar içinde 2.5M) (2.76mL, 6.91 mmol)-78 °C'de ilave edildi, reaksiyon karışımı daha sonra -78 °C'de 30 dakika boyunca karıştırıldı. -78 °C'de 1 saat karıştırıldıktan sonra DMF (0.972 mL, 12.56 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı HCl ile söndürüldü ve reaksiyon karışımı daha sonra EtOAc ile ekstrakte edildi, organik kurutuldu ve ham ürünü vermesi için konsantre edildi. Ham malzeme, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m/z): kütle yok (MH<sup>+</sup>), 0.60 dk.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.08-9.93 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.42 (s, 1H)

**Adım 4. (R,E)- N-(3- floro- 5-(florometil) benziliden)-2- metilpropan- 2- sülfamid**

DCE (19.0 mL) içindeki bir 3-Floro-5-(florometil) benzaldehid (890 mg, 5.70 mmol) ve (R)- 2- metilpropan- 2- sülfamid (760 mg, 6.27 mmol) çözeltisine, bakır (II) sülfat (susuz) (1.820 g, 11.40 mmol) ilave edildi, süspansiyon azot altında 60 °C'de gece boyunca bir yağ banyosunda karıştırıldı. Süspansiyon açık mavi renge dönüştü. Soğutuldu, reaksiyon karışımı bir Celite tamponu ile filtrelendi ve DCM ile durulandı, filtrat ham ürünü verecek şekilde konsantre edildi. Ham ürün, açık sarı renkli yağ halinde (R,E)- N-(3- floro- 5-(florometil) benziliden)-2- metilpropan- 2- sülfamid (900 mg, % 60.9 verim) elde etmek üzere flaş kromatografi (heptan içinde% 0-30 EtOAc) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 260.1 (MH<sup>+</sup>), 0.88 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 1.29-1.23 (m, 9H)

**Adım 5. (R)- N-((R)- 1-(3- floro- 5-(florometil) fenil) allil)- 2- metilpropan- 2- sülfamid**

Dimetil Çinko (Toluen içinde 2M) (0.434 mL, 0.868 mmol) ve vinilmagnezyum bromür (THF içinde 1M) (4.51 mL, 4.51 mmol), -78 °C'ye kadar soğutulmadan önce argon altında 20 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı, sonra kuru THF (11.57 mL) içindeki (R,E)- N-(3- floro- 5-(florometil) benziliden)-2- metilpropan- 2- sülfamid (0.900 g, 3.47 mmol) damla damla ilave edildi, iç sıcaklık -74 °C ila -72 °C arasında tutuldu, ilavenin ardından reaksiyon karışımı -78 °C'de 1 saat boyunca karıştırıldı, reaksiyon doymuş NH<sub>4</sub>Cl ile söndürüldü, THF vakum altında uzaklaştırıldı, daha sonra EtOAc ile özü



çıkarıldı. Organik, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi konsantre edildi. Ham ürün, 660 mg ürün verecek şekilde flaş kromatografisi (% 0-30 EtOAc/heptanatan) ile saflaştırıldı. 288.0 (MH<sup>+</sup>), 0.83 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.90 (ddd, J = 7.4, 10.1, 17.3 Hz, 1H), 5.45-5.35 (m, 2H), 5.35-5.25 (m, 2H), 5.01-4.94 (m, 1H), 3.45 (br. s., 1H), 1.30-1.22 (m, 9H)

#### **Adım 6. (R)-1-(3-floro-5-(florometil) Fenil) prop-2-en-1-amin**

MeOH (7.66 mL) içindeki (R)-N -((R)-1-(3-floro-5-(florometil) fenil) alil)-2-metilpropan-2-sülfinamid (660 mg, 2.297 mmol), 0 °C'de HCl (dio ksan içinde 4 M) (5.742 mL, 22.97 mmol) eklendi, reaksiyon karışımı 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kuruyana kadar konsantre edildi. Doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ilave edildi, ardından reaksiyon karışımı, EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik, üzerinde kurutuldu ve ham ürün verecek şekilde konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 184,1 (MH<sup>+</sup>), 0.40 dk.

#### **Adım 7. (R)-tert-bütül (1-(3-floro-5-(florometil) fenil) allil) karbamat**

DCM (7.6 mL) içindeki bir (R)-1-(3- floro-5-(florometil) Fenil) prop- 2-en-1-amin (421 mg, 2.30 mmol) çözültisine, Boc<sub>2</sub>O (640 µl, 2.76 mmol) ilave edildi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı, konsantre edildi. Ham ürün, (R)-tert-bütül (1-(3-floro-5-(florometil) fenil) allil) karbamat verecek şekilde flaş kromatografi (% 0-20 EtOAc / heptan) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 228.1 (MH<sup>+</sup>-56)), 0.91 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.95 (ddd, J = 5.5, 10.6, 16.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.30-5.13 (m, 3H), 4.86 (br. s., 1H), 1.44 (s, 9H).

#### **Adım 8. (S)-tert-bütül (1-(3-floro-5-(florometil) fenil)- 2- hidroksietil) karbamat**

DCM (14.5 mL) içindeki (R)-tert-bütül (1-(3-floro-5-(florometil) fenil) allil) karbamat (410 mg, 1.447 mmol)-78 °C'ye so ğutuldu. Reaksiyon karışımı, O<sub>3</sub> (ozon üreticisinden) ile 5 dakika kabarcıklandı. Reaksiyon karışımı, açık mavi renklidir, O<sub>3</sub>'ten kurtulmak için N<sub>2</sub> ile kabarcıklandı, daha sonra etanol (10 mL) içinde NaBH<sub>4</sub> (547 mg, 14.47 mmol) ilave edildi, reaksiyon karışımı -78 °C'de 10 dakika karıştırıldı, ardından oda sıcaklığına geri dönmesine izin verildi. 30 dakika sonra doymuş NH<sub>4</sub>Cl, bunu takiben metanol ilave edildi, reaksiyon karışımı konsantre edildi, daha sonra EtOAc ile özü çıkarıldı. Organik, doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve ham ürün vermek üzere konsantre edildi. Ham ürün, (S)-tert-bütül (1-(3-floro-5-(florometil) fenil)- 2- hidroksietil)

karbamat (223 mg, % 54 verim) vermek üzere flaş kromatografi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 232.2 (MH<sup>+</sup>-56), 0.73 dk.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.10 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.35-5.28 (m, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 1.44 (br. s., 9H).

5 **Adım 9. (S)-2-amino-2-(3-floro-5-(florometil) fenil) etanol**

DCM (2.5 mL) içindeki bir (S)-tert-bütil (1-(3-floro-5-(florometil) fenil)- 2- hidroksietil) karbamat (220 mg, 0.766 mmol) çözeltilisine, oda sıcaklığında HCl (dioksan içinde 4M) (1.9 mL 7.66 mmol) ilave edildi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra kuruyana kadar konsantre edildi. Kalıntı, DCM ve heptandan yeniden kristalleştirildi. Katı süzüldü ve beyaz katı olarak (S)-2-amino-2-(3-floro-5-(florometil) fenil) etanol (145 mg, 0.908 mmol, % 100 verim) HCl tuzu elde etmek için hava ile kurutuldu. LCMS (m / z): 188.2 (MH<sup>+</sup>), 0.32 dk.

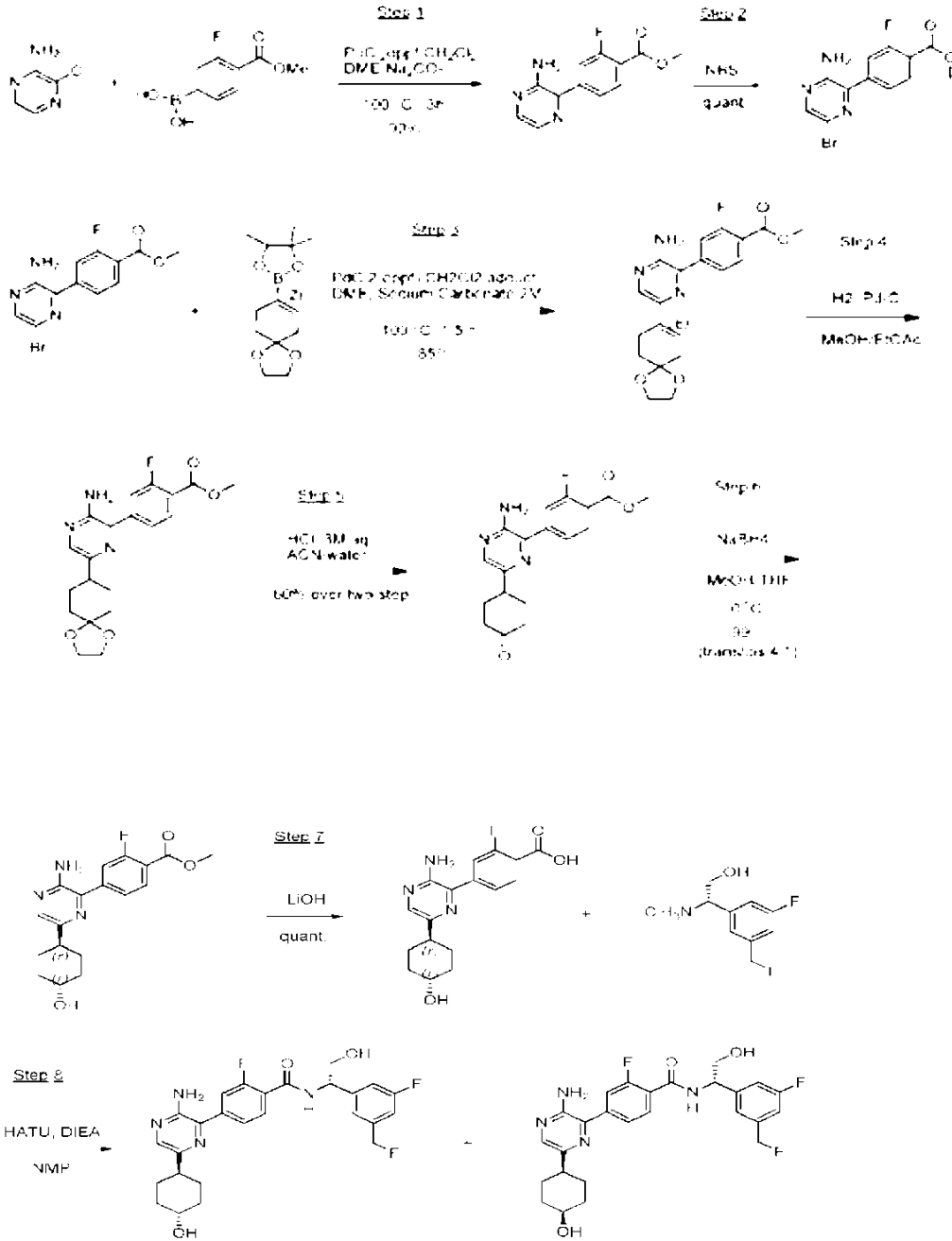
10

**Örnekler 177 ve 178**

15

**4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- floro- N-((S)- 1-(3- floro- 5-(florometil) fenil)- 2- hidroksietil) benzamid ve 4-(3-amino- 6-((1s,4R)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- floro- N-((S)- 1-(3- floro- 5-(florometil) fenil)- 2- hidroksietil) benzamid sentezi**

Şema 75



### **Adım 1. Metil 4-(3- amino-pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

- 5 DME (391 mL) içindeki 3- kloro pirazin- 2- amin (27 g, 208 mmol) ve sodyum karbonata (66.3 g, 625 mmol), metil 2- floro-4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) benzoat (64.2 g, 229 mmol) ve  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  eklentisi (8.51 g, 10.42 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı  $\text{N}_2$  ile temizlendi ve 3 saat boyunca, 100 °C'de yağ banyosu içinde ısıtıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayırdı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, % 84 verimle metil 4-(3-amino pirazin-2-il)-2-florobenzoat
- 10

verecek şekilde EtOAc ve heptan (2: 3) ile yeniden kristalleştirildi. LCMS (m / z): 248.1 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dk.

**Adım 2. Metil 4-(3- amino-6- bromo- pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

Asetonitril (430 mL) içindeki bir metil 4-(3-amino pirazin-2-il)- 2- florobenzoat (31,5 g, 127 mmol) süspansiyonuna, 0 °C'de NBS (23.9 g, 0.138 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca buz banyosunda karıştırıldı, doymuş sodyum bikarbonat eklendi, 30 dakika karıştırıldı ve ürün etilaetat ile ekstrakte edildi. Organik ekstraktlar birleştirildi, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve buharlaştırıldı. Ham ürün, % 96 verimle kahverengi renkli katı halinde metil 4-(3-amino-6- bromo- pirazin- 2-il)-2- florobenzoat ermek üzere EtOAc ve heptan içinde yeniden kristalleştirildi. LCMS (m / z): 326,0/328,0 (MH<sup>+</sup>), 0.87 dk.

**Adım 3. Metil 4-(3-amino-6-(1,4- dioksaspiro [4.5] dek- 7- en- 8- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat**

DME (77 mL) içindeki bir metil 4-(3- amino-6- bromo pirazin- 2-il)- 2- florobenzoat (10 g, 30.7 mmol) çözeltisine, 4,4,5,5- tetrametil- 2-(1,4- dioksaspiro [4.5] dek-7- en-8- il)- 1,3,2- dioksaborolan (9.79 g, 36.8 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (1.252 g, 1.533 mmol), H<sub>2</sub>O (25.6 mL) ve ardından en son sodyum karbonat (9.75 g, 92 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, 2 saat boyunca yağ banyosunda 100 °C'de ısıtıldı. Soğudu. Reaksiyon karışımı EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi, organik su ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Ham malzeme, % 75 verimle metil 4-(3-amino-6-(1,4- dioksaspiro [4.5] dek- 7- en- 8- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat verecek şekilde DCM ve heptan (1: 1) ile yeniden kristalleştirildi. LCMS (m / z): 382.2 (MH<sup>+</sup>), 0.82 dk.

**Adım 4. Metil 4-(3-amino-6-(1,4- dioksaspiro [4.5] dekan- 8- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat**

Metil 4-(3-amino-6-(1,4- dioksaspiro [4.5] dek- 7- en- 8- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (6.1 g, 15.83 mmol), MeOH (150 mL) ve EtOAc (80 mL) içinde çözüldü, reaksiyon karışımı 15 dakika N<sub>2</sub> ile akitildi. Daha sonra, Pd-C (DEGASSA) (6 g, 5.64 mmol) ilave edildi, ardından reaksiyon karışımı hidrojen balonu ile yüklendi ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite üzerinden filtre edildi ve bu, EtOAc ve metanol ile yıkandı. Süzüntü, bir sonraki adım reaksiyonunda bir daha arıtılmadan kullanılan ham ürünü vermesi için konsantre edildi. LCMS (m / z): 388,0 (MH<sup>+</sup>), 0.79 dk.

**Adım 5. Metil 4-(3- amino -6-(4- oksosikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

Asetonitril (100 mL), su (40 mL) içindeki bir metil 4-(3-amino-6-(1,4- dioksaspiro [4.5] dekan- 8- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (6.2 g, 16.00 mmol) çözeltisine, 3M sulu çözelti HCl (13.34 mL, 80 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 6M NaOH (10 mL) ile bazlaştırıldı, daha sonra doymuş NaHCO<sub>3</sub> kullanılarak pH 8'e ayarlandı. Asetonitril vakumda çıkarıldıktan sonra katı süspansiyon kalıntısı süzüldü ve su ve heptan ile yıkandı, % 67 verimle açık sarı katı olarak metil 4-(3- amino -6-(4- oksosikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat vermesi için hava ile kurutuldu. LCMS (m / z): 344.0 (MH<sup>+</sup>), 0.70 dk.

10 **Adım 6. Metil 4-(3- amino -6-((1r, 4r)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

Metanol (100 mL) ve THF (20 mL) içindeki bir metil 4-(3- amino- 6-(4-oksosikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat (3,25 g, 9.47 mmol) çözeltisine 0 °C'de NaBH<sub>4</sub> (0.358 g, 9.47 mmol) ilave edildi. 30 dakika sonra, doymuş NH<sub>4</sub>Cl yavaş yavaş ilave edildi, daha sonra oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Metanol ve THF vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı, EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi, birleşik organik NaHCO<sub>3</sub>ve su ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 346.4 (MH<sup>+</sup>), 0.63 dk (trans) ve 0.66 dak (cis); trans / cis (-4: 1).

20 **Adım 7. 4-(3-amino-6 -((1r, 4r)-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoik asit ve 4-(3-amino-6 -((1s, 4s)-4- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoik asit**

MeOH (15.68 mL) ve THF (15.68 mL) içindeki bir metil 4-(3- amino -6-((1r, 4r)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat (3,25 g, 9.41 mmol) çözeltisine, LiOH 1M sulu çözelti (23,53 mL, 23.53 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı, 6 M HCl (3.9 mL) yavaşça ilave edildi. Metanol ve THF vakumda uzaklaştırıldı, kalıntı (sarı katı süspansiyon) süzüldü. Katı, su ve heptanla yıkandı, ham ürünü vermek üzere hava ile kurutuldu. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 332.1 (MH<sup>+</sup>), 0.49 dk (trans) ve 0.53 dak (cis).

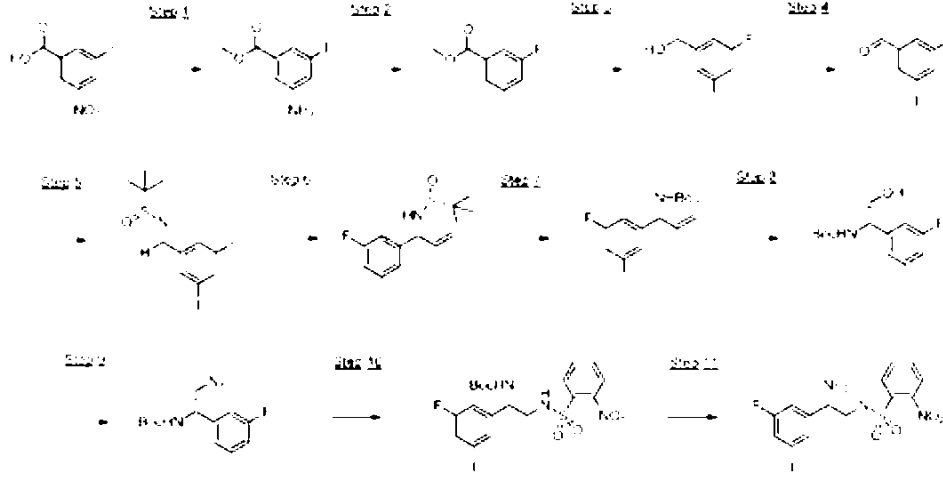
30 **Adım 8. 4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- floro- N- ((S)- 1-(3- floro- 5-(florometil) fenil)- 2- hidroksietil) benzamid ve 4-(3-amino- 6-**

**((1s,4R)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- floro- N-((S)- 1-(3- floro- 5- (florometil) fenil)- 2- hidroksietil) benzamid**

Bir 4-(3-amino-6 -((1r, 4r)-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoik asit ve 4-(3-amino-6 -((1s, 4s)-4- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoik asit (19.45 mg, 0.053 mmol) karışımına, NMP (0.5 mL), Hünig bazı (0.042 mL, 0.240 mmol) ve (S)- 2-amino- 2-(3- floro- 5-(florometil) fenil) etanol- HCl (9 mg, 0.048 mmol) ilave edildi. Daha sonra HATU (36.6 mg, 0.096 mmol) eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Ham reaksiyona, 0.5 mL NMP ilave edildi, filtrelendi, trans olarak 4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- floro- N-((S)- 1-(3- floro- 5-(florometil) fenil)- 2- hidroksietil) benzamid ve cis olarak 4-(3-amino- 6-((1s,4R)- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- floro- N-((S)- 1-(3- floro- 5-(florometil) fenil)- 2- hidroksietil) benzamid ile izole edilmiş her iki izomer ile hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. Her iki ürün TFA tuzlarına liyofilize edildi. Trans diastereomer için 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.84-7.70 (m, 2 H), 7.64-7.47 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 9.78 Hz, 1 H), 6.98(d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 5.13 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 3.87-3.70 (m, 2 H), 3.59 -3.45 (m, 1 H), 2.62-2.49 (m, 1 H), 2.05-1.92 (m, 2 H), 1.91- 1.79 (m, 2 H), 1.57 (qd, J = 12.98 Hz, 2.93 Hz, 2 H), 1.39-1.24 cis diastereomer için, 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.93-7.81 (m, 2H) 7.75-7.58 (m, 2H) 7.29 (d, J = 9.78 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 5.45 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.22(t, J = 5.67 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 1 H), 3.94 -3.77 (m, 2 H), 2.80-2.68 (m, 1 H), 2.12-1.96 (m, 2 H) 1.91- 1.80 (m, 2 H), 1.77-1.60 (m, 4 H).

**(S)-N-(2-amino-2-(3- floro- 5- iyodofenil) etil)-N-metil-2- nitrobenzensülfonamid sentezi**

25 Şema 76



### **Adım 1. Metil 3- amino-5- florobenzoat**

3- bromo- 5-florobenzoik asit (6.12 g, 33.1 mmol), MeOH (10 mL) içerisinde çözüldürüldü ve buzlu su banyosunda soğutuldu ve tolüen (50 mL) ve daha sonra TMS-diazometan (19.84 mL, 39.7 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımının 1 saat süresince oda sıcaklığına dönmesine müsaade edildi ve vakumda konsantre edildi ve kalıntı DCM / eter içinde çözüldü ve kısa bir silika tamponu vasıtası ile filtre edildi ve filtrat, daha sonra MeOH (60 mL) içinde çözülen istenilen ürünü vermesi için vakumda buharlaştırıldı ve 3.3 g ağırlıkça % 10 Pd/C eklendi ve karışım boşaltıldı ve gece boyunca 1 atm hidrojen altında karıştırıldı ve LCMS, istenilen ürünü ertesi sabah gösterdi. Reaksiyon karışımı, Celite'den süzüldü ve süzüntü, vakumda konsantre edildi ve kalıntı, iki kez tolüen ile azeotroplandı ve bu şekilde (% 99) bir sonraki aşamaya alındı. LCMS (m / z): 211.1 (MH<sup>+</sup>), 0.55 dk.

### **Adım 2. Metil 3- floro- 5- iyodobenzoat**

Metil 3- amino- 5- florobenzoat, 5.0 N HCl (68.5 mL, 343 mmol) içinde çözüldü ve 0 °C'ye soğutuldu. 3.0 mL su içinde çözülmüş NaNO<sub>2</sub> (2.51 g, 36.4 mmol), damla damla ilave edildi. Daha sonra 45 mL su içinde çözülmüş KI (6.59 g, 39.7 mmol), 30 dakika boyunca ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı ve reaksiyon karışımı, Et<sub>2</sub>O (200 mL) ile iki kez ekstrakte edildi ve daha sonra, kurutuldu (magnezyum sülfat), filtre edildi ve sarı bir şurup (% 59) olarak 5.49 g istenilen ürünü vermesi için flaş kromatografi (% 0-20 EtOAc / heptan) ile saflaştırılan ham ürünü verecek şekilde vakumda konsantre edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

**Adım 3. (3- floro- 5- iyodofenil) metanol**

Metil 3- floro- 5- iyodobenzoat (5.49 g, 19.60 mmol), DCM (100 mL) içinde çözüldü ve -78 °C'ye soğutuldu. DIBAL-H (49.0 mL, 49.0 mmol), 30 dakika süresince damla damla ilave edildi ve ardından, 1 saat sonra bir başka kısım daha DIBAL-H (49.0 mL, 49.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı -78 °C'de 4 saat çalkalandı ve buzla soğutulmuş 1N HCl üzerine dikkatlice döküldü. Karışım 10 dakika çalkalandı ve tabakalar ayrıldı ve sulu katman, DCM ile ekstrakte edildi ve tabaka ve birleşik organik ekstrakt kurutuldu (magnezyum sülfat), süzüldü ve istenen ürünü kantitatif verimde vermek üzere vakumda konsantre edildi. LCMS kesin değil.

10 **Adım 4. 3- floro- 5- iyodobenzaldehid**

(3- floro-5- iyodofenil) metanol (9.79 g, 35.0 mmol), DCM (94 mL) içerisinde çözüldü ve daha sonra silika jel (18.0 g) eklendi. Oda sıcaklığında karışıma, kısım kısım PCC (18.3 g, 45.0 mmol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 1 saat çalkalandı ve bunu TLC izledi. 1 saat sonra TLC, başlangıç materyalinin bir polar olmayana (muhtemelen aldehid) tam dönüşümünü gösterdi. Reaksiyon karışımı, 1 inçlik bir silika tamponun üzerinde filtrelendi ve DCM (200 mL) içinde % 30 Eter ile elüte edilmiştir. Daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya alınan ham ürünü sağlamak için filtrat konsantre edildi.

**Adım 5. (R,E)- N-(3- floro- 5- iyodobenziliden)-2- metilpropan- 2- sülfamid**

20 DCE (117 mL) içindeki bir 3-Floro-5- iyodobenzaldehid (8,75 g, 35 mmol) vR)-(+)-t-Bütilsülfamid (4.67 g, 38.5 mmol) çözeltisine, bakır (II) sülfat (susuz) (16.76 g, 105 mmol) ilave edildi ve elde edilen süspansiyon gece boyunca 60 °C'de ısıtıldı. LCMS istenen ürün oluşumunu gösterdi. Reaksiyon karışımı Celite'den süzüldü ve süzüntü vakumda konsantre hale getirildi ve daha sonra, olduğu gibi bir sonraki aşamaya alındı.  
25 LCMS (m / z): 354.1 (MH<sup>+</sup>), 1.08 dk.

**Adım 6. (R)- N-((R)- 1-(3- floro- 5- iyodofenil) allil)- 2- metilpropan- 2- sülfamid**

Dimetil Çinko (Tolune içinde 1.2M) (7.29 mL, 8.75 mmol) ve vinilmagnezyum bromür (45.5 mL, 45.5 mmol), -78 °C'ye kadar soğutulmadan önce argon altında 20 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı, sonra kuru THF (117 mL) içindeki (R,E)- N-(3- floro- 5- iyodobenziliden)-2- metilpropan- 2- sülfamid yaklaşık 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi, iç sıcaklık -74 °C ila -72 °C a rasında tutuldu, ilavenin ardından reaksiyon karışımı -78 °C'de 1 saat boyunca karıştırıldı, numune alında, su ile



söndürüldü, LCMS istenilen ürünü reaksiyona girmemiş başlangıç materyali ile birlikte gösterdi. Daha fazla vinilmagnezyum bromür (12 mL, 12.0 mmol)) eklendi ve reaksiyon LCMS ile izlendi ve 30 dakika sonra reaksiyonun tamamlandığı kabul edildi. Reaksiyon karışımı, doymuş NH<sub>4</sub> Cl ve su, buz-soğuk su üzerine döküldü, THF vakum altında uzaklaştırıldı ve ürün EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edildi ve ham ürün, renksiz bir sarı şurup halinde istenen ürün olarak 8.99 g (R)- N-((R)- 1-(3- floro- 5- iyodofenil) allil)- 2- metilpropan- 2- sülfamid vermesi için flaş kromatografisi (% 0-70 EtOAc / heptan) ile saflaştırıldı. Verim (% 67.4) Verim, 4 aşamalı dizi içindir. Not: Ana yan ürün, iyotlanmamış istenen ürüne karşılık gelir. LCMS (m / z): 382.5 (MH<sup>+</sup>), 0.96 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.37 (dt, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (ddd, J = 17.0, 10.0, 7.4 Hz, 1H), 5.25-5.47 (m, 3H), 4.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.23-3.66 (m, 1H), 1.26 (s, 9H).

#### **Adım 7. (R)-tert-bütil (1-(3-floro-5- iyodofenil) allil) karbamat**

(R)- N-((R)- 1-(3- floro- 5- iyodofenil) allil)- 2- metilpropan- 2- sülfamid (8.99 g, 23.58 mmol), MeOH (40 mL) içinde çözüldü ve 4 N HCl (11.79 mL, 47.2 mmol) ile işlendi ve karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca çalkalandı ve vakumda konsantre edildi. Kalıntı, suda çözüldü ve doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ilave edildi. Ürün 3:1 CHCl<sub>3</sub>:IPA ile ekstrakte edildi ve organik katman (magnezyum sülfat) kurutuldu, süzüldü ve vakumda konsantre edildi. Ortaya çıkan kalıntı DCM (60 mL) içinde çözüldü ve Boc-anhidrit (6.79 mL, 29.2 mmol) ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında gece boyunca çalkalandı ve ertesi sabah, reaksiyon karışımı vakumda konsantre edildi ve ham ürün (R)-tert-bütil (1-(3-floro-5- iyodofenil) allil) karbamat daha fazla saflaştırılmadan sonraki adıma alındı. LCMS (m / z): 322.1 (MH<sup>+</sup>-56), 1.11 dk.

#### **Adım 8. (S)-tert-bütil (1-(3-floro-5- iyodofenil)- 2- hidroksietil) karbamat**

(R)-tert-bütil (1-(3-floro-5-iyodofenil) allil) karbamat (8.89 g, 23.58 mmol), DCM (236 mL) içerisinde çözüldü ve -78 °C'ye kadar soğutuldu. Ozon, mavi renk devam edene kadar karışım boyunca temizlendi. Reaksiyon karışımı daha sonra azot ile temizlendi ve bir kısım NaBH<sub>4</sub> (8.92 g, 236 mmol), bunun ardından MeOH (120 mL) ilave edildi ve karışım 2 saat aynı sıcaklıkta karıştırıldı ve daha sonra aseton 20 mL ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat daha çalkalandı ve daha sonra doymuş NH<sub>4</sub>Cl üzerine döküldü ve daha sonra DCM (500 mL) ile ve ardından 3:1 CHCl<sub>3</sub>/IPA (200 mL)

ekstrakte edildi ve organik ekstraktlar bir araya getirildi ve kurutuldu (magnezyum sülfat) ve çözücü vakumda konsantre edildi ve kalıntı, 6.74 g (17.7 mmol) (S)-tert-bütil (1-(3-floro-5-iyodofenil)-2-hidroksietil) karbamat (% 75) verecek şekilde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı. LCMS (m / z): 326.1 (MH<sup>+</sup>-56), 0.90 dk.

5 **Adım 9. (S)-tert-bütil (2- azido- 1-(3-floro- 5- iyodofenil) etil) karbamat**

(S)-tert-bütil (1-(3-floro-5- iyodofenil)- 2- hidroksietil) karbamat (4.8112 g, 12.62 mmol) DCM (100 mL) içinde çözüldü ve 0 °C'ye soğutuldu. Ardından Et<sub>3</sub>N (2.62 mL, 18.93 mmol) ilave edildi ve daha sonra MsCl (1.180 mL, 15.15 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, doymuş NaHCO<sub>3</sub> ve su ile söndürüldükten sonra reaksiyon karışımı (RM) 30 dakika boyunca aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Ürün DCM ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik katman kurutuldu (magnezyum sülfat), süzüldü ve vakumda konsantre edilerek DMF (25 mL, 0.5 M) içerisinde çözündürülen ham ürün elde edildi. NaN<sub>3</sub> (2.462 gr, 37.9 mmol) sonra eklendi ve karışım 70 °C de ısıtıldı. 6 saat sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve EtOAc ve su ile seyreltildi ve ürün, EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik ekstrakt, üç kez suyla yıkandı ve kurutuldu (magnezyum sülfat), süzüldü ve vakumda konsantre edildi ve kalıntı, istenilen ürün olarak 4.03 g (S)-tert-bütil (2- azido- 1-(3-floro- 5- iyodofenil) etil) karbamat verecek şekilde flaş kromatografisi (% 0-50) EtOAc / heptan ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 351.0 (MH<sup>+</sup>-56), 1.05 dk.

20 **Adım 10. (S)-tert-bütil (1-(3-floro -5- iyodofenil)- 2-(2-nitrofenilsulfonamido) etil) karbamat**

(S)-tert- bütil (2-azido-1-(3-floro- 5- iyodofenil) etil) karbamat (288 mg, 0.709 mmol), MeOH (7.09 mL) içerisinde çözüldü ve daha sonra polimer bağlı PPh<sub>3</sub> (7.09 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı (RM), 70 °C'de gece boyunca çalkalandı. Ertesi gün, LCMS istenen ürünün oluşumunu gösterdi. Reaksiyon karışımı, Celite'den süzüldü ve filtre keki, DCM ve MeOH ile yıkandı ve süzüntü, ham amin verecek şekilde vakumla konsantre edildi ; bu, bir daha arıtılmadan bir sonraki aşamaya alındı. Ham amin, DCM (7 mL) içerisinde çözüldü ve 0 °C'ye kadar soğutuldu ve daha sonra Trietilamin (0.198 mL, 1.418 mmol) ilave edildi. Ardından, bir kısım halinde 2-nitrobenzen-1-sülfonil klorür (189 mg, 0.851 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve su ile söndürüldü ve ürün DCM ile ekstrakte edildi. Organik katman, tuzlu suyla yıkandı ve kurutuldu (magnezyum sülfat), süzüldü ve vakumda konsantre edildi

ve kalıntı, istenilen ürün olarak 290 mg (S)-tert-bütül (1-(3-floro -5- iyodofenil)- 2-(2-nitrofenilsulfonamido) etil) karbamat verecek şekilde flaş kromatografisi (% 0-50) EtOAc / heptan) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 524.0 (MH<sup>+</sup>-56), 1.10 dk.

**Adım 11. (S)-N-(2-amino-2-(3- floro- 5- iyodofenil) etil)-N-metil-2-nitrobenzensülfonamid**

5

(S)-tert-bütül (1-(3-floro -5- iyodofenil)- 2-(2-nitrofenilsulfonamido) etil) karbamat (290 mg, 0.513 mmol), DMF (5.1 mL) içinde çözüldü ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (142 mg, 1.026 mmol), bunu takiben iyodometan (48.1 µl, 0.769 mmol) ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 1 saat boyunca çalkalandı ve tam reaksiyon gözlemlendi. Reaksiyon karışımı su ve EtOAc ile seyreltili. Organik tabaka iki kez su ile yıkandı ve kurutuldu (magnezyum sülfat), süzüldü ve DCM (5 mL) içerisinde çözülen ve dioksan (2 mL) içinde 4N HCl ile işlenen nispeten saf ürünü verecek şekilde vakumla konsantre edildi ve karışım, gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve karışım, hidroklorür tuzu olarak istenen ürün (S)-N-(2-amino-2-(3- floro- 5- iyodofenil) etil)-N-metil-2- nitrobenzensülfonamidi sağlayacak şekilde vakumda konsantre edildi. LCMS (m / z): 480.4 (MH<sup>+</sup>), 0.72 dk.

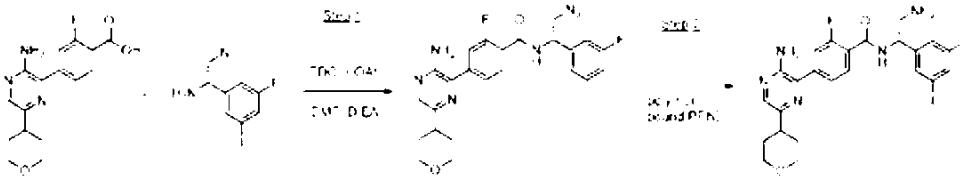
10

15

**Örnek 179**

**(S)-N-(2- amino- 1-(3- floro- 5- iyodofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)- 2- florobenzamid sentezi**

**Şema 77**



20

**Adım 1. (S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2- il)- N-(2- azido- 1-(3-floro- 5- iyodofenil)etil)- 2- florobenzamid**

25

4-(3- Amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2- il)-2- florobenzoik asit, TFA eklentisi (126 mg, 0.292 mmol) ve HOAt (0.060 g, 0.438 mmol), DMF(1 mL) ve DIEA (0.156 mL, 0.876 mmol) içinde çözüldü. (S)- tert- bütül (2- azido-1-(3-floro- 5-iyodofenil) etil) karbamat ile dioksan içinde 4M HCl'nin (Şema 76'daki Adım 9) reaksiyonundan elde edilen (S)-2- azido- 1-(3-floro- 5-iyodofenil) etanamin hidroklorür tuzu (100 mg, 292 mmol)ji bunu takiben EDC (0.090 g, 0.467 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı,

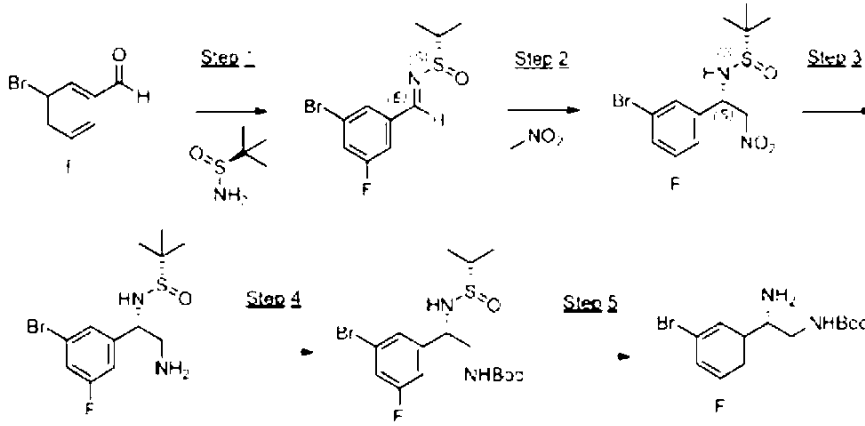
oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ve su ile seyreltildi, ve organik katman suyla iki kez ve daha sonra doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile yıkandı. Organik tabaka magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve ayrıca saflaştırılmadan, ham (S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2- il)- N-  
5 (2- azido- 1-(3-floro- 5- iyodofenil)etil)- 2- florobenzamid sağlayarak vakumda konsantre edildi.

**Adım 2. (S)-N-(2- amino- 1-(3- floro- 5- iyodofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)- 2- florobenzamid**

Ham (S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2- il)- N-(2- azido- 1-(3-  
10 floro- 5- iyodofenil)etil)- 2- florobenzamid, THF (5 mL) içinde çözüldü ve trifenilfosfin (polimer bağlı, 3 mmol/g) (0.97 g, 3.70 mmol) damla damla ilave edildi. Karışım 3 saat 70 °C'de ısıtıldı. LCMS, başlangıç materyalinin olmadığını belirtti (bu aşamada, fosforilimin ara ürünü muhtemelen katı fazda mevcuttur). Su (4.5 mL) ve THF (5 mL) ilave edildi ve karışım 3 saat 80 °C'de ısıtıldı ve daha sonra süzüldü. Filtre keki, DCM  
15 ile yıkandı ve daha sonra süzüntü, vakumla konsantre edildi. Kalıntı, DCM içinde çözüldü ve su ile yıkandı ve organik katman magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve flaş kromatografisiyle (% 0.5 NH<sub>4</sub>OH içeren EtOAc içinde % 0-60 DCM / % 10 MeOH) saflaştırılan kalıntıyı sağlamak üzere vakumda konsantre edildi ve ürün fraksiyonları toplandı ve konsantre edildi. Kalıntı, asetonitril ve su içinde çözüldü ve  
20 istenilen ürün olarak 101.2 mg (S)-N-(2- amino- 1-(3- floro- 5- iyodofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)- 2- florobenzamid elde etmek üzere liyofilize edildi. LCMS (m / z): 580.1 (MH<sup>+</sup>), 0.70 dk. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7.92 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 11.2, 3.3 Hz,  
25 2H), 3.60 (td, J = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 3.09-2.83 (m, 3H), 2.02-1.76 (m, 4H).

**(S)-tert-bütıl (2-amino-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil) karbamat sentezi**

Şema 78



### **Adım 1. (S, E)-N-(3-bromo- 5-florobenziliden)-2-metilpropan- 2- sülfinamid**

DCE (82 mL) içindeki bir 3-bromo- 5-florobenzaldehyt (5 g, 24.63 mmol) ve (S)-2-  
 5 metilpropan- 2- sülfinamid (3.28 g, 27.1 mmol) çözeltisine, bakır (II) sülfat (susuz) (7.86  
 g, 49,3 mmol) ilave edildi. Süspansiyon azot altında gece boyunca 60 °C'de  
 karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, soğutuldu, bir selit tamponundan süzüldü ve DCM  
 ile durulandı. Filtrat, ham ürün verecek şekilde konsantre edildi. Ham ürün, açık sarı  
 renkli yağ halinde (S, E)-N-(3-bromo- 5-florobenziliden)-2-metilpropan- 2- sülfinamid  
 (7.5 g, 24.49 mmol, % 99 verim) elde etmek üzere heptan içinde % 0-30 EtOAc ile  
 10 elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 306,1/308,1 (MH<sup>+</sup>), 1.04  
 dk.

### **Adım 2. (S)-N -((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-nitroetil)-2-metilpropan- 2- sülfinamid**

Nitrometan (1.0 mL, 17.20 mmol), THF (34.4 mL) içerisinde çözündürüldü, daha sonra  
 15 BuLi (heksan içinde 2.5 M) (7.22 mL, 18.06 mmol), -78 °C'de ilave edildi. Reaksiyon  
 karışımı -78 °C'de 10 dakika karıştırıldı, daha sonra 20 dakika oda sıcaklığına kadar  
 ılıtıldı. -78 °C'ye kadar soğutulduktan sonra, THF (6 mL) içinde (S, E)-N-(3-bromo- 5-  
 florobenziliden)-2-metilpropan- 2- sülfinamid (4.74 g, 15.48 mmol) damla damla ilave  
 edildi. Reaksiyon karışımı -78 °C'de 20 dakika karıştırıldı, oda sıcaklığına kadar ısıtıldı  
 20 ve oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş NH<sub>4</sub>Cl ile  
 söndürüldü, ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre  
 edildi ve konsantre edildi. Ham ürün, flash kromatografisi (% 0-40-% 100 EtOAc/  
 heptan) ile saflaştırıldı. Saf fraksiyonlar (S)-N -((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-nitroetil)-  
 2-metilpropan- 2- sülfinamid (2.2 g, 5.99 mmol, % 38.7 verim) elde etmek için  
 25 birleştirildi. LCMS (m / z): 367.1/369.1 (MH<sup>+</sup>), 0.89 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

ppm 7.31 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.87-4.78 (m, 2H), 4.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.33-1.25 (m, 9H).

**Adım 3. (S)-N -((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-florofenil) etil)-2-metilpropan- 2-sülfinamid**

5 (S)-N -((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-nitroetil)-2-metilpropan- 2- sülfinamid (2.2 g, 5.99 mmol), MeOH (19.97 mL) içinde çözüldü, 10 dakika boyunca N<sub>2</sub> ile yıkandı ve daha sonra PtO<sub>2</sub> (0.408 g, 1.797 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, hidrojen balonu ile yüklendi ve oda sıcaklığında gece boyu karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, Celite ile filtrelendi ve metanol ve EtOAc ile yıkandı. Filtrat, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre  
10 edildi ve konsantre edildi. Ham malzeme, daha fazla saflaştırma olmadan sonraki adım reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 337.1/339.1 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk.

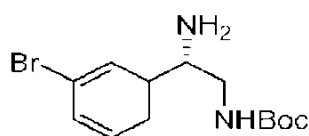
**Adım 4. Tert- bütül ((S)-2-(3-bromo- 5-florofenil)-2 -((S)-1,1 -dimetiletilsülfinamido) etil) karbamat**

(S)-N -((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-florofenil) etil)-2-metilpropan- 2- sülfinamid (1.75 g,  
15 5.19 mmol), DCM (17.30 mL) içinde çözüldü ve ardından Boc<sub>2</sub>O (1.325 mL, 5.71 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra konsantre edildi. Ham ürün, tert- bütül ((S)-2-(3-bromo- 5-florofenil)-2 -((S)-1,1 -dimetiletilsülfinamido) etil) karbamat (1.78 g, % 78) elde edilmesi için saflaştırıldı. LCMS (m / z): 437,1/439,1 (MH<sup>+</sup>), 0.99 dk.

20 **Adım 5. (S)-tert-bütül (2-amino-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil) karbamat**

DCM (13.57 mL) içindeki tert- bütül ((S)-2-(3-bromo- 5-florofenil)-2 -((S)-1,1 -dimetiletilsülfinamido) etil) karbamat (1.78 g, 4.07 mmol) çözeltisine, oda sıcaklığında HCl (dioksan içinde 4M) (4.07 mL, 16.28 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, pH = 7'ye nötralize edildi, daha  
25 sonra serbest baz olarak istenen (S)-tert-bütül (2-amino-2-(3- bromo- 5-florofenil) etil) karbamat (300 mg) vermesi için EtOAc ile ekstrakte edildi. LCMS (m / z): 317.1/319.1 (MH<sup>+</sup>), 0.66 dk.

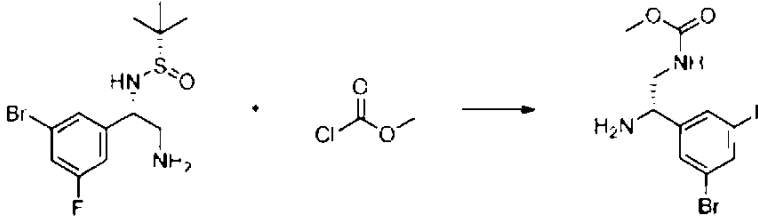
**(S)-tert-bütül (2-amino-2-(3- bromofenil) etil) karbamatın sentezi**



Şema 78'i takiben, 3-bromobenzaldehid kullanılarak, ((S)-tert-bütil (2-amino-2-(3-bromofenil) etil) karbamat bir HCl tuzu halinde elde edildi. LCMS (m / z): 315.1/317.1 (MH<sup>+</sup>), 0.66 dk.

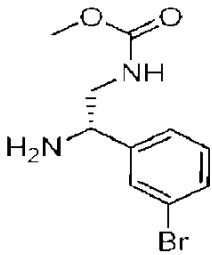
**(S)-metil (2- amino-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil) karbamat sentezi**

5 Şema 79



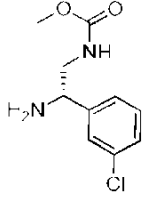
DCM (988 µl) içindeki bir (S)- N-((S)- 2- amino- 1-(3- bromo- 5- florofenil) etil)-2- metilpropan- 2- sülfonamid (100 mg, 0.297 mmol) çözeltisine, TEA (124 µl, 0.890 mmol) ve metil kloroformat (24.12 µl, 0.311 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi ve organikler, su ve tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakumda konsantre edildi. Kalıntı, Et<sub>2</sub>O (1 mL) içinde çözüldü, daha sonra HCl (dioksan içinde 4M) (148 µl, 0.593 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Çözücü süzülüp ayrıldıktan sonra katı kalıntı, bir daha arıtılmadan bir sonraki aşamada kullanıldı. LCMS (m / z): 291.2/293 (MH<sup>+</sup>), 0.49 dk.

**(S)- metil (2-amino-2-(3- bromofenil) etil) karbamat**



Şema 79'u takiben, (S)-N -((S)-2- amino-1-(3-bromofenil) etil)-2-metilpropan- 2- sülfonamid kullanılarak, (S)-metil (2-amino-2-(3-bromofenil) etil) karbamat elde edildi. LCMS (m / z): 273.0 / 275.0 (MH<sup>+</sup>), 0.46 dk.

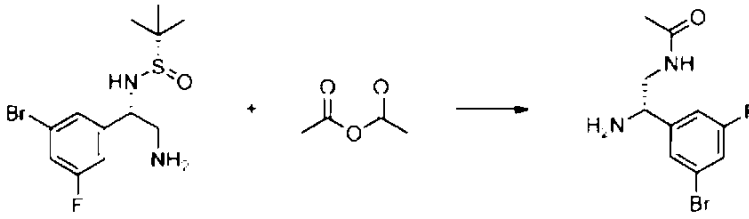
**(S)- metil (2-amino-2-(3- klorofenil) etil) karbamat**



Şema 79'u takiben, (S)-N -((S)-2- amino-1-(3-klorofenil) etil)-2-metilpropan- 2- sülfinamid kullanılarak, (S)-metil (2-amino-2-(3-klorofenil) etil) karbamat elde edildi. LCMS (m / z): 229,2 (MH<sup>+</sup>), 0.42 dk.

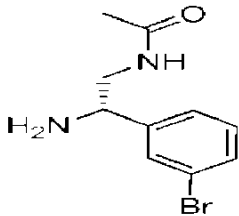
#### 5 **(S)-N-(2-amino-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil) asetamid sentezi**

Şema 80



(S)- N-((S)- 2- amino- 1-(3- bromo- 5- florofenil) etil)-2- metilpropan- 2- sülfinamid (100 mg, 0.297 mmol), DCM (988 µl) içinde, bunu takiben TEA (71.9 µl, 0.890 mmol) ve metil anhidrit (28.0 µl, 0.297 mmol) içinde çözüldü. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı, EtOAc ile ekstrakte edildi, su ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, Et<sub>2</sub>O (1 mL) içinde çözüldü, daha sonra HCl (dioksan içinde 4M) (148 µl, 0.593 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Çözücü süzülüp ayrıldıktan sonra katı kalıntı, bir daha arıtılmadan bir sonraki aşama reaksiyonunda kullanıldı. LCMS (m / z): 275,1/277,1 (MH<sup>+</sup>), 0.41 dk.

#### **(S)-N-(2-amino-2-(3- bromofenil) etil) asetamid sentezi**



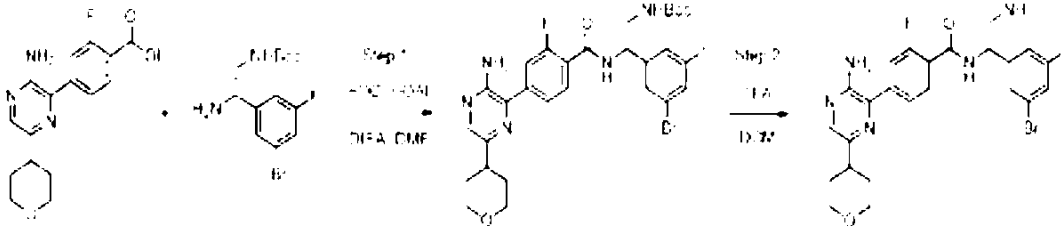
Şema 80'u takiben, (S)-N -((S)-2- amino-1-(3-bromofenil) etil)-2-metilpropan- 2- sülfinamid kullanılarak, (S)-N-(2-amino-2-(3-bromofenil) etil) asetamid elde edildi. LCMS (m / z): 257.1 / 259.1 (MH<sup>+</sup>), 0.40 dk.



## Ornek 180

**(S)-N-(2- amino- 1-(3- bromo- 5- florofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)- 2- florobenzamid sentezi**

## Şema 81



5

**Adım 1. (S)- tert- bütıl (2-(4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2-il)- 2- florobenzamido)-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil) karbamat**

DMF (368 µl) içindeki bir 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-pıran-4-il) pırazin-2-il)-2- florobenzoit asit (35 mg, 0.110 mmol) çözeltilisine, (S)- tert- bütıl (2- amino- 2-(3- bromo- 5- florofenil) etil) karbamat (40.8 mg, 0.110 mmol), aza-HOBt (22.52 mg, 0.165 mmol), EDC (31.7 mg, 0.165 mmol) ve DIEA (57.8 ul, 0.331 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra EtOAc ve su arasında bölüştürüldü. Organik, NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham (S)- tert- bütıl (2-(4-(3- amino- 6- (tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2-il)-2- florobenzamido)-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil) karbamat bir sonraki aşama reaksiyonunda, bir daha artılmadan kullanıldı. LCMS (m / z): 632.1 / 634.1 (MH<sup>+</sup>), 0.97 dk.

**Adım 2. (S)-N-(2- amino- 1-(3- bromo- 5- florofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)- 2- florobenzamid**

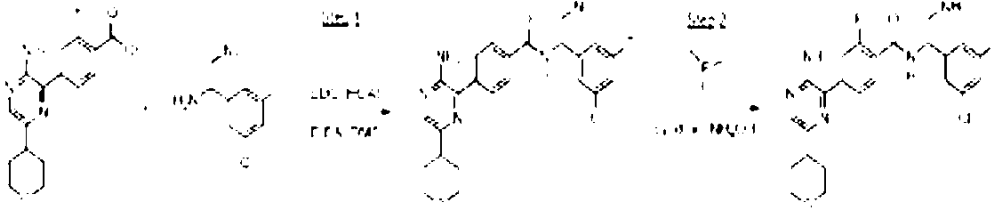
DCM (1.0 mL) içindeki bir (S)- tert- bütıl (2-(4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2-il)-2- florobenzamido)-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil) karbamat (69 mg, 0.110 mmol) çözeltilisine, TFA (0.5 mL) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kuruyana kadar konsantre edildi, ardından DMSO içinde çözüldü ve hazırlayıcı HPLC'ye tabi tutuldu. Saf fraksiyon birleştirildi ve nihai ürünü bir TFA tuzu olarak nihai ürünü elde etmek için liyofilize edildi. LCMS (m / z): 532.1/534.1 (MH<sup>+</sup>), 0.69 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.94-7.84 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.4, 11.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.29

(d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 2.9, 11.5 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 2.2, 11.6 Hz, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 4H).

### Ornek 181

#### **(S)-N-(2- amino- 1-(3- kloro- 5- florofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)- 2- florobenzamid sentezi**

#### Şema 82



#### **Adım 1. (S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2- il)- N-(2- azido- 1-(3-kloro- 5- florofenil)etil)- 2- florobenzamid**

- 10 DMF (1328 µl) içindeki bir 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)-2- florobenzoik asit (126 mg, 0.398 mmol) çözeltilisine, (S)- 2- azido- 1-(3- kloro-5- florofenil) etanamin (100.0 mg, 0.398 mmol), DIEA (348 µl, 1.991 mmol), EDC (153 mg, 0.797 mmol), ve aza-HOBt (81 mg, 0.597 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 saat karıştırıldı. Su eklendikten sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile geliştirildi.
- 15 Organik katman, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, (S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2- il)- N-(2- azido- 1-(3-kloro- 5- florofenil)etil)- 2- florobenzamid (118 mg, % 58) sağlamak üzere flaş kromatografisi (heptan içinde gradyan EtOAc) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 514.2 (MH<sup>+</sup>), 0.91 dk.

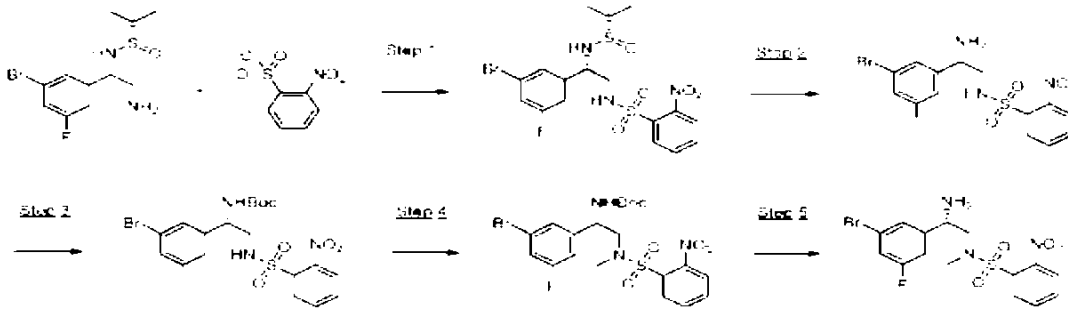
#### **Adım 2. (S)-N-(2- amino- 1-(3- kloro- 5- florofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin- 2- il)- 2- florobenzamid**

- 25 Piridin (2 mL) içindeki bir (S)-4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-2- il)- N-(2- azido- 1-(3-kloro- 5- florofenil)etil)- 2- florobenzamid (118 mg, 0.230 mmol) çözeltilisine, oda sıcaklığında NH<sub>4</sub>OH (200 µl) ve trimetilfosfin (344 µl, 0.344 mmol) arka arkaya ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat karıştırıldı. EtOH (1 mL) eklendikten sonra, reaksiyon karışımı vakumda konsantre edildi. Ham ürün, 86.9 mg (S)-N-(2- amino- 1-(3- kloro- 5- florofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazin-

2- il)- 2- florobenzamid (% 79) vermesi için flaş kromatografisi (% 0.5 NH<sub>3</sub> / DCM içeren DCM içinde % 20 MeOH) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 488.2 (MH<sup>+</sup>), 0.66 dk. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.98-7.89 (m, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.74 (td, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 1H), 7.27-7.08 (m, 2H), 5.27-5.12 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.8, 11.0 Hz, 2H), 3.69-3.52 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.96 (tt, J = 3.9, 11.7 Hz, 1H), 2.02-1.77 (m, 4H).

**(S)-N-(2-amino-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil)-N- metil- 2- nitrobenzensülfonamid sentezi**

**Şema 83**



10

**Adım 1. N-((S)- 2-(3-bromo- 5-florofenil)- 2-((S)- 1,1- dimetiletilsülfonamido) etil)- 2- nitrobenzensülfonamid**

(S)-N -((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-florofenil) etil)-2-metilpropan- 2- sülfonamid (3.3 g, 9.78 mmol), 0 °C'de DCM (32.6 mL) içinde çözüldü ve ardından TEA (1.405 mL, 10.08 mmol), ve 2- nitrobenzen- 1- sülfonil klorür (2.169 g, 9.78 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı vakumda konsantre edildi ve ham ürün N-((S)- 2-(3-bromo- 5-florofenil)- 2-((S)- 1,1- dimetiletilsülfonamido) etil)- 2- nitrobenzensülfonamid elde etmek üzere saflaştırıldı. LCMS (m / z): 522.1/ 524.1 (MH<sup>+</sup>), 0.94 dk.

**Adım 2. (S)-N-(2- amino- 2-(3- bromo- 5- florofenil) etil)- 2- nitrobenzensülfonamid**

Et<sub>2</sub>O (22.65 mL) içindeki N-((S)- 2-(3-bromo- 5-florofenil)- 2-((R)- 1,1- dimetiletilsülfonamido) etil)-2- nitrobenzensülfonamid (3.55 g, 6.80 mmol) ve HCl (dioksan içinde 4M) (3.40 mL, 13.59 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi ile nötr hale getirildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman su ile yıkandı, kurutuldu, filtrelendi ve sonraki adım reaksiyonunda daha fazla saflaştırılmadan kullanılan, ham

25

(S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-florofenil) etil)-2-nitrobenzensülfonamid sağlayarak vakumda konsantre edildi. LCMS (m / z): 418.2/420.2 (MH<sup>+</sup>), 0.62 dk.

**Adım 3. (S)- tert- bütül (1-(3- bromo-5- florofenil)- 2-(2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat**

5 (S)-N -(2-amino-2-(3-bromo-5-florofenil) etil)-2- nitrofenilsülfonamid (1.55 g, 3.71 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12.35 mL) içinde çözüldü ve ardından TEA (0.517 mL, 3.71 mmol), ve Boc-anhidrit (1.119 mL, 4.82 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı ve konsantre edildi. Ham ürün, (S)- tert- bütül (1-(3- bromo-5- florofenil)- 2-(2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat verecek şekilde flaş  
10 kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 462.0/464.0 (MH<sup>+</sup>-56), 0.99 dk.

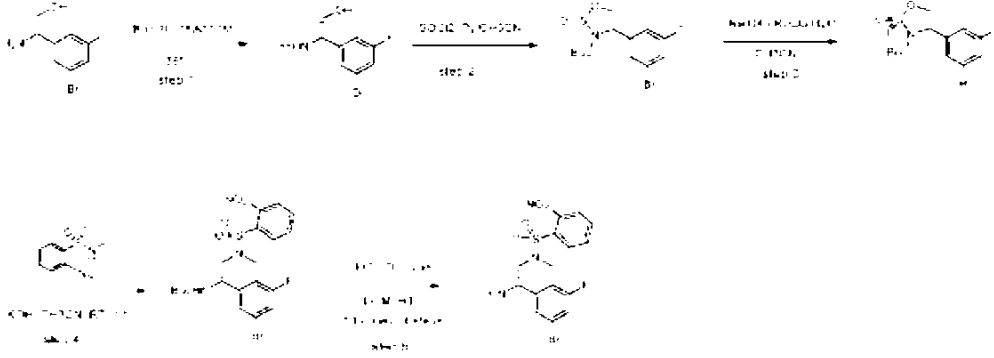
**Adım 4. (S)- tert- bütül (1-(3- bromo-5- florofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat**

(S)- tert- bütül (1-(3- bromo-5- florofenil)- 2-(2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat (2.3 g, 4.44 mmol), DMF (14.79 mL) içinde çözüldü. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.226 g, 8.87 mmol) ve Mel  
15 (0.416 mL, 6.66 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı ve daha sonra su ilave edildi. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile özütlendi. Organik, su ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, (S)- tert- bütül (1-(3- bromo-5- florofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat (2.3 g, 4.32 mmol, % 97 verim) verecek şekilde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı.

**Adım 5. (S)-N-(2-amino-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil)-N- metil- 2- nitrobenzensülfonamid**

(S)- tert- bütül (1-(3- bromo-5- florofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat (2.3 g, 4.32 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içinde çözüldü ve HCl (dioksan içinde 4 M, 4.44 mL, 17.75 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca  
25 karıştırıldı. Heptan eklendi. Katı süzüldü ve (S)-N-(2-amino-2-(3- bromo- 5- florofenil) etil)-N- metil- 2- nitrobenzensülfonamid (1.8 g, 3.84 mmol, % 87 verim) elde etmek üzere hava ile kurutuldu. LCMS (m / z): 432,2/434,1 (MH<sup>+</sup>), 0.69 dk.

(S)-N-(2-amino- 2-(3- bromo- 5- florofenil) etil)-N-metil-2-nitrobenzensülfonamid hidroklorür tuzu aşağıdaki gibi hazırlandı:



**Adım 1:** (S)-tert-bütül (1-(3- bromo- 5- florofenil)-2-hidroksietil) karbamat.

DCM (390 mL) içindeki bir buzla soğutulmuş (S)-2- amino- 2-(3-bromo- 5- florofenil) etanol (30 g, 111 mmol) (HCl tuzu) çözeltisine, TEA (46.5 mL, 333 mmol), bunu takiben

5 Boc anhidrit (50 ml DCM içinde 26.4 mL, 114 mmol) ilave edildi. Ekleme 15 dakikada tamamlandı. Buzlu su banyosu çıkarıldı ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı konsantre edildi, (su banyosu sıcaklığı 30 °C'nin altında tutuldu), kalıntı 500 ml EtOAc ile seyreltildi, 100 ml 1N NaOH, 100 ml su ve 100 ml tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve bir viskoz sıvı (küçük

10 ölçeklerde, bir yarı-katı) olarak ham ürünü vermek üzere konsantre edildi. Bu yapışkan (ya da yarı-katı) ürüne 120 ml Et<sub>2</sub>O ilave edildi ve elde edilen karışım, daha sonra, 5 dakika boyunca ses dalgalarına maruz bırakıldı. Karışım yaklaşık 60 ml toplam hacme konsantre edildi. Oda sıcaklığında 1 saat sonra, beyaz bir kristalimsi katı çöktü. (kristal oluşmamışsa, ~ 2 mg tohum eklendi). 4 saat sonra, beyaz katı süzüldü, minimal

15 miktarda eter ile yıkandı ve istenen ürün olarak toplam 30.5 g beyaz katı verecek şekilde kurutuldu (en az 1 saat boyunca ev vakumunda). Süzülen madde konsantre edildi ve yukarıdaki prosedür tekrarlandı ise geri kazanım iyileştirilmiştir. (S)-tert-bütül (1-(3- bromo- 5- florofenil)-2-hidroksietil) karbamat: 30.5 g, % 82 verim. LC-MS: (MW-56): 279.8 m/z 0.84 dk'da. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 1.29-1.43 (m, 8 H) 3.38-3.55 (m, 2 H) 4.39-4.61 (m, 1 H) 4.84 (t, J = 5.67 Hz, 1 H) 7.15 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.24-7.44 (m, 3 H).

20

**Adım 2:** (4S)-tert- bütül 4-(3- bromo- 5- florofenil)-1,2,3- oksatiazolidin- 3- karboksilat 2- oksit. Azot atmosferi altında -40 -45 °C'de (iç sıcaklık, -55 °C civarında kuru buz-aseton banyosu sıcaklığı) asetonitril (280 ml) içindeki bir SOCl<sub>2</sub> (19.98 mL, 274 mmol)

25 çözeltisine, CH<sub>3</sub>CN (175 ml) içinde (S)- tert- bütül (1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil) karbamat (30.5 g, 91 mmol) ilave edildi. Ekleme, yaklaşık 30 dakikada tamamlandı. -40-45 °C'de yaklaşık 20 dakika karıştırıldıktan sonra piridin (40.6 mL,

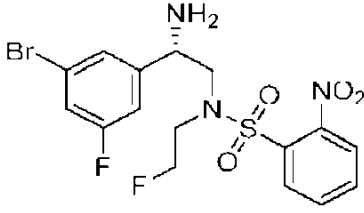
502 mmol) ilave edildi (yaklaşık 10 dakika içinde). -40 °C'de 10 dakika karıştırıldıktan sonra, soğutma banyosu çıkarıldı, karışım oda sıcaklığına ısıtıldı ve 2 saat karıştırıldı. LC-MS, iki diastereomerik ürün ve bir miktar dimer yan ürünü göstermiştir. Karışım, 400 ml EtOAc ile seyreltildi, tuzlu su (200 ml) üç kez yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve açık sarı viskoz bir sıvı olarak 35.7 gram ham ürün verecek şekilde konsantre edildi (40 °C civarında su banyosu, yaklaşık 2 saat), bu hemen sonraki adımda kullanıldı ya da 4 °C'de saklandı. (4S)-tert- bütül 4-(3- bromo- 5- florofenil)-1,2,3- oksatiazolidin- 3- karboksilat 2- oksit.: LC-MS: (MW-100): 1.02 dakikada 281.8

10 Adım 3: (S)-tert- bütül 4-(3- bromo- 5- florofenil)-1,2,3- oksatiazolidin- 3- karboksilat 2,2- dioksit. Asetonitril (420 mL) içindeki bir buzlu suyla soğutulmuş (4S)-tert- bütül 4-(3- bromo- 5- florofenil)-1,2,3- oksatiazolidin- 3- karboksilat 2- oksit (34.6 g, 91 mmol) çözeltisine karıştırma altındayken, NaIO<sub>4</sub> (29.2 g, 137 mmol) ve rutenyum triklorür hidrat (0.359 g, 1.729 mmol), bunu takiben su (320 ml) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 2 saat süreyle 0 °C'de karıştırıldı. Karışım EtOAc (500 ml) ile seyreltildi, tuzlu su (200 ml) ile iki kez yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve sonraki adımda doğrudan kullanılan ham ürünün elde edilmesi için konsantre edildi. 40.3 gram ham ürünü elde edilmiştir. LC-MS: (MW + Na): 1.01 dakikada 419.9 m / z.

Adım 4: (S)- tert- bütül (1-(3- bromo-5- florofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat Oda sıcaklığında, asetonitril (400 ml) içindeki bir N- metil- 2- nitrobenzensülfonamid (18.69 g, 86 mmol) çözeltisine KOH (10.21 g, 182 mmol, ticari, toz form) ilave edildi. Elde edilen karışım, 180 ml CH<sub>3</sub>CN içindeki (S)-tert- bütül 4-(3- bromo- 5-florofenil)-1,2,3- oksatiazolidin-3- karboksilat 2,2- dioksit (36.1 g, 91 mmol) ilave edilmeden önce (ekleme işlemi, 15-20 dakika da tamamlandı), oda sıcaklığında 25 yaklaşık 15 dakika karıştırıldı. Elde edilen karışım 1 -2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, yaklaşık 200 ml toplam hacme konsantre edildi. Kalıntıya 600 ml EtOAc ilave edildi, bunu iki kez 180 ml 3N HCl, 200 ml 1N NaOH ve tuzlu su (200 ml) ile yıkama takip etti. Çözelti Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, celite (~30 g) ve silika jel (20 g) içeren bir filtre hunisinden geçirilerek filtre edildi. Filtrelenen çözelti, 30 sonraki adımda doğrudan kullanılan viskoz bir sıvı olarak 40.3 gram ürün verecek şekilde konsantre edildi. (S)- tert- bütül (1-(3- bromo-5- florofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat: LC-MS: (MW + Na): 1.07 dakikada 555.8 m / z. (40.3 g, 76 mmol, % 83 verim).

Adım 5: (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-florofenil) etil)-N-metil-2-nitrobenzensülfonamid hidroklorür tuzu DCM (420 mL) içindeki bir (S)-tert-bütül (1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(N-metil-2-nitrofenilsülfonamido) etil) karbamat (40 g, 75 mmol) çözeltisine, oda sıcaklığında HCl (dioksan içinde 4M, 150 ml, 601 mmol) ilave edildi. Elde edilen çözelti oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı, bu sırada beyaz bir katı çöktü. Reaksiyon karışımı süzüldü, beyaz katı, DCM (50 ml x 2) ile yıkandı ve beyaz bir katı halinde 23.8 gram arzu edilen ürün verecek şekilde vakumla kurutuldu. (HCl tuzu). (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-florofenil) etil)-N-metil-2-nitrobenzensülfonamid (23.8 g, dört aşamada % 68 verim). LC-MS: (M+1): 433.9 m/z 0.66 dakikada. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <dmso>) ppm 2.86 (s, 3 H) 3.56-3.82 (m, 2 H) 4.61 (t, J = 7.24 Hz, 1 H) 7.42-7.61 (m, 2 H) 7.68 (d, J = 1.57 Hz, 1 H) 7.75 -8.05 (m, 4 H).

**(S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-florofenil) etil)-N-(2-floroetil)-2-nitrobenzensülfonamid sentezi**

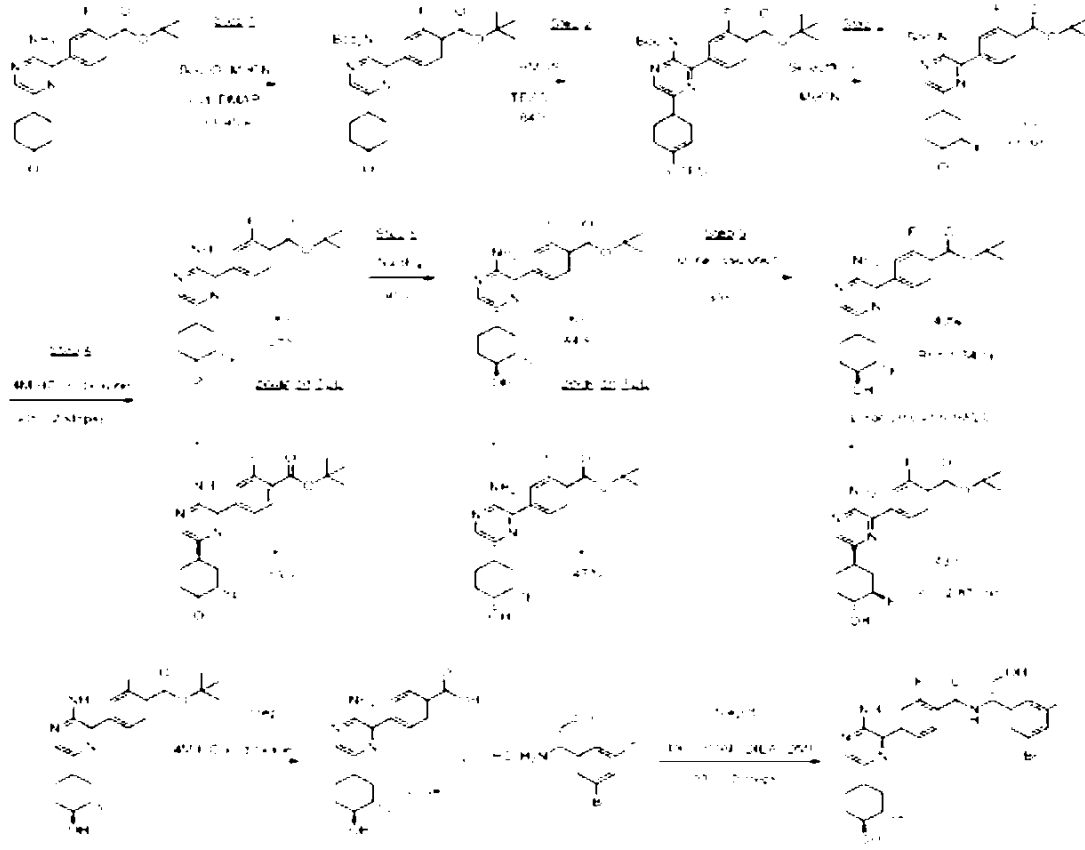


15 Şema 83'teki adımlar 4 ve 5'i takiben, 1-bromo-2-floroetan kullanılarak, (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-florofenil) etil)-N-(2-floroetil)-2-nitrobenzensülfonamid elde edildi. LCMS (m / z): 464,1/466,1 (MH<sup>+</sup>), 0.71 dk.

**Örnek 182**

20 **4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid sentezi**

Şema 84



**Adım 1. Imidodikarbonik asit, 4-(3 -((tert- bütoksikarbonil) amino)-6-(4- oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat, 1,3- bis (1,1- dimetiletil) ester**

5 Asetonitril (130 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3- amino- 6-(4- oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat (3 g, 7.78 mmol) çözeltisine, Boc<sub>2</sub>O (6.33 mL, 27.2 mmol) ve DMAP (0.048 g, 0.389 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyu oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Uçucu maddeler, indirgenmiş basınç altında döner buharlaştırıcı üzerinde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün, imidodikarbonik asit, 4-(3 -((tert- bütoksikarbonil) amino)-6-(4- oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat, 1,3- bis (1,1- dimetiletil) ester (4.34 g, 7.41 mmol, % 95) sağlamak üzere % 0-50 EtOAc / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisiyle saflaştırıldı. LCMS (m / z): 586.5 (MH<sup>+</sup>), 1.24 dk; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, KLOROFORM-d) δ ppm 8.52-8.41 (m, 1H), 7.97 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61-7.44 (m, 2H), 3.46-3.30 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 4H), 2.38 (dd, J = 3.0, 13.7 Hz, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 9H), 1.42-1.29 (m, 18H).

15 **Adım 2. Imidodikarbonik asit, 4-(3-((tert- bütoksikarbonil) amino)- 6-(4- ((triethylsilyl) oksi) sikloheks-3- en- 1-il) pirazin-2-il)-2- florobenzoat, 1,3- bis (1,1- dimetiletil) ester**



THF (68.9 mL) içindeki bir imidodikarbonik asit, 4-(3-((tert- bütoksikarbonil) amino)-6-(4- oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat, 1,3- bis (1,1- dimetiletil) ester (12.1 g, 20.66 mmol) çözeltilisine, LiHMDS (THF içinde 1 M) (22.73 mL, 22.73 mmol)-78 °C'de yavaş yavaş ilave edildi. 30 dakika karıştırıldıktan sonra trietilklorosilan (3.67 mL, 21.69 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar ılıtıldı ve 1 saat karıştırıldı. Doymuş sodyum bikarbonat çözeltilisi eklendi ve karışım EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman, su ve tuzlu su ile iyice yıkandı, susuz NaHCO<sub>3</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakumda konsantre edildi. Ham ürün, imidodikarbonik asit, 4-(3-((tert- bütoksikarbonil) amino)- 6-(4-((trietilsilil) oksi) sikloheks-3- en- 1-il) pirazin-2-il)-2- florobenzoat, 1,3- bis (1,1- dimetiletil) ester (12.1 g, 17.29 mmol) sağlamak üzere % 5 EtOAc / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisiyle saflaştırıldı. LCMS (m / z, nötr-polar olmayan yöntem): 701.8 (MH<sup>+</sup>), 1.14 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 4.97 (br. s., 1H), 3.16-3.00 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.19-1.94 (m, 3H), 1.61 (s, 9H), 1.33 (s, 18H), 1.06-0.94 (m, 8H), 0.77-0.64 (m, 6H).

**Adım 3. Imidodikarbonik asit, 4-(3-((tert- bütoksikarbonil) amino)-6-(3-floro- 4- oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat, 1,3- bis (1,1- dimetiletil) ester**

Asetonitril (57.6 mL) içindeki bir imidodikarbonik asit, 4-(3-((tert- bütoksikarbonil) amino)- 6-(4-((trietilsilil) oksi) sikloheks-3- en- 1-il) pirazin-2-il)-2- florobenzoat, 1,3- bis (1,1- dimetiletil) ester (12.1 g, 17.29 mmol) çözeltilisine, 0 °C'de Selectfluor® (7.96 g, 22.47 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve gece boyunca karıştırıldı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltilisi ile söndürüldükten sonra Reaksiyon karışımı, EtOAc ile özütlendi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve sonraki adımda daha fazla saflaştırılmaksızın kullanılan imidodikarbonik asit, 4-(3-((tert- bütoksikarbonil) amino)-6-(3-floro- 4- oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat, 1,3- bis (1,1- dimetiletil) esteri (10.44 g, 17.29, % 100) sağlamak üzere vakum ortamında konsantre edildi. LCMS (m / z, nötr-polar olmayan yöntem): 604.3 (MH<sup>+</sup>), 1.12 dk.

**Adım 4. (+/-)- tert- bütül 4-(3-amino-6-((1R, 3R)-3- floro- 4- oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat**

THF (57.6 mL) içindeki bir imidodikarbonik asit, 4-(3-((tert- bütoksikarbonil) amino)-6-(4- oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat, 1,3- bis (1,1- dimetiletil) ester (10.44

g, 17.29 mmol) çözeltilisine, oda sıcaklığında dioksan içinde 4M HCl (130 mL, 519 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3-4 saat karıştırıldı; bu, t-bütül esterinin hidrolizden karboksilik aside dönüşmesini önlemek için LCMS ile izlendi. Reaksiyon su banyosunda soğutuldu ve doymuş sodyum karbonat ile nötralize edildi. Meydana gelen karışım, EtOAc ile üç defa ekstrakte edilmiştir. Birleşik organik katmanlar tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Kalıntı, (+/-)- tert-bütül 4-(3-amino-6-((1R, 3R)-3- floro- 4- oksosikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (1.9 g, 4.71 mmol, % 27.2) ve (+/-)- tert- bütül 4-(3-amino-6-((1S, 3S)-3- floro- 4- oksosikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (926 mg, 2.295 mmol, % 13.3) sağlamak üzere % 0-100 EtOAc / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): Sırası ile 404.3 (MH<sup>+</sup>), 0.84 dk ve 404.3 (MH<sup>+</sup>), 0.84 dk.

**Adım 5. (+/-)- tert- bütül 4-(3-amino-6-((1S, 3S, 4S)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat**

MeOH (47.1 mL) içindeki bir (+/-)- tert- bütül 4-(3-amino-6-((1R, 3R)-3- floro- 4- oksosikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (1.9 g, 4.71 mmol) çözeltilisine, NaBH<sub>4</sub> (0.267 g, 7.06 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat karıştırıldı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile söndürüldükten sonra reaksiyon karışımı, EtOAc ile özütlendi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, sodyum üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, (+/-)- tert- bütül 4-(3-amino-6-((1S, 3S, 4S)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (839 mg, 2.07mmol, % 43.9) ve (+/-)- tert- bütül 4-(3-amino-6-((1R, 3R, 4R)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (900 mg, 2.22 mmol, % 47) sağlamak üzere heptan içinde flat % 35 EtOAc ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): Sırası ile 406.3 (MH<sup>+</sup>), 0.85 dk ve 406.3 (MH<sup>+</sup>), 0.85 dk.

**Adım 6. Tert- bütül 4-(3-amino-6-((3S, 4S)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat**

Tert- bütül 4-(3-amino-6-((1S, 3S, 4S)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (839 mg, 2.07mmol), tek enantiomer tert- bütül 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzoat (Rt = 1.61 dk, 336 mg, 0.829 mmol, % 40) ve daha az polar enantiomer (Rt = 2 = 2.45 dk, % 43) sağlamak üzere kiral ayırmaya (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), CO<sub>2</sub> / EtOH + % 0.1 DEA = 70/30, SFC = 5 ml / dakika) tabi tutuldu.

**Adım 7. 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- flo-ro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoik asit**

DCM (0.444 mL) içindeki bir-tert- bütül 4-(3-amino- 6-((1S, 3S, 4S)-3- flo-ro-4- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-2-florobenzoat (90 mg, 0.22 mmol) çözeltilisine dioksan  
5 içinde 4 M HCl (3.7 mL, 14.80 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyu oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Uçucu maddeler vakumda buharlaştırıldıktan sonra, reaksiyon karışımı, Et<sub>2</sub>O ile toz haline getirildi ve daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki adımda kullanılan, bir HCl tuzu olarak 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- flo-ro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asidi (86 mg, 0.22 mmol, % 100) temin  
10 etmek üzere filtre edildi. LCMS (m / z): 350,2 (MH<sup>+</sup>), 0.51dk.

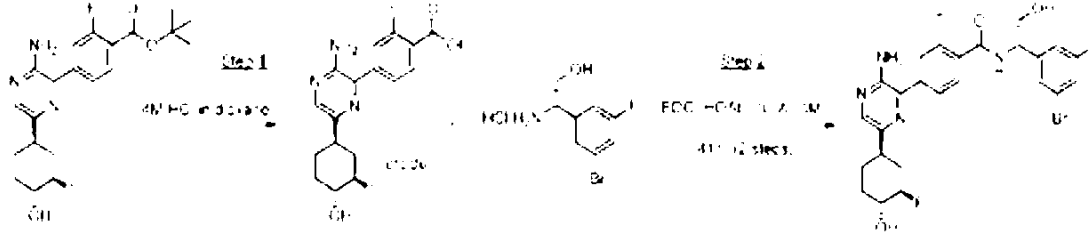
**Adım 8. 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- flo-ro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

DMF (573 µl) içindeki bir 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- flo-ro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit (20 mg, 0.057 mmol) çözeltilisine, (S)-2- amino- 2-(3-  
15 bromo- 5-florofenil) etanol HCl tuzu (18.59 mg, 0.069 mmol), aza-HOBt (11.69 mg, 0.086 mmol), EDC (21.95 mg, 0.115 mmol) ve DIEA (30.0 µl, 0.172 mmol) ilave edildi. Karışım 15 saat karıştırıldı. Su ilave edildi ve reaksiyon karışımı EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik katmanlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün HPLC ile saflaştırıldı. Saf fraksiyonlar, bir TFA  
20 tuzu halinde 4-(3- amino-6 -((1S, 3S, 4S)-3- flo-ro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- N -((S)-1-(3- bromo- 5- florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid (12.9 mg, 0.019 mmol, % 32.8) sağlamak üzere liyofilize edildi. LCMS (m / z): 565.1/567.1 (MH<sup>+</sup>), 0.72 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.78 (s, 2H), 7.63-7.47 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.02 (m, 2H), 5.15-5.03 (m, 1H), 4.43-4.15 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62-  
25 3.47 (m, 1H), 2.76 (br. s., 1H), 2.19 (dd, J = 3.1, 6.3 Hz, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 2H), 1.56 (dd, J = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 1.42 (br. s., 1H). Mutlak stereokimya, 4-(3-amino-6 -((1S, 3S, 4S)-3-flo-ro-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)- N -((S)-1-(3- bromo- 5- florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid'in X-ışını ko-yapısının bilgisine dayanılarak belirlenmiştir.

30 **Örnek 183**

**4-(3- amino- 6-((1R, 3R,4R)- 3- flo-ro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1- (3- bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi**

## Şema 85



**Adım 1. 4-(3- amino- 6-((1R, 3R,4R)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoik asit**

- 5 DCM (2 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3-amino- 6-((1R,3R,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat (Şema 84: 365 mg, 0.9 mmol) çözeltilisine, dioksan (8 mL, 32.0 mmol) içinde 4 M HCl ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 gün süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Uçucu maddeler vakumda buharlaştırıldıktan sonra daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki aşama için kullanılan
- 10 4-(3- amino- 6-((1R, 3R,4R)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 350.3 (MH<sup>+</sup>), 0.48 dk.

**Adım 2. 4-(3- amino- 6-((1R, 3R,4R)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

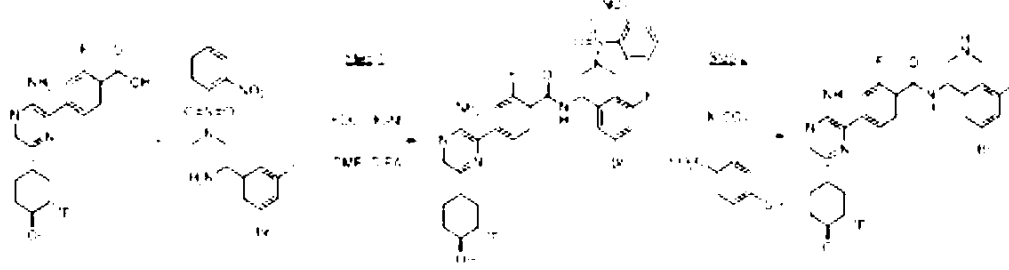
- DMF (573 µl) içindeki bir 4-(3- amino- 6-((1R, 3R,4R)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit (20 mg, 0.057 mmol) çözeltilisine, (S)-2- amino- 2-(3- bromo- 5-florofenil) etanol HCl tuzu (18.59 mg, 0.069 mmol), aza-HOBt (11.69 mg, 0.086 mmol), EDC (21.95 mg, 0.115 mmol) ve DIEA (30.0 µl, 0.172 mmol) ilave edildi. Karışım 15 saat karıştırıldı. Su ilave edildi ve reaksiyon karışımı EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik katmanlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün HPLC ile saflaştırıldı. Saf fraksiyonlar, bir TFA tuzu halinde 4-(3- amino-6 -((1R, 3R, 4R)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- N -((S)-1-(3- bromo- 5- florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid (16.1 mg, 0.023 mmol, % 41) sağlamak üzere liyofilize edildi. LCMS (m / z): 565.1/567.1 (MH<sup>+</sup>), 0.72 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.86-7.69 (m, 2H), 7.65-7.47 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.22-7.06 (m, 2H), 5.08 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.41-4.14 (m, 1H), 3.85-3.67 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 1H), 2.74 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.17 (td, J = 3.1, 6.3 Hz, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.65-1.30 (m, 2H). Mutlak stereokimya, 4-(3-amino-6 -((1R, 3R, 4R)-3-floro-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)- N -((S)-1-(3- bromo- 5-
- 15
- 20
- 25

florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid'in erk 2 içindeki X-ışını ko-yapısının bilgisine dayanılarak belirlenmiştir.

### Ornek 184

#### **4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamid sentezi**

Şema 86



#### **Adım 1. 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil)- 2- florobenzamid**

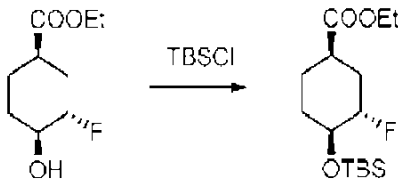
DMF (1.28 ml) içindeki bir 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit (156 mg, 0.403 mmol) çözeltilisine, (S)-N-(2- amino- 2-(3- bromo- 5- florofenil) etil)- N- metil- 2- nitrobenzensülfonamid (180 mg, 0.384 mmol), HOAt (105 mg, 0.768 mmol), DIEA (402 µl, 2.8 mmol) ve EDC.HCl (147 mg, 0.768 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı, LCMS ürünü gösterdi. Karışım EtOAc ile seyreltildi ve su ile ve bir kez doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile yıkandı ve organik katman kurutuldu (magnezyum sülfat), filtrelendi ve 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(N- metil- 2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamid sağlayarak vakumda konsantre edildi. Ham ürün, ISCO kolon kromatografisi ile (heptan içinde % 0-100 EtOAc) saflaştırıldı ve bu da 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil)- 2- florobenzamide (% 99) yol açtı.

#### **Adım 2. 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamid**

DMF (3.8 mL) içindeki bir 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3-bromo- 5-florofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenilsülfonamido) etil)-2- florobenzamid (293 mg, 0.38 mmol) çözeltilisine, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (371 mg, 2.69 mmol) ve 4- merkaptobenzoik asit (207 mg, 1.34 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 55 dakika boyunca 45 °C'de mikrodalga sentezleyicide ısıtıldı. Reaksiyondan sonra su eklendi ve karışım üç kez EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi ve su ile üç kez yıkandı. Toplanan organik tabakalar sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi, ve vakum ortamında konsantre edildi. Kalıntı, 150 mg 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamid sağlamak üzere EtOAc (su içinde % 20 MeOH ve % 5 amonyum içerir) ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 578, 580 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.27-5.10 (m, 1H), 4.42-4.13 (m, 1H), 3.65-3.49 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.74 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 2H), 1.55 (dq, J = 3.1, 12.9 Hz, 1H), 1.46-1.33 (m, 1H).

Alternatif olarak, 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamid aşağıdaki gibi sentezlenebilir:

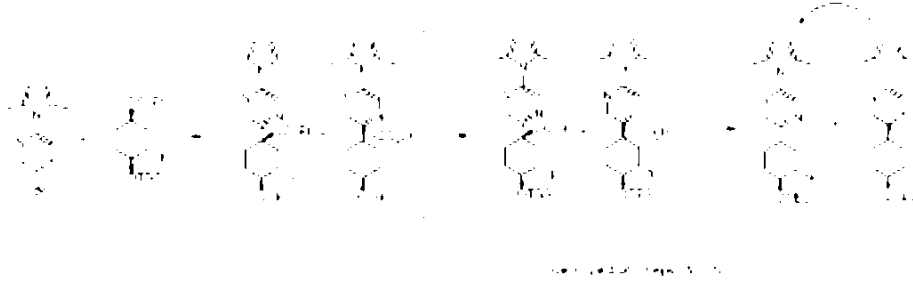
**(1R,3S,4S)-etil 4 -((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3- florosikloheksankarboksilat**



500 mL'lik bir şişeye (1R,3S,4S)-etil 3- floro- 4- hidroksisiklohekzan- karboksilat (17 g, 89.3 mmol, % 97.9 ee), TBSCl (17.5 g, 116.1 mmol) ve DCM (200 mL) eklendi. Nihai berrak çözeltiliye, imidazol (12.1 g, 178 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı, 16 saat karıştırıldı. Su (100 mL) ilave edildi ve karışım 10 dakika daha karıştırıldı. Fazlar ayrıldı ve organik katman suyla (100 mL) yıkandı ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi (40 ± 5 °C, 50-250 mbar). Silika üzerinde bir heptan ve etil asetat (100: 1) karışımı ile elüte edilerek flaş kromatografi ile saflaştırma, renksiz bir yağ halinde (1R,3S,4S)-etil 4 -((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3- florosikloheksankarboksilat (20.6). g,

verim% 75.7) verdi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.38 ~ 4.52 (m, 1 H), 4.03 ~ 4.08 (dd, J = 12 Hz, J = 8 Hz, 2 H), 3.77 ~ 3.81 (m, 1 H), 2.54 ~ 2.60 (m, 1 H), 1.93 ~ 2.06 (m, 1 H), 1.58 ~ 1.86 (m, 4 H), 1.46-1.50 (m, 1 H), 1.17 ~ 1.20 (t, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 3 H), 0.85(s, 9 H), 0.03 ~ 0.04 (d, J = 4 Hz, 8 H), [M+H]<sup>+</sup> = 305.1, GC-MS vasıtası ile  
 5 (Alet: Agilent Technologies, GC 6890N, MS 5975C. GC koşulları: Kolon: HP-5 MS, Kapiller: 30.0 m × 250 µm × 0.25 µm, Dedektör parametreleri: Sıcaklık: 350 °C, Akış H<sub>2</sub> : 40 mL / dak, Hava akışı: 400 mL / dak, Ozyapı (He): 40 mL / dak. Enjektör parametreleri: sıcaklık: 200 °C. Bölünme oranı: 100 :1. Taşıyıcı gaz: He, Akış: 2.0 mL/dk; Mod: Sabit akış. Fırın parametreleri: 0 dak, 50 °C; 2.0 dk, 50 °C; 5.33 dk, 100  
 10 °C; 15.83 dk, 270 °C. Enjeksiyon hacmi: 1 µL, Şırınga yıkama solventi: asetonitril. MS koşulları: Volt: 70 EV, Tarama aralığı: m/z = 50~ 550)

**2 -((1S,3S,4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3- florosikloheksil)-5-(2,5- dimetil- 1H- pirol-1-il) pirazin**



15 1 L'lik bir şişeye 2- bromo- 5-(2,5- dimetil- 1H- pirol- 1- il) pirazin (23 g, 67 mmol), (1R,3S,4S)-etil 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)- 3- florosikloheksankarboksilat (28 g, 83 mmol), {[P(t-Bu)<sub>3</sub>]PdBr}<sub>2</sub> (800 mg, 1 mmol), ardından toluen (250 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı, azot ile temizlenerek üç kez gazdan arındırıldı ve daha sonra -35 ± 5 °C'ye kadar soğutuldu. Reaksiyon karışımına, damla damla NaHMDS (47 mL, THF  
 20 içerisinde 2 M, 94 mmol) ilave edildi. Sıcaklık bir saatlik bir süre boyunca oda sıcaklığına yükseltildi ve 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı % 8 sulu amonyum klorür (200 mL) ile söndürüldü, fazlar ayrıldı ve sulu tabaka heptan (300 mL) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katman % 10 tuzlu su (400 mL) ile yıkandı, 1R ve 1S diastereomerlerin bir karışımı olarak 48 gr (1RS,3S,4S)- etil 4-((tert bütildimetilsilil)  
 25 oksi)- 1-(5-(2,5- dimetil- 1H- pirol-1- il) pirazin- 2- il)-3- florosikloheksanekarboksilat verecek şekilde indirgenmiş basınçta (45 ± 5 °C, 50 ~ 100 mbar) konsantre edildi. Bu materyal, bir sonraki adım için daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır. HPLC tutma süresi = 8.274 dk HPLC metodu d: Cihaz: Agilent Technologies 1200 serisi. Kolon:

Sular X köprüsü C18, 150 \* 3.0 mm, 3 um. Kolon sıcaklığı: 35 °C. Akı ş hızı: 0,70 mL/dk. Algılama: 210 nm / DAD. Mobil faz bileşimi: A: Su içinde % 0.1 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; B: asetonitril. Gradyan: 0 min: % 90 A, % 10 B; 5 dakika: % 100 B; 11 dakika 100% B. LC-MS yöntemi: [M+H]<sup>+</sup> = 476.2706, <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.47 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 5.85(s, 2 H), 4.39 ~ 4.52 (m, 1 H), 4.14 (dd, J = 12 Hz, J = 8 Hz, 2 H), 3.59 ~ 3.66 (m, 1 H), 2.28 ~ 2.94 (m, 1H), 2.06 (s, 6 H), 1.84 ~ 1.97 (m, 3 H), 1.46 ~ 1.52 (m, 3 H), 1.14 ~ 1.17 (t, J = 12 Hz, J = 8 Hz, 2H), 0.81 (s, 9 H), 0.01 (d, J = 4 Hz, 6 H).

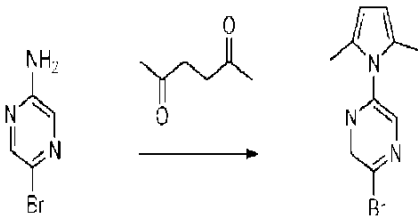
1 L'lik bir şişeye (1RS,3S,4S)- etil 4-((tertbütildimetilsilil) oksi)- 1-(5-(2,5- dimetil- 1H-pirol-1- il) pirazin- 2- il)-3- florosikloheksanekarboksilat (48g, 67 mmol), etanol (250 mL), bunu takiben % 11 sulu NaOH çözeltisi (112 g, 300 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 16 saat boyunca 30 ± 5 °C'de karı ştırıldı ve daha sonra, % 10 sulu HCl (70 mL) ile pH = 6-7'ye kadar söndürüldü. Etanolün indirgenmiş basınç altında (50 ± 5 °C, 50 ~ 100 mbar) damıtılmasından sonra, elde edilen karışımın pH'ı, % 10 HCl ile 4 ve 5 arasına ayarlandı. Sulu çözelti, IPAc (200 mL ×2) ile iki kez ekstrakte edildi. Birleşik organik katmanlar % 10 tuzlu su (200 mL) ile yıkandı, sonraki adımda daha fazla saflaştırılmadan kullanılan, 46 gr (1RS,3S,4S)- 4-((tertbütildimetilsilil) oksi)- 1-(5-(2,5- dimetil- 1H- pirol-1- il) pirazin- 2- il)-3- florosikloheksanekarboksilik asit verecek şekilde indirgenmiş basınçta (50 ± 5 °C, 50 ~ 100 mbar) konsantre edil di. HPLC tutma süresi = 7.390 dk. (Cihaz: Agilent Technologies 1200 serisi. Kolon: Sular X köprüsü C18, 150 \* 3.0 mm, 3 um. Kolon sıcaklığı: 35 °C. Akı ş hızı: 0.70 mL/dk. Algılama: 210 nm / DAD. Mobil faz bileşimi: A: Su içinde % 0.1 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; B: asetonitril. Gradyan: 0 min: % 90 A, % 10 B; 5 dakika: % 100 B; 11 dakika 100% B. LC-MS yöntemi: [M+H]<sup>+</sup> = 448,2415.

500 mL'lik bir şişeye ((1RS,3S,4S)- 4-((tertbütildimetilsilil) oksi)- 1-(5-(2,5- dimetil- 1H-pirol-1- il) pirazin- 2- il)-3- florosikloheksanekarboksilik asit (46 g), tolüen (250 mL) ve HOAc (0.8 g, 13.3 mmol) azot altında ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca geri akıtıldı ve daha sonra % 6 sulu NaHCO<sub>3</sub> (200 mL) ilave edilmeden önce oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Fazlar ayrıldı ve sulu katman heptan (250 mL) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katman % 10 tuzlu su (200 mL) ile yıkandı ve bir yağ vermek üzere azaltılmış basınç (50 ± 5 °C, 50 ~ 100 mbar) altında konsantre edildi. Kalıntıya 80 mL metanol eklendikten sonra, karışım 55 ± 5 °C'ye ısıtıldı ve 1 saat karıştırıldı. Sıcaklık 2 saatlik bir süre boyunca 25±5 °C düşürüldü ve 2-3 saat daha karıştırıldı. Elde edilen süspansiyon süzüldü ve ıslak kek 3 saat boyunca indirgenmiş basınçta (50 ± 5 °C, 50 ~ 100 mbar), kristalli bir katı olarak 8.6 g 2-((1S,3S,4S)-4-((tert-



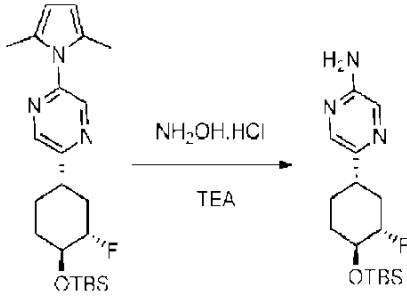
bütildimetilsilil) oksi)-3- florosikloheksil)-5-(2,5-dimetil- 1H-pirol- 1- il) pirazin (dr> 99: 1) verecek şekilde kurutuldu. Ana sıvı, 34.5 g (71 mmol) koyu renkli bir yağ vermek üzere azaltılmış basınç altında ( $50 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $50 \sim 100 \text{ mbar}$ ) konsantre edildi. Bu kalıntıya <sup>t</sup>BuOH (200 mL) ve ardından <sup>t</sup>BuOK (8.0 g, 71 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı  $90 \pm 5$  <sup>5</sup>  $^\circ\text{C}$ 'ye ısıtıldı ve 3 saat boyunca karıştırıldı. Sıcaklık, oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, % 10 sulu NaHCO<sub>3</sub> (150 mL), bunu takiben heptan (200 mL) ilave edildi ve karışım, ilave bir 10 dakika daha karıştırıldı. Fazlar ayrıldı ve sulu katman heptan (200 mL) ile yıkandı. Birleşik organik katmanlar % 10 tuzlu su (150 mL) ile yıkandı ve bir yağ kalıntısı vermek üzere azaltılmış basınç ( $50 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $50 \sim 100 \text{ mbar}$ ) altında konsantre edildi. Bu kalıntıya metanol (60 mL) ilave edildi ve karışım  $55 \pm 5$  <sup>10</sup>  $^\circ\text{C}$ 'ye ısıtıldı. 1 saat karıştırıldıktan sonra, sıcaklık 2 saatlik bir süre boyunca  $25 \pm 5$   $^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu ve ardından 2 saat daha karıştırıldı. Süspansiyon süzüldü ve ıslak kek 3 saat boyunca indirgenmiş basınçta ( $50 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $50 \sim 100 \text{ mbar}$ ), kristalli bir katı olarak 2-((1S,3S,4S)-4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3- florosikloheksil)-5-(2,5-dimetil- 1H-pirol- 1- il) pirazin (dr> 98: 1) ikinci partisini verecek şekilde kurutuldu (5.6 g, dr = 98:2). 2- bromo- 5-(2,5- dimetil- 1H- pirol-1- il) pirazininden başlayarak 4 adımın toplam verimi % 51.8'dir. mp =  $100.6 \text{ }^\circ\text{C}$  ,  $102.9 \text{ }^\circ\text{C}$ . LC / MS: [M+H]<sup>+</sup> = 404.2459, <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.53 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 4.25 ~ 4.43 (m, 1 H), 3.60 ~ 3.69 (m, 1 H), 3.25 (s, 6 H), 2.93 ~ 3.00 (m, 1 H), 2.19 ~ 2.27 (m, 1 H), 1.98 (s, 6 H), 1.72 ~ 1.90 (m, 3 H), 1.39 ~ 1.61 (m, 2 H), 0.80 (s, 9H), 0.01 (d, J = 4 Hz, 6 H), HPLC (Cihaz: Agilent Technologies 1200 serisi. Kolon: Sular X köprüsü C18, 150 \* 3.0 mm, 3 um. Kolon sıcaklığı:  $35 \text{ }^\circ\text{C}$ . Akış hızı: 0,70 mL/dk. Algılama: 210 nm / DAD. Mobil faz bileşimi: A: Su içinde % 0.1 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; B: asetonitril. Gradyan: 0 min: % 90 A, % 10 B; 5 dakika: % 100 B; 11 dakika % 100 B) tutulma süresi: 2 -((1S,3S,4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3- florosikloheksil)-5-(2,5- dimetil-1H- pirol-1-il) pirazin için 8.084 dakika ve 2 -((1R,3S,4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3- florosikloheksil)-5-(2,5- dimetil-1H- pirol-1-il) pirazin için 8.324 dakika.

### 2-bromo-5-(2,5-dimetil- 1H- pirol- 1- il) pirazin



250 mL'lik bir şişeye toluen (60 mL) içinde 5-bromo pirazin- 2- amin (18 g, 10.35 mmol), heksan- 2,5- dion (14.5 g, 12.41 mmol) ve PPTS (0.9 g, 0.36 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 16 saat boyunca geri akış için bir Dean-Stark tuzağı içinde ısıtıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve daha sonra indirgenmiş basınç altında ( $55 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ , 50 ~ 100 mbar) bir yağ halinde 2-bromo- 5-(2,5- dimetil- 1H- pirol- 1- il) pirazin (% 10 tolüen içeren 28 g, analiz verimi: % 95) verecek şekilde konsantre edildi. Bu materyal, daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252.0139$ ,  $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$ : 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 2.10 (s, 6 H). HPLC tutma süresi = 6.21 dk. Cihaz: Agilent Technologies 1200 serisi. Kolon: Sular X köprüsü C18, 150 \* 3.0 mm, 3 um. Kolon sıcaklığı:  $35 \text{ }^\circ\text{C}$ . Akış hızı: 0.70 mL/dk. Algılama: 210 nm / DAD. Mobil faz bileşimi: A: Su içinde % 0.1  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ; B: asetonytril. Gradyan: 0 dk: % 90 A, % 10 B; 5 dakika: % 100 B; 11 dakika % 100 B.

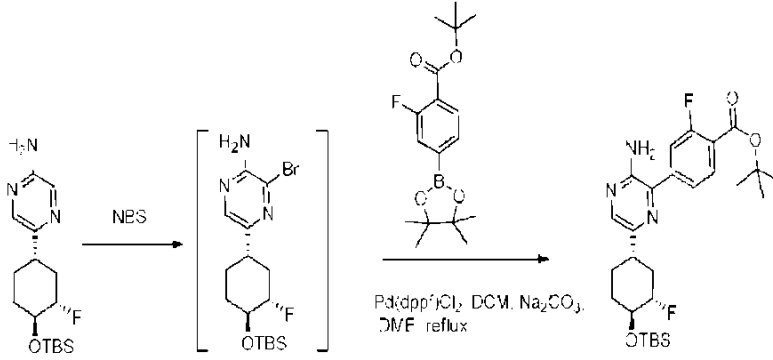
**5-((1S,3S,4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)- 3- florosikloheksil) pirazin-2- amin**



Etanol (7.5 kg) içindeki bir karıştırılmış 2-((1S,3S,4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)- 3- florosikloheksil)- 5-(2,5- dimetil- 1H- pirol- 1- il) pirazin (1250 g, 3097 mmol) solüsyonuna, hidroksilamin hidroklorür (860.9 g, 12388.2 mmol) ve bunu takiben trietilamin (642.5 g, 6349.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 42 saat boyunca geri akışa ( $77\text{-}78 \text{ }^\circ\text{C}$ ) ısıtıldı ve daha sonra yaklaşık  $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar soğutuldu. Vakum ( $<100 \text{ mbar}$ ) altında 6 kg etanolün  $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de damıtılmasından sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu, MTBE (7.0 kg) ve su (8.0 kg) ile seyreltildi. 10 dakika karıştırıldıktan sonra organik katman ayrıldı ve sulu katman, MTBE (6.0 Kg) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katmanlar art arda 2 x 12 kg su ve 8 kg % 10 tuzlu su ile yıkandı. MTBE katmanı, ham ürün olarak 1.2 kg sarı katı verecek şekilde vakum altında ( $<100 \text{ mbar}$ ) konsantre edildi. Ham ürün 2 kg DCM içerisinde çözüldü ve 2-((1S,3S,4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3- florosikloheksil)-5-(2,5-dimetil- 1H-pirol- 1- il) pirazin (310 g) yeniden elde etmek üzere EtoAc ve heptan ile (1/6, v/v) ile elüte edilerek silika kolon kromatografisi ile daha fazla saflaştırıldı, daha sonra açık sarı katı

olarak 5-((1S,3S,4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)- 3- florosikloheksil) pirazin-2- amin (650 g, % 64.5 verim) vermesi için EtoAc ve heptan (1/3, v/v) ile elüte edildi, mp 113-116 °C. ESI-MS (m/z): 326.1940 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HPLC (yöntem A), tutulma süresi 12.26 dak. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.50 (br. s, 2H), 4.41-4.46, 4.27-4.31 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.24-2.30 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (d, J = 8Hz, 6H).

**tert- bütül 4-(3-amino-6 -((1S,3S,4S)- 4 -((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3- florosikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoat**

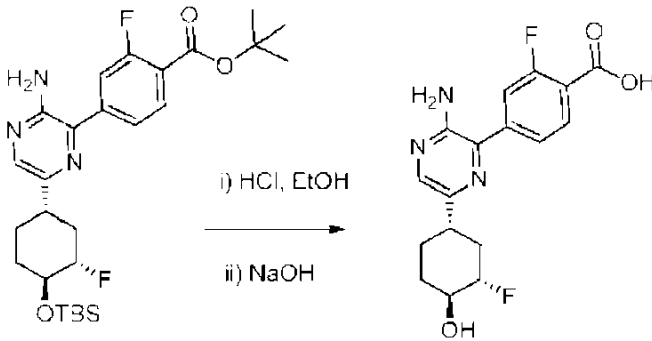


- 10 DMSO (5 L) ve su (400 mL) içindeki bir 5-((1S,3S,4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)- 3- florosikloheksil) pirazin-2- amin (620.0 g, 1904.8 mmol) çözeltisi, ~4 °C'ye soğutuldu. 1 saat içinde 10 kısım halinde NBS (389.8 g, 2190.5 mmol) ilave edildi ve reaksiyon sıcaklığı, 30 dakika boyunca sürekli karıştırma ile 5 °C'nin altında kontrol edildi. 0.3 M sulu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.5 kg) ilavesinden sonra, reaksiyon sıcaklığı 35 °C'ye
- 15 yükseltildi. MTBE (4.5 kg) eklendi ve karışım 10 dakika daha karıştırıldı. Faz ayrılmasından sonra sulu katman MTBE (4 kg) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katmanlar, 0.3 M sulu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.5 kg) ve su (8 kg) ile arka arkaya yıkandı ve 30-40 °C'de vakum altında, bir köpük halinde (770 g) ham ürün 3- bromo- 5-((1S,3S,4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3- florosikloheksil) pirazin-2-amin verecek şekilde
- 20 konsantre edildi. Bu ham ürün başkaca saflaştırılmadan sonraki adımda kullanıldı. ESI-MS (m/z): 404.1105, 406.1093 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HPLC (yöntem A), tutulma süresi 14.38 dak. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.81 (s, 1H), 4.99 (br. s, 2H), 4.37-4.42, 4.25-4.30 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.26-2.29 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (d, J = 8 Hz, 6H).
- 25 DME (3.0 kg) içindeki bir 3-bromo- 5-((1S,3S,4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)- 3- florosikloheksil) pirazin- 2- amin (760.0 g, 1879.4 mmol) ve tert- bütül 2- fluoro- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) benzoat (605.5 g, 1879.4 mmol)

çözeltisine, 2.0 M sulu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1880 mL, 3760 mmol) ve Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (38.4 g, 47.0 mmol) ilave edildi. N<sub>2</sub> ile üç kez gazından arındırıldıktan sonra, reaksiyon karışımı geri akış için ısıtıldı (79-80 °C) ve bu sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon sıcaklığı oda sıcaklığına soğutuldu ve MTBE (2.5 kg) ardından su (4.0 kg) eklendi. Karışım, faz ayrılmasından önce 10 dakika karıştırıldı ve sulu katman, MTBE (1.8 kg) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katmanlar, su (2 x 4 kg) ile yıkandı ve vakum altında, 30-40 °C'de ham ürün te rt- bütül 4-(3-amino- 6-((1S, 3S, 4S)- 4-((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3-florosikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat (ca. 1 kg) verecek şekilde konsantre edildi. Bu ham ürün ve EtOH (% 95, 3.2 kg) karışımı, bir çözelti vermek üzere 30 dakika boyunca geri akışa (78-80 °C) ısıtıldı. Sıcaklık 100 dakika içinde 40 °C'ye soğutuldu, ardından 30 dakika içerisinde su (800 g) ilave edildi. Sıcaklık 100 dakika içinde 5 °C'ye soğutuldu ve bu sıcaklıkta karıştırmaya, ilave bir 60 dakika daha devam edildi. Katı çökelti süzüldü ve ıslak kek EtOH / su (1.2 L, 5/1, hac / hac) ile yıkandı. Vakum altında 50 °C'de 5 saat kurutulduktan sonra tert- bütül 4-(3- amino- 6 -((1S, 3S, 4S)-4 -((tert- bütildimetilsilil) oksi)-3 -florosikloheksil) pirazin-2- il)-2-florobenzoat kahverengi bir toz (755 g, 2 aşamada % 76.4 verim, analiz saflığı % 98.8) halinde elde edildi . mp 169-172 °C. ESI-MS (m/z): 520.2739 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HPLC (yöntem A), tutulma süresi 15.76 dak. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.98 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.68 (br. s, 2H), 4.42-4.48, 4.30-4.36 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.46-1.68 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (d, J = 8 Hz, 6H).

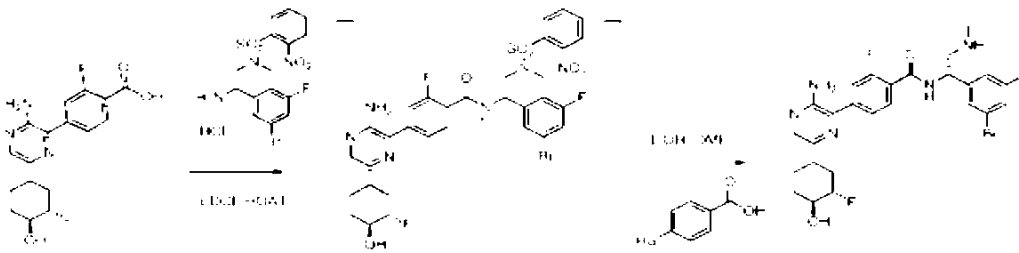
**4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit**

25



EtOH (3.6 kg) içindeki bir tert- bütül 4-(3-amino-6 -((1S, 3S, 4S)-4 -((tertbutildimetilsilil) oks)-3- florosikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoat (685.0 g, 1318.0 mmol) süspansiyonuna, sulu HCl (% 36, 400.5 g, 3954.2 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 °C'ye ısıtıldı ve 4 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sıcaklığı 5 °C'ye düşürüldü ve su (1.6 kg) içindeki bir NaOH (342.7 gr, 8567.5 mmol) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 °C'ye ısıtıldı ve 18 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon karışımının pH'si, katı bir çökelti oluşturmak için 4 N sulu HCl kullanılarak 5'e ayarlandı. 40-50 °C'de vakum altında EtOH'nin damıtılmasından sonra, kalıntıya su (2.5 kg) ilave edildi ve sıcaklık 1 saat içinde 5 °C'ye kadar soğutuldu. Süspansiyon 10 filtrelendi, katı toplandı ve kahverengi bir toz (460 g, 230 nm'de HPLC saflığı % 98.2, kantitatif verim) halinde 4-(3- amino- 6 -((1S,3S,4S)- 3-floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzoik asit vermek üzere 24 saat boyunca 50-60 °C'de vakum altında (<100 mbar) kurutuldu. Mp 226-228 °C. ESI-MS (m / z): 350.1282 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HPLC (yöntem A), tutulma süresi 5.93 dak. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6): 13.32 (br. s, 1H), 8.00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.24 (br. s, 2H), 5.16 (br. s, 1H), 4.44-4.49, 4.30-4.35 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.36-1.46 (m, 1H).

**4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamid**



DMF (2.5 kg) içindeki bir 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit (300 g, % 95 analiz, 815.8 mmol) ve (S)-N-(2- amino- 2-(3- bromo- 5- florofenil) etil)- N- metil- 2- nitrobenzensülfonamid hidroklorür (397,7 g, 848.5 mmol) çözeltisine, DIPEA (421.8 g, 3263.4 mmol) bunu takiben EDCI (312.8 g, 1631.7 mmol) ve HOAt (222.1g, 1631.7 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 25 °C'de 18 saat karıştırıldıktan sonra, IPAC (3.5 kg) ve su (4.0 kg) eklenmeden önce reaksiyon sıcaklığı 10 °C'ye düşürüldü. Karışım 10 dakika süreyle karıştırıldı ve fazlar ayrıldı.

Sulu katman IPAC (2.5 kg) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katmanlar, arka arkaya % 10 sulu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.5 kg) ve su (2×4 kg) ile yıkandı ve ardından, bir sonraki adımda daha fazla saflaştırılmadan kullanılan, bir köpük (670 g, analiz saflığı % 93) olarak 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(N- metil -2- nitrofenilsülfonamido) etil)- 2- florobenzamid

5 verecek şekilde 40-45 °C'de vakum altında (<100 mbar) konsantre edildi. ESI-MS (m/z): 763.1216, 765.1161 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). Mp = 115-117 °C. HPLC (yöntem A), tutulma süresi 10.57 dak. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.11 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59-7.72 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1H),

10 5.46 (br. s, 1H), 4.77 (br. s, 2H), 4.48-4.55, 4.35-4.42 (m, 1H), 3.93 (q, J<sub>1</sub> = 12 Hz, J<sub>2</sub> = 16 Hz, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.33 (q, J<sub>1</sub> = 4 Hz, J<sub>2</sub> = 12 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 1H).

DMF (3.8 mL) içindeki bir 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3-bromo- 5-florofenil)- 2-(N- metil- 2- nitrofenil- sülfonamido) etil)-2- florobenzamid (500 g, önceki adımdan gelen ham ürün) süspansiyonuna, 4-merkaptobenzoik asit (161,5 g, 1047.7 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 dakika sonra bir çözelti haline geldi ve daha sonra 10 °C'ye kadar soğutuldu. Bir kısım LiOH·H<sub>2</sub>O (137.3 g, 3274.0 mmol) ilavesinin ardından, sıcaklık 10 °C'ye düşürülmeden

20 önce karışım 3 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, su (3.0 kg) ile seyreltildi ve IPAC (3 x 2.5 kg) ile ekstrakte edildi. IPAC katmanları önce % 15 sulu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×3.0 kg), bunu takiben su (2×3.0 kg) ile yıkandı ve vakum altında (<100 mbar), 40-45 °C'de konsantre edildi. Berrak bir çözelti verecek şekilde sonuçta elde edilen kalıntıya, MeCN (1.8 kg) ilave edildi, bu 50 °C'ye ısıtıldı ve 30 dakika karıştırıldı.

25 Reaksiyon karışımı, 2 saat içinde 10 °C'ye ısıtıldı ve 1 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırıldı. Elde edilen süspansiyonun süzülmesinden sonra, katı kek önceden soğutulmuş MeCN (400 g, 5 °C) ile yıkandı. Islak kek, kristal li bir katı halinde (245 g, 2 aşama için toplam verim % 66, HPLC saflığı = % 98.3, kiral saflık = % 99.0) 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)-3 -floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N -((S)-1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)-2- florobenzamid vermek üzere 80 °C'de 18 saat boyunca vakum (<100 mbar) altında kurutuldu. Mp 115-117 °C. ESI-MS (m / z): 578.1381, 580.1381 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HPLC (yöntem A), tutulma süresi 7.24 dak. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 8.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.82 (t, J = 8 Hz, 1H),

30

7.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.21 (br. s, 2H), 5.18 (m, 2H), 4.46-4.52, 4.32-4.37 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 3H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.39-1.48 (m, 1H).

5 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3-floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamidin serbest baz formu, 4-(3- amino-6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamidin (200mg) süspanse edilmesi ile hazırlandı, 4 ml nitrometan içinde oda sıcaklığında süspanse edildi. Süspanسیون, 10 çözelti berrak olana kadar 55 °C'ye ısıtıldı. Sekiz ısıtma-soğutma çevrimi 55 °C ile 5 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirildi. Katı, filtrasyon yoluyla üretildi ve gece boyunca 40 °C'de vakum altında kurutuldu. Serbest baz formunun bir X-ışını toz kırınım modeli Şekil 1'de belirlenmiştir. 4-(3-amino- 6 -((1S, 3S, 4S)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N ((S)-1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)-2-florobenzamidin 15 serbest bazının bir DSC / TGA termografisi Şekil 2'de yer almaktadır.

4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3-floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamidin HCl tuz formu, 0.5 N HCl etanol çözeltisi (414 µL) içindeki amorf 4-(3- amino-6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-(metilamino) etil)- 2- florobenzamidin (120mg) oda sıcaklığında karıştırılarak çözülmesi ile hazırlandı. 5 dakika karıştırıldıktan sonra bir çökelti gözlenir. 4-(3-amino- 6 -((1S, 3S, 4S)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N ((S)-1-(3- bromo- 5- florofenil)- 4-(metilamino) etil)-2-florobenzamidin yüksek oranda kristalli HCL tuzu formuna ait bir DSC / TGA termografisi Şekil 2'de yer almaktadır. Serbest baz formunun bir X-ışını toz kırınım 25 modeli Şekil 3'de belirlenmiştir. Şekil 3'teki XRPD'deki en önemli zirveler tabloda gösterilmiştir:

Açı 2-teta	Yoğunluk %
12.346	9.9
15.57	10.8
16.195	15.3

16.652	59.3
18.245	4.5
19.118	47.7
19.26	100
19.642	39.3
20.029	5.4
21.509	22.2
21.777	22.2
22.568	68.9
23.611	36.3
24.334	88
24.733	18.9
25.748	10.9
26.826	16
27.421	13.6
28.46	15.5
28.837	13.6
29.177	17.3
29.382	10.1
29.88	19.1
30.14	20.5

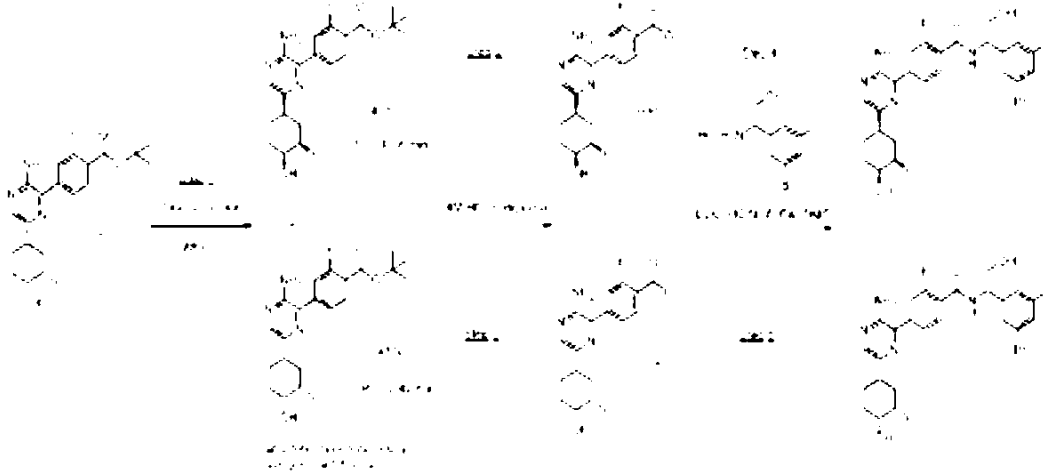


31.361	7.8
31.424	7.8
32.751	21.2
33.787	12.3
34.649	17
35.391	26.9
37.057	11.4
38.005	6.1
40.657	6.2
40.954	5.1
41.658	5.1
42.926	5.8
44.201	17.7

**Örnekler 185 ve 186**

- 5 **4-(3- amino- 6-((1R,3R,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3-bromo- 5-florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid ve 4-(3- amino- 6- ((1S,3S,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- N-((S)- 1-(3-bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi**

Şema 87



**Adım 1. Tert- bütül 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat**

Tert- bütül 4-(3-amino-6-((1R, 3R, 4S)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (154 mg, 0.38 mmol), polar enantiomer tert- bütül 4-(3- amino- 6- ((1R,3R,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzoat (Rt = 1.86 dk, 63 mg, 0.155 mmol, % 41) ve daha az polar enantiomer, tert- bütül 4-(3- amino- 6- ((1S,3S,4R)- 3-floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzoat (Rt = 2.91, 70 mg, 0.173 mmol, % 46) sağlamak üzere kiral ayırmaya (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), CO<sub>2</sub> / IPA+ % 0.1 DEA = 75/25, SFC = 5 ml / dakika) tabi tutuldu. Mutlak stereokimya keyfi olarak atandı.

**Adım 2 ve 3. 4-(3-amino-6 -((1R, 3R, 4S)-3-floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoik asit ve 4-(3-amino-6 -((1S, 3S, 4S)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoik asit**

DCM (2 mL) içindeki her estere (1 mmol) ait bir çözeltiliye, dioksan (30 mL) içinde 4 M HCl ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 2 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Uçucu maddeler vakumda buharlaştırıldıktan sonra, reaksiyon karışımı, Et<sub>2</sub>O ile toz haline getirildi ve daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki adımda kullanılan, bir HCl tuzu olarak sırası ile 4-(3- amino- 6-((1R, 3R,4S)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asidi (63 mg esterden 60 mg) ve 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4R)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asidi (70 mg esterden 59 mg) temin etmek üzere filtre edildi. LCMS (m / z): 350.2 (MH<sup>+</sup>), 0.5 dk (her asit için).

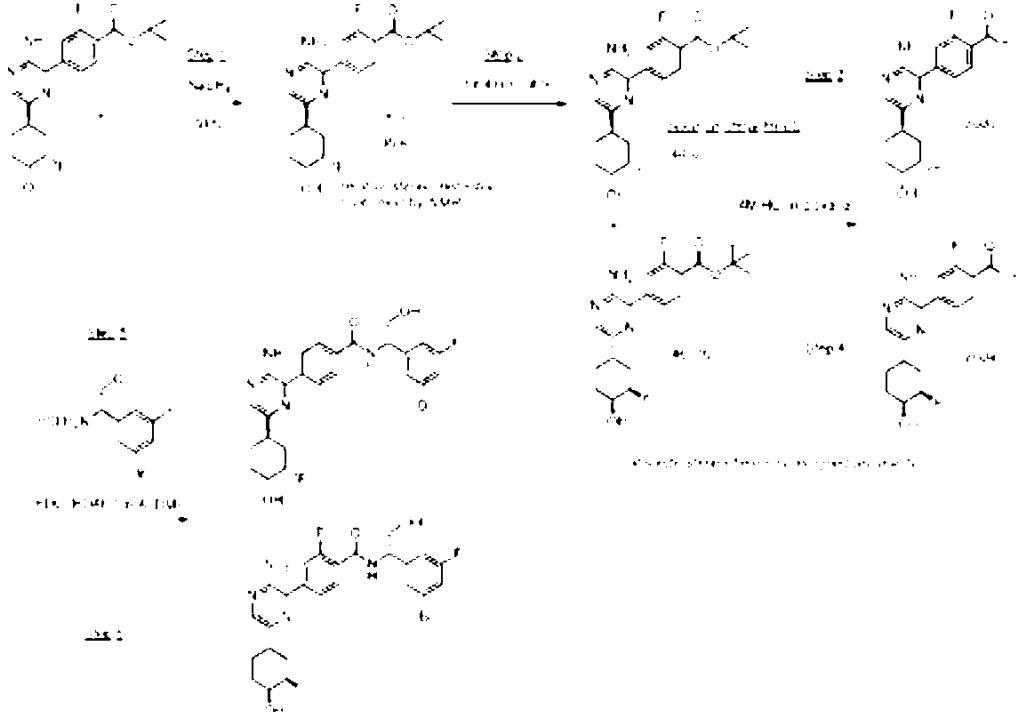
**Adım 4 ve 5. 4-(3- amino- 6-((1R,3R,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3-bromo- 5-florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid ve 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- N-((S)- 1-(3-bromo- 5-florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

- 5 DMF (573 µl) içindeki bir her asit (20 mg, 0.057 mmol) çözeltisine, (S)-2- amino- 2-(3-bromo- 5-florofenil) etanol HCl tuzu (18.59 mg, 0.069 mmol), aza-HOBt (11.69 mg, 0.086 mmol), EDC (21.95 mg, 0.115 mmol) ve DIEA (30.0 µl, 0.172 mmol) ilave edildi. Karışım 15 saat karıştırıldı. Su ilave edildi ve reaksiyon karışımı EtOAc ile 3 kez
- 10 ekstrakte edildi. Organik katmanlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün HPLC ile saflaştırıldı. Saf fraksiyonlar, arzu edilen ürünü (11 mg, 0.016 mmol, % 28) sırasıyla TFA tuzu olarak elde etmek için liyofilize edildi. 4-(3- amino- 6-((1R, 3R,4S)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid için LCMS (m/z): 565.1/567 (MH<sup>+</sup>), 0.74 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.95-7.79 (m, 1H), 7.76-
- 15 7.59 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33-7.14 (m, 2H), 5.24-5.10 (m, 1H), 4.75-4.49 (m, 1H), 4.16 (br. s., 2H), 3.96-3.77 (m, 4H), 2.80 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.25 (dq, J = 7.6, 11.9 Hz, 2H), 2.08-1.78 (m, 7H), 1.76-1.55 (m, 4H). 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4R)- 3- floro 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-N-((S)- 1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid için LCMS (m/z): 565.1/567.1 (MH<sup>+</sup>), 0.74 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,
- 20 CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.84-7.70 (m, 2H), 7.66-7.49 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24-7.05 (m, 2H), 5.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.66-4.41 (m, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.88-3.65 (m, 2H), 2.71 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.16 (dq, J = 7.4, 12.0 Hz, 1H), 1.99-1.70 (m, 3H), 1.66-1.47 (m, 2H). Mutlak stereokimya henüz belirlenmedi.

**Ornekler 187 ve 188**

- 25 **4-(3- amino- 6-((1R,3S,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3-bromo- 5-florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid ve 4-(3- amino- 6-((1S,3R,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- N-((S)- 1-(3-bromo- 5-florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi**

Şema 88



**Adım 1. (+/-)- tert- bütül 4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil)pirazin-2- il)-2- florobenzoat**

MeOH (3.017 mL) içindeki bir (+/-)- tert- bütül 4-(3-amino-6-((1R, 3S)-3- floro- 4- oksosikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (208 mg, 0.516 mmol) çözeltilisine, NaBH<sub>4</sub> (29.3 mg, 0.773 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat karıştırıldı. LCMS, iki diastereomerin oranını -4:1 gösterdi. NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile söndürüldükten sonra, reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, sodyum üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ana diastereomer nötr hazırlayıcı HPLC ile ayrıldı. Liyofilizasyondan sonra, (+/-)- tert-bütül 4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzoat % 35.8 verimle elde edildi. (74.9 mg) LCMS (m / z): 406.3 (MH<sup>+</sup>), 0.80 dk. (+/-)- tert- bütül 4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzoatın ilgili stereokimyası NMR ile doğrulandı.

**Adım 2. Tert- bütül 4-(3- amino- 6-((1R,3S,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil)pirazin- 2- il)-2- florobenzoat ve tert- bütül 4-(3- amino- 6-((1S,3R,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil)pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat**

(+/-)- Tert- bütül 4-(3-amino-6-((1R, 3S, 4R)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2- florobenzoat (74,9 mg, 0.185 mmol), polar enantiomer tert- bütül 4-(3- amino- 6-

((1R,3S,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzoat (Rt = 1.95 dk, 33 mg, % 44) ve daha az polar enantiomer, tert- bütül 4-(3- amino- 6-((1S,3R,4S)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzoat (Rt = 3.17, 35 mg, % 46) sağlamak üzere kiral SFC'ye (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), CO<sub>2</sub>/EtOH + % 0.1 DEA = 80/20, SFC = 5 mL/ dakika) tabi tutuldu. Mutlak stereokimya keyfi olarak atandı.

**Adım 3 ve 4. 4-(3-amino-6 -((1R, 3S, 4R)-3-floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoik asit ve 4-(3-amino-6 -((1S, 3R, 4S)-3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoik asit**

Her estere (1 mmol) ait bir çözeltiye, dioksan (111 mL) içinde 4 M HCl ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 2 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Uçucu maddeler vakumda buharlaştırıldıktan sonra, reaksiyon karışımı, Et<sub>2</sub>O ile toz haline getirildi ve sonraki adımda daha fazla saflaştırılmadan kullanılan, sırası ile 4-(3- amino- 6-((1R, 3S,4R)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asidi (33 mg esterden 31 mg), LCMS (m/z): 350.2 (MH<sup>+</sup>), 0.47 dk ve 4-(3- amino- 6-((1S,3R,4S)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asidi (35 mg esterden 33 mg), LCMS (m/z): 350.2 (MH<sup>+</sup>), 0.48 dk, bir HCl tuzu olarak temin etmek üzere filtre edildi.

**Adım 5 ve 6. 4-(3- amino- 6-((1R,3S,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- N-((S)- 1-(3-bromo- 5-florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid ve 4-(3- amino- 6-((1S,3R,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- N-((S)- 1-(3-bromo- 5-florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

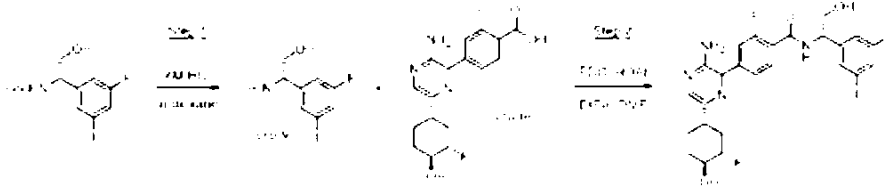
Şema 85'de Aşama 8'i takiben, 4-(3-amino-6 -(1R,3S,4R)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit kullanılarak, 4-(3 -amino- 6-((1R,3S,4R)-3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N -((S)-1-(3-bromo- 5- florofenil)-2- hidroksietil)-2-florobenzamid elde edildi. LCMS (m / z): 565.0/567.1 (MH<sup>+</sup>), 0.71 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.93-7.78 (m, 2H), 7.73-7.55 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 2H), 5.17 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.75-3.42 (m, 1H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 1H), 2.05-1.79 (m, 5H), 1.80-1.59 (m, 1H). 4-(3- amino-6 -(1S,3R,4S)-3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit kullanılarak, 4-(3 -amino- 6-((1S,3R,4S)-3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-N -((S)-1-(3-bromo- 5-florofenil)-2- hidroksietil)-2-florobenzamid elde edildi. LCMS (m / z): 565.0/567.1 (MH<sup>+</sup>), 0.71 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.95-7.80 (m, 2H),

7.75-7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.33-7.12 (m, 2H), 5.17 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.76-3.55 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.31-2.12 (m, 1H), 2.08-1.82 (m, 5H), 1.79-1.62 (m, 1H).

### Örnek 189

#### 5 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2- hidroksietil) benzamid sentezi

Şema 89



#### Adım 1. (S)-2-amino-2-(3-floro-5- iodofenil) etanol hidroklorür

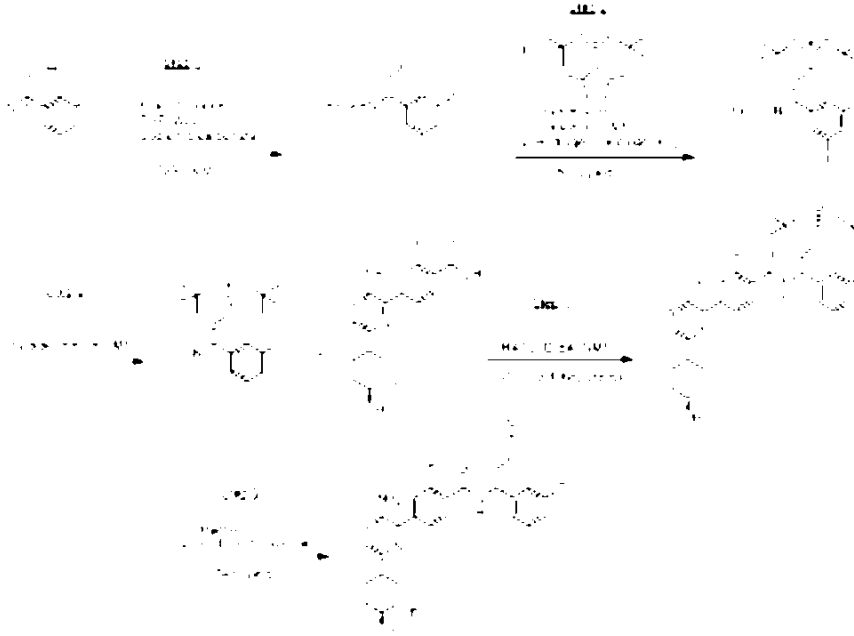
10 (S)-tert-bütül (1-(3-floro- 5- iyodofenil)-2-hidroksietil) karbamat (2.507 g, 6.58 mmol), DCM (60 mL) içinde çözüldü ve dioksan içinde 4 N HCl (4.93 mL, 19.73 mmol) ile işleminden geçirildi. Karışım gece boyu oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücünün çoğunun vakumda dikkatli bir şekilde buharlaştırılmasından sonra, bulamaç (S)-2-amino- 2-(3- floro- 5-iyodofenil) etanolün (% 72) 1.525 g ince beyaz bir HCl tuzu  
15 verecek şekilde toz haline getirildi, bu emme filtrasyonu ile izole edildi. LCMS (m / z): 282,4 (MH<sup>+</sup>), 0.46 dk.

#### Adım 2. 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2- hidroksietil) benzamid

DMF (0,46 mL) içindeki bir 4-(3- amino- 6-((1S, 3S,4S)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil)  
20 pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit (16 mg, 0.046 mmol) çözeltisine, (S)-2- amino- 2-(3- floro- 5- iyodofenil) etanol hidroklorür (17.5 mg, 0.055 mmol), HOAt (9.35 mg, 0.069 mmol), EDC (17.6 mg, 0.092 mmol) ve DIEA (24 µl, 0.137 mmol) ilave edildi. Karışım 15 saat karıştırıldı. Su ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi ve organik katman su ile iki kez yıkandı. Organik katman, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde  
25 kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, bir TFA tuzu (% 28) olarak 9.3 mg 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2- hidroksietil) benzamid sağlamak üzere % 70 DCM/eter ile toz haline getirilmiş ham ürünü temin etmek için % 0-100 EtOAc /

heptan ile yıkanarak flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 613.1 (MH<sup>+</sup>), 0.74 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.93-7.78 (m, 2H), 7.76-7.57 (m, 3H), 7.73-7.56 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.84 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 2.9, 9.2 Hz, 1H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.96- 1.75 (m, 2H), 1.65 (dq, J = 3.3, 13.0 Hz, 1H), 1.56-1.34 (m, 1H).

**(S)-2- 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- floro benzamido)-2-(3- floro- 5- iyodofenil)- etil dihidrojen fosfat sentezi**



**Adım 1. (S)-(9H- floren-9- il) metil (1-(3- floro- 5- iyodofenil)-2-hidroksietil) karbamat:**

(S)- 2- amino- 2-(3-floro- 5-iyodofenil) etanole (4500 mg, 14.17 mmol), THF (Hacim: 40 mL, Oran: 2.67) ve su (Hacim: 15 mL, Oran: 1.000), bunu takiben NaHCO<sub>3</sub> (4762 mg, 56.7 mmol) ilave edildi. Karışım 2 dakika karıştırıldı, sonra bir buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Reaksiyona, (9H- floren- 9- il) metil karbonokloridat (5499 mg, 21.26 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 0 °C'de 30 dakika karıştırıldı, oda sıcaklığına soğumasına müsaade edildi ve LCMS gerçekleştirilmeden önce 60 dakika daha karıştırıldı. Ham reaksiyon karışımına etil asetat ilave edildi. Karışım su (2x), doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve kalıntıya konsantre edildi. Ham ürün, heptan içinde % 0-60 etil asetatla elüte edilerek bir 300 g kolonu (katı yük) kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırıldı. İstenen fraksiyonlar, istenen ürünü olduğu gibi kullanılan beyaz katı halinde 5375 mg serbest baz (% 73

verim) olarak verecek şekilde sabit kütleye konsantre edildi. LCMS (m / z): 504.1 (MH<sup>+</sup>), 1.05 dk. <sup>1</sup>H NMR (<cd3od>) d: 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31-4.46 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 3.1 Hz, 2H).

5 Adım 2. (S)-(9H- floren- 9- il) metil (2-((di- tert- bütoksifosforil) oksil)-1-(3-floro- 5- iyodofenil) etil) karbamat: (S)-(9H- floren-9- il) metil (1-(3- floro- 5- iyodofenil)-2- hidroksietil) karbamata (5260 mg, 10.45 mmol), imidazol (818 mg, 12.02 mmol), imidazol HCl (1857 mg, 17.77 mmol) ve DMF (Hacim: 50 mL) ilave edildi. Reaksiyon, argon altında 2-3 dakika eritilecek şekilde karıştırıldı. Daha sonra di-tert- bütül diizopropilfosforamidit (4928 mg, 17.77 mmol) damla damla 2-3 dakika süresince ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon, nötr LCMS ve 1: 1 etil asetat / heptan ile elüte edilerek TLC ile takip edildi. Ham reaksiyon bir su banyosuna yerleştirildi, hidrojen peroksit % 30 (5.34 mL, 52.3 mmol) yavaş yavaş eklendi ve karışım oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Ham reaksiyon, bir buz banyosuna yerleştirildi ve 5-10 dakika boyunca damla damla doymuş sodyum tiyosülfat ilave edildi (dikkatlice). Ham reaksiyon karışımına, 800 ml etil asetat ilave edildi, su (3x), doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve kalıntıya konsantre edildi. Ham ürün, heptan içinde % 0-55 etil asetatla elüte edilerek bir 300 g kolonu kullanılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırıldı. İstenen 20 tepe, istenen ürünü olduğu gibi kullanılan 6560 mg serbest baz (% 86 verim) olarak verecek şekilde sabit kütleye konsantre edildi. LCMS (m / z): 696.3 (MH<sup>+</sup>) zayıf, 1.25 dk. Not:-584.2'de 112 fragman, iki t-bütül koruma grubunun kaybindan beklendiği gibi LCMS'de majör iyonudur. <sup>1</sup>H NMR (<cd3od>) d: 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 25 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

Adım 3. (S)-2- amino-2-(3- floro- 5-iyodofenil) etil di-tert-bütül fosfat: (S)-(9H- floren- 9- il) metil (2-((di- tert- bütoksifosforil) oksil)-1-(3-floro- 5-iyodofenil) etil) karbamata (6450 mg, 9.27 mmol), DMF (Hacim: 90 mL), bunu takiben piperidin (25 mL, 253 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Ham reaksiyon karışımına, 750 ml etil asetat ilave edildi, doymuş sodyum bikarbonat (2x), su (5x), doymuş su çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi. Çözücü, yüksek 30



vakum altında sabit kütleye konsantre edilerek, olduğu gibi kullanılan Fmoc piperidin safsızlığını içeren istenilen ham ürün elde edildi. LCMS (m / z): 474.2 (MH<sup>+</sup>), 0.80 dk.

Adım 4. (S)-2-4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamido)-2-(3-floro-5-iyodofenil)-di-tert-bütil fosfat: NMP (Hacim: 60 mL)

5 içindeki bir 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzoik asit (3927 mg, 9.3 mmol) çözeltisine (S)-2-amino-2-(3-floro-5-iyodofenil) etil di-tert-bütil fosfat (4740 mg, 9.30 mmol), DIEA (9.75 mL, 55.8 mmol) ve sonra HATU (5304 mg, 13.95 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Ham reaksiyona, doymuş bikarbonat (2x), su (3x) ve

10 doymuş su çözeltisi ile yıkanmış 850 ml etil asetat ilave edildi, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve kalıntı için kurutuldu. Ham ürün, % 0-70 (% 10 MeOH ile EtOAc) / heptan ile elüte edilerek 330g kolon silika jel kromatografisi ile saflaştırıldı. İstenen zirve, 5.75 gram ham ürün verecek şekilde sabit kütleye konsantre edildi. Malzeme, 5.03 gram ham ürün verecek şekilde % 0-60 (% 10 MeOH ile EtOAc) / heptan ile elüte

15 edilerek silika jel kromatografisi 330g kolon ile yeniden saflaştırıldı. Materyal, çözünmesi için 1200 ml etil asetat ve 200 ml heptanın ilavesi ile saflaştırıldı, 200 ml 0.5 N HCl (5x), su, doymuş sodyum bikarbonat, su (3x), doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve sabit kütleye konsantre edilerek 4.70 gram istenen ürün elde edildi, verim olduğu gibi kullanıldı. (İki aşamada % 61 verim).

20 LCMS (m / z): 805.4 (MH<sup>+</sup>), 0.99 dk. <sup>1</sup>H NMR (<cd3od>) d: 7.90 (s, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 11.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 1H), 7.26 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.30-4.49 (m, 1H), 4.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58-3.72 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 2.02-2.13 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 2H), 1.58-1.74 (m, 1H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.45 (d, J = 5.8 Hz, 18H).

25 Adım 5. (S)-2-4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamido)-2-(3-floro-5-iyodofenil)-etil dihidrojen fosfat (S)-2-(4-(3-amino-6-((1S, 3S, 4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamido)-2-(3-floro-5-iyodofenil) etil di-tert-bütil fosfat (4600 mg, 5.72 mmol) MeOH (Hacim: 70 mL) içinde tamamen çözüldü. Daha sonra dioksan (14.29 mL, 57.2 mmol) içindeki HCl 4M

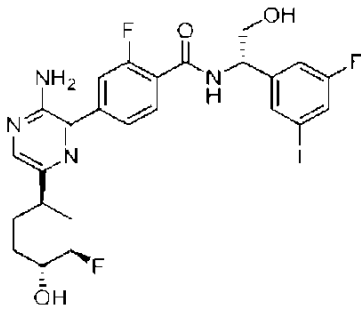
30 ilave edildi ve oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Çözücü çoğunlukla konsantre edildi. Ardından, MeOH (Hacim: 70 mL) ilave edildi ve çözücü kalıntı haline konsantre edildi, ek MeOH (Hacim: 70 mL) ilave edildi ve kalıntı, sabit kütleye konsantre edildi. Ürün 90 ml 1: 1 ACN / su içinde çözüldü ve 3.99 gram arzu

edilen ürünü HCl tuzu olarak elde etmek üzere liyofilize edildi. (% 94 verim). LCMS (m / z): 692.9 (MH<sup>+</sup>), 0.63 dk. <sup>1</sup>H NMR (<cd3od>) d: 7.84-7.93 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.26 (dt, J = 9.7, 1.6 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31-4.50 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 2H), 3.64 (tdd, J = 11.7, 8.6, 5.1 Hz, 1H), 2.82-2.98 (m, 1H), 2.32 (ddt, J = 11.7, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 1H), 1.75-1.89 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.42-1.55 (m, 1H). <sup>31</sup>P NMR (<cd3od>) d: 0.00 (s, 1P).

HCl tuzunun di-sodyum tuzuna dönüştürülmesi: HCl tuzu (24 mg, 0.035 mmol) halindeki yukarıda istenen ürüne su (Hacim: 17 mL) ilave edildi, daha sonra 2M sodyum karbonat ile pH 10-11'e titre edildi ve sonra 15 ml DCM (4x) ile ekstrakte edildi. Bazık su direkt olarak 12 gramlık bir Grace Reveleris C18 ters faz kolonuna yüklendi, % 0-20 ACN / su ile 18 dakika boyunca 15 ml / dakika akış hızında ve tamponsuz olarak elüte edildi. İstenen fraksiyonlar di- sodyum tuzu olarak 18 mg istenilen ürünü, (S)-2- 4-(3- amino- 6-((1S,3S,4S)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzamido)-2-(3- floro- 5- iyodofenil)- etil dihidrojen fosfat verecek şekilde liyofilize edildi, karşı analizle belirlendi. (% 70 verim). LCMS (m / z): 692.9 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk. <sup>1</sup>H NMR (<cd3od>) d: 7.82-7.92 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 11.4, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 6.9, 4.1 Hz, 1H), 4.25-4.49 (m, 1H), 4.02-4.20 (m, 2H), 3.57-3.73 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 6.1, 3.6 Hz, 1H), 1.98-2.14 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.59-1.73 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 1H).

### Örnek 190

#### 4-(3- amino- 6-((1R,3R,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2- hidroksietil) benzamid sentezi

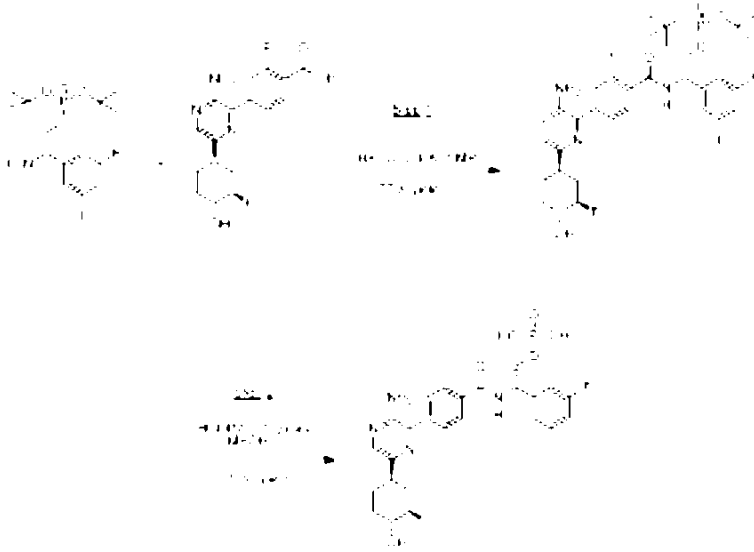


25

DMF (0,52 mL) içindeki bir 4-(3- amino- 6-((1R, 3R,4R)- 3- floro- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit (18 mg, 0.052 mmol) çözeltisine, (S)-2- amino- 2-(3-

floro- 5- iyodofenil) etanol hidroklorür (19.6 mg, 0.062 mmol), HOAt (10.52 mg, 0.077 mmol), EDC (19.76 mg, 0.103 mmol) ve DIEA (27 µl, 0.155 mmol) ilave edildi. Karışım 15 saat karıştırıldı. Su ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi ve organik katman su ile iki kez yıkandı. Organik katman, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün, bir serbest baz (% 50) olarak 15.8 mg 4-(3- amino- 6-((1R,3R,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2- hidroksietil) benzamid sağlamak üzere % 0-100 EtOAc / heptan ile yıkanarak flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 613.1 (MH<sup>+</sup>), 0.74 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.89-7.69 (m, 2H), 7.66-7.47 (m, 3H), 7.39-7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43-4.14 (m, 1H), 3.84-3.66 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 1H), 2.74 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.17 (td, J = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 2.05-1.87 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 1H), 1.47- 1.27 (m, 1H).

**(S)-2- 4-(3- amino- 6-((1R,3R,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzamido)-2-(3- floro- 5- iyodofenil)- etil dihidrojen fosfat sentezi**



**Adım 1. (S)-2- 4-(3- amino- 6-((1R,3R,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzamido)-2-(3- floro- 5- iyodofenil)- etil di- tert- bütül fosfat:** NMP (Hacim: 4 mL) içindeki bir 4-(3- amino- 6-((1R,3R,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzamido)-2-(3- floro- 5- iyodofenil)- etil di- tert- bütül fosfat (260 mg, 0.509 mmol) çözeltisine (S)-2- amino-2-(3-floro- 5- iyodofenil) etil di-tert-bütül fosfat (260 mg, 0.509 mmol), DIEA (0.534 mL, 3.06 mmol) ve sonra HATU (290 mg, 0.764 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda

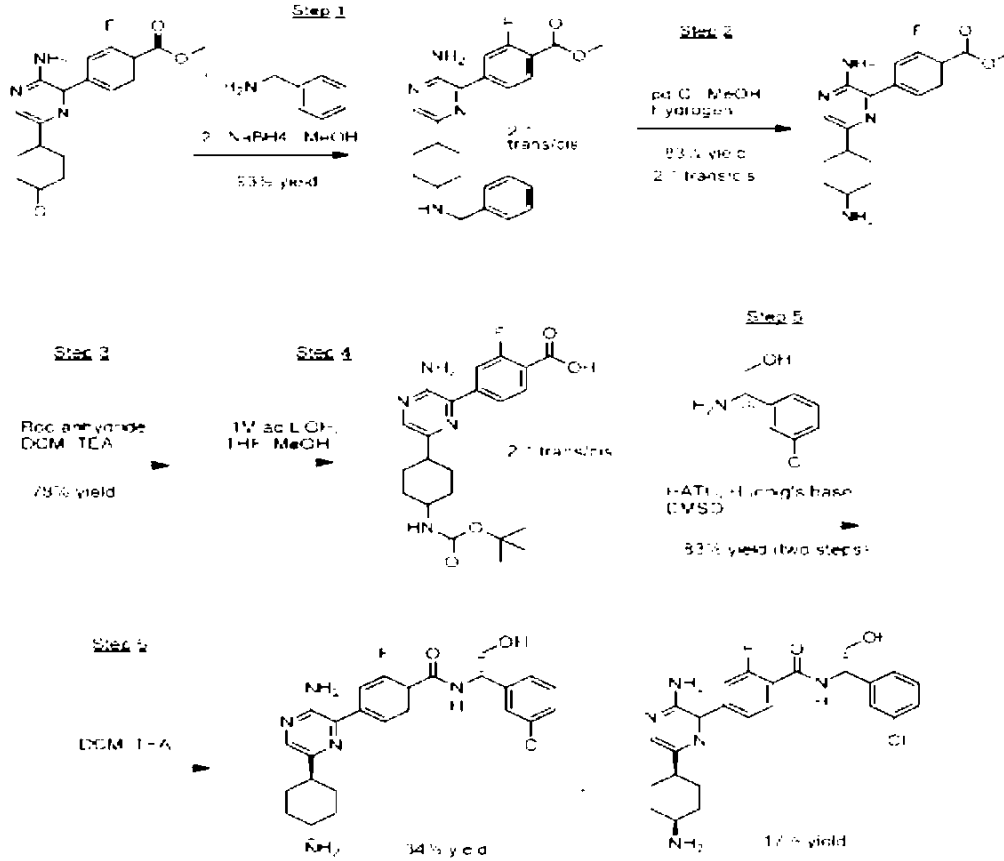
sıcaklığında 1 saat karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Ham reaksiyona, doymuş bikarbonat (2x), su (3x) ve doymuş su çözeltisi ile yıkanmış 150 ml etil asetat ilave edildi, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve kalıntı için kurutuldu. Ham ürün, % 0-80 (% 10 MeOH ile EtOAc) / heptan ile elüte edilerek 24g kolon (DCM yükleme) silika  
5 jel kromatografisi ile saflaştırıldı. İstenen fraksiyonlar, istenen ürünü 315 mg serbest baz olarak verecek şekilde sabit kütleyle konsantre edildi. (% 77 verim). LCMS (m / z): 805.3 (MH<sup>+</sup>), 1.01 dak.

Adım 2. (S)-2- 4-(3- amino- 6-((1R,3R,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzamido)-2-(3- floro- 5- iyodofenil)- etil dihidrojen fosfat Bir (S)-2- 4-(3- amino- 6-((1R,3R,4R)- 3- floro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2- florobenzamido)-  
10 2-(3- floro- 5- iyodofenil) etil- di- tert- bütil fosfata (315 mg, 0.392 mmol), dioksan (5 mL, 20.00 mmol) içinde HCl 4 M ve metanol (Hacim: 0,5 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Çözücü, konsantre edildi. Ham materyal, bazık hale getirildi ve en az miktarda MeOH ilave edilerek 3M  
15 NaOH çözeltisi ile çözüldürüldü. Materyal, % 0-15 ACN / su ile 18 dakika boyunca 15 ml / dakika akış hızında ve tamponsuz olarak elüte edilmiş 12 gramlık bir Grace Reveleris C18 ters faz kolonu ile saflaştırıldı. İstenen fraksiyonlar toplandı, 1 M HCl ile 1 pH'a asitlendirildi ve etil asetat (5x) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katman (800 ml), tuzları uzaklaştırmak için minimum suyla (3x25 ml) yıkandı. Çözücü konsantre  
20 edildi, 1: 1 ACN / su içinde çözüldü ve 207 mg arzu edilen ürünü HCl tuzu olarak elde etmek üzere liyofilize edildi. (% 72 verim). LCMS (m / z): 693.2 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk. <sup>1</sup>H NMR (<cd3od>) d: 7.87 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29-4.49 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 3.64 (tdd, J = 11.6, 8.6,  
25 4.9 Hz, 1H), 2.76-2.92 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 8.8, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.39-1.55 (m, 1H). <sup>31</sup>P NMR (<cd3od>) d: 0.16 (br. s., 1P).

### Örnekler 191 ve 192

4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid ve 4-(3- amino- 6-((1s,4R)- 4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi

Şema 90



### Adım 1. Metil- 4-(3- amino- 6-(4-(benzilamino) sikloheksil pirazin-2-il)- 2- florobenzoat

Metil 4-(3- amino- 6-(4- oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat'a (300 mg, 0.874 mmol), MeOH (4 mL), fenilmetanamin (112 mg, 1.048 mmol) ve en son kuru 4 A moleküler sivler eklendi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Daha sonra NaBH<sub>4</sub> (165 mg, 4.37 mmol) ilave edildi ve 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı, bunu LCMS izledi. Reaksiyona 150 mL etil asetat ilave edildi, doymuş sodyum bikarbonat, su (2x), doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve trans : cis oranı 2: 1 olacak şekilde, olduğu gibi kullanılan 352 mg istenilen ürünü vermesi için konsantre edildi (% 93). LCMS (m / z): 435.3 (MH<sup>+</sup>), 0.68 dk ve 0.72 dk.

### Adım 2. Metil- 4-(3- amino- 6-(4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat

Argon ile yıkanmış yuvarlak tabanlı bir şişe içindeki 4-(3- amino- 6-(4-(benzilamino) sikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoata (350 mg, 0.806 mmol), % 10 manyetikliği giderilmiş, ıslak Pd-C (171 mg, 0.161 mmol) ilave edildi. Daha sonra şırınga ile argon altında MeOH (5 mL) ve en son bir hidrojen balonu eklendi. Şişe boşaltıldı ve hidrojen ile altı kez tekrar dolduruldu. Reaksiyon 14 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon argon ile temizlendi, daha sonra % 10 manyetikliği giderilmiş, ıslak Pd-C (171 mg,

0.161 mmol) dikkatlice eklendi. Daha sonra bir hidrojen balonu ilave edildi ve şişe boşaltıldı ve altı kez hidrojen ile yeniden dolduruldu. Reaksiyon 10 saat daha karıştırılarak toplam 24 saat elde edildi, bunu LCMS takip etti. Reaksiyon argon ile yıkandı ve 35 mL DCM eklendi. Ham karışım bir Celite tamponundan süzüldü ve 230 mg arzu edilen ürünü (trans : cis oranı 2:1 olan) serbest baz olarak vermek üzere sabit kütleye konsantre edildi, olduğu gibi kullanıldı (% 83). LCMS (m / z): 345.2 (MH<sup>+</sup>), 0.48 dk ve 0.51 dk.

**Adım 3. Metil- 4-(3- amino- 6-(4-(tert- bütoksikarbonil) amino) sikloheksil pirazin-2-il)- 2- florobenzoat**

10 Metil- 4-(3- amino- 6-(4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoata (230 mg, 0.668 mmol), DCM (5 mL), TEA (0.233 mL, 1.670 mmol), ve Boc- anhidrit (0.186 mL, 0.801 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı, bunu LCMS takip etti. Reaksiyona 150 mL etil asetat ilave edildi, doymuş sodyum bikarbonat, su iki kez, doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve  
15 (trans : cis oranı 2: 1 olan), olduğu gibi kullanılan 233 mg istenilen ürünü vermesi için konsantre edildi (% 78). LCMS (m / z): Her ikisi için 445.2 (MH<sup>+</sup>), 0.92 dk.

**Adım 4. 4-(3- amino- 6-(4-(tert- bütoksikarbonil) amino) sikloheksil pirazin-2-il)- 2- florobenzoik asit**

20 Metil- 4-(3- amino- 6-(4-(tert- bütoksikarbonil) amino) sikloheksil pirazin-2-il)- 2- florobenzoata (230 mg, 0.517 mmol), MeOH (2 mL), THF (2 mL) ve daha sonra lityum hidroksit 1 M sulu çözelti (1.552 mL, 1.552 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü, kalıntı için konsantre edildi, ardından THF (20 mL) ilave edildi ve kalıntıya konsantre edildi. Daha sonra tekrar THF (20 mL) ilave edildi ve olduğu gibi kullanılan istenen ürünü (trans : cis oranı 2: 1 olan) vermek üzere  
25 sabit kütle için kalıntıya yeniden konsantre edildi. Kantitatif verimi (0.517 mmol) varsayın. LCMS (m / z): Her ikisi için 431.2 (MH<sup>+</sup>), 0.78 dk.

**Adım 5. (S)-tert- bütül (4-(5-amino-6-(4 -((1-(3- klorofenil)-2- hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) pirazin-2-il) sikloheksi) karbamat**

30 4-(3- amino- 6-(4-(tert- bütoksikarbonil) amino) sikloheksil pirazin-2-il)- 2- florobenzoik aside (222 mg, 0.516 mmol), DMSO (4 mL), Hüinig bazı (0.450 mL, 2.58 mmol), (S)- 2- amino- 2-(3-klorofenil) etanol (133 mg, 0.774 mmol) ve ardından HATU (392 mg, 1.031 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır.

Reaksiyona, 50 ml etil asetat ilave edildi, su iki kez, doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu, filtrelendi ve kalıntıya konsantre edildi. Ham ürün, heptan içinde % 10-95 etil asetat ile elüte edilerek 12 gram kolon (katı yük) kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırıldı. İstenen fraksiyonlar, 252 mg ürün (trans : cis oranı 2:1 olan) verecek şekilde sabit kütleye konsantre edildi, olduğu gibi kullanıldı (iki aşamada % 83). LCMS (m / z): Her ikisi için 584.3 (MH<sup>+</sup>), 0.91 dk.

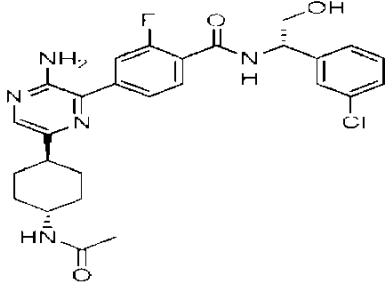
**Adım 6. 4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid ve 4-(3- amino- 6-((1s,4R)- 4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid**

(S)-tert- bütül (4-(5-amino-6-(4 -((1-(3- klorofenil)-2- hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) pirazin-2-il) sikloheksi) karbamata (252 mg, 0.431 mmol), DCM (8 mL) ve ardından, TFA (2 mL, 26.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Çözücü konsantre edildi, DMSO içinde yeniden çözüldü, süzüldü ve toplanan her iki izomer ile birlikte hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. Majör izomer ile trans önce ayrıştırıldı ve minör, cis izomerleri ikinci olarak elüte edildi. Liyofilizasyondan sonra, 87 mg trans ürünü 4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid, % 34 verimle TFA tuzu olarak elde edildi. LCMS (m / z): 484.2 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dk; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.08 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.75-1.57 (m, 2H), 1.55-1.31 (m, 2H).

İlaveten, liyofilizasyondan sonra, 87 mg cis ürünü 4-(3- amino- 6-((1s,4R)- 4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid, % 17 verimle TFA tuzu olarak elde edildi. LCMS (m / z): 484.2 (MH<sup>+</sup>), 0.61 dk; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.87-3.67 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 1.98 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 1.90-1.71 (m, 6H).

**Örnek 193**

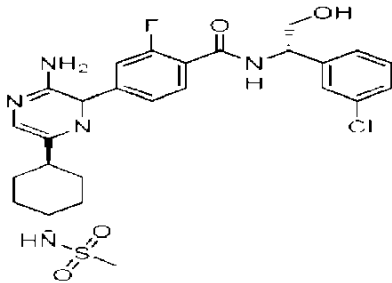
**4-(6-((1r, 4S)-4 -asetamidosisikloheksil)-3- amino pirazin- 2-il)-N -((S)-1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi**



4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamide (15 mg, 0.025 mmol), 0 °C'de DCM (0.25 mL), THF (0.75 mL) ve TEA (10.49 µl, 0.075 mmol) ilave edildi. Daha sonra, asetik anhidrit (2.367 µl, 0.025 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika boyunca 0 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon konsantre edildi, 1 mL DMSO içinde çözüldü, filtrelendi, hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve bir TFA tuzu (% 33 verim) olarak 5.4 mg istenilen ürün, 4-(6-((1r, 4S)- 4 -asetamidosisikloheksil)-3- amino pirazin- 2-il)-N -((S)-1-(3-klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid vermesi için liyofilize edildi. LCMS (m / z): 526.3 (MH<sup>+</sup>), 0.67 min; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.71-7.82 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.71-3.84 (m, 2H), 3.52-3.66 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.53-1.69 (m, 2H), 1.22-1.39 (m, 2H).

**Ornek 194**

**4-(3-amino- 6-((1r, 4S)- 4-(metilsülfonamido) sikloheksil) pirazin- 2-il)- N-((S)-1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi**



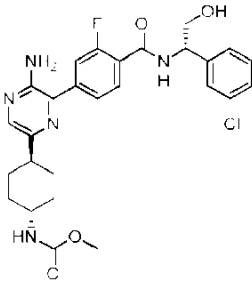
4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamide (15 mg, 0.025 mmol), DCM (0.25 mL, Oran: 1.000), THF (0.250 mL), TEA (10.49 µl, 0.075 mmol) ilave edildi, çözülmesi için karıştırıldı ve 0 °C'ye soğutuldu ve ardından metansülfonil klorür (1.955 µl, 0.025 mmol) ilave edildi.



Reaksiyon, 30 dakika süreyle 0 °C'de karıştırıldı, bunu LCMS izledi. Reaksiyon konsantre edildi, 1 mL DMSO içinde çözüldü, filtrelendi, hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve bir TFA tuzu (% 9 verim) olarak 1.6 mg istenilen ürün, 4-(3- amino-6-((1r, 4S)-4 -(metilsülfonamido) sikloheksil) pirazin- 2-il)-N -((S)-1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid vermesi için liyofilize edildi. LCMS (m / z): 562.2 (MH<sup>+</sup>), 0.69 dk. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.70-7.82 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 1H), 5.09 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.68-3.89 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.05 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.54-1.74 (m, 2H), 1.38 (q, J = 12.9 Hz, 2H).

#### 10 Örnek 195

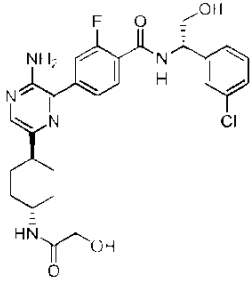
#### **Metil ((1S,4r)- 4-(5-amino- 6-(4-(((S)-1-(3- klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) pirazin-2- il) sikloheksil) karbamat sentezi**



4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- aminosikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamide (15 mg, 0.025 mmol), 0 °C'de DCM (0.25 mL), THF (0.250 mL) ve TEA (10.49 µl, 0.075 mmol) ilave edildi, çözümlenmesi için karıştırıldı ve daha sonra, metil kloroformat (1.943 µl, 0.025 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, 30 dakika süreyle 0 °C'de karıştırıldı, bunu LCMS izledi. Reaksiyon konsantre edildi, 1 mL DMSO içinde çözüldü, filtrelendi, hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve bir TFA tuzu (% 27 verim) olarak 4.5 mg istenilen ürün, metil ((1S,4r)- 4-(5- amino- 6-(4-(((S)-1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) pirazin-2- il) sikloheksil) karbamat vermesi için liyofilize edildi. LCMS (m / z): 542.3 (MH<sup>+</sup>), 0.75 dk. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.73-7.81 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.69-3.84 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.31-3.36 (m, 1H), 2.48-2.62 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 4H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.21-1.44 (m, 2H)

#### Örnek 196

#### **4-(3- amino- 6-((1r, 4S)- 4-(2- hidroksiasetamido) sikloheksil) pirazin- 2-il)- N-((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi**

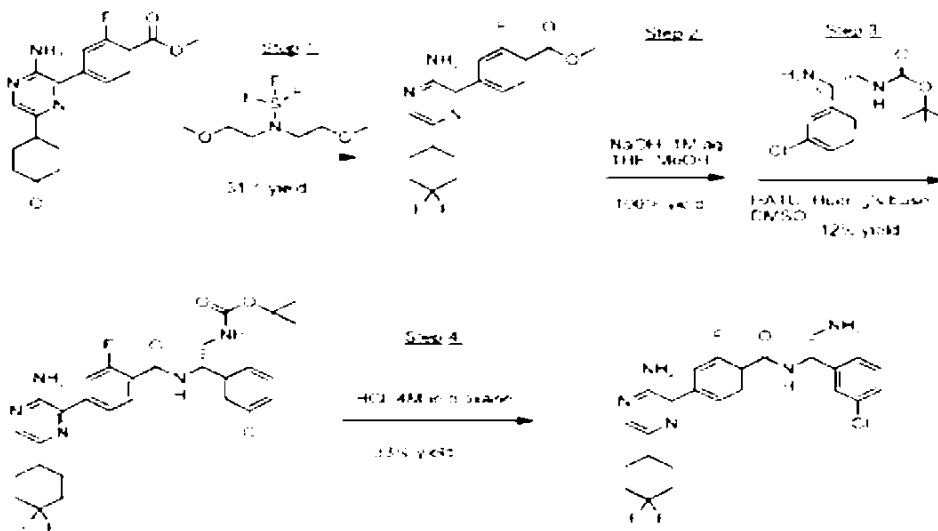


- 4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- aminosikloheksil) pirazin-2- il)- N-((S)- 1-(3-klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2-florobenzamide (11 mg, 0.018 mmol), NMP (0.4 mL), 2- hidroksiasetik asit (2.80 mg, 0.037 mmol), Hünig bazı (0.013 mL, 0.074 mmol) ve daha sonra HATU (17.49 mg, 0.046 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon konsantre edildi, 0,75 mL DMSO içinde çözüldü, filtrelendi, hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve bir TFA tuzu (% 29 verim) olarak 3.6 mg istenilen ürün, 4-(3- amino-6-((1r, 4S)-4 -(2- hidroksiasetamido) sikloheksil) pirazin- 2-il)-N -((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid vermesi için liyofilize edildi. LCMS (m / z): 542.2 (MH<sup>+</sup>), 0.63 dk. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.83-7.72 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.82-3.63 (m, 3H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.72-1.56 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 2H).

### Örnek 197

- 15 **(S)- N-(2-amino- 1-(3- klorofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(4,4- diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzamid sentezi**

### Şema 91



**Adım 1. Metil- 4-(3- amino- 6-(4,4- diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat**

Metil 4-(3- amino- 6-(4-oksosikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoat'a (250 mg, 0.728 mmol) DCM (10 mL) ilave edildi ve çözelti, buz banyosu içinde 0 °C'ye soğutuldu. Daha sonra % 50'lik tolüen (805 mg, 1.820 mmol) içinde Deokso-floro çözeltisi 0 °C'de ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı ve 2 saat karıştırıldı. Reaksiyonu söndürmek için, TEA (1.522 mL, 10.92 mmol) ilave edildi ve 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü, kalıntıya konsantre edildi ve ham ürün, heptan içinde % 5-75 etil asetat ile akıtılarak 12 gram kolon kullanılarak flaş kromatografisi (kuru yük) ile saflaştırıldı. İstenen fraksiyonlar, istenen ürünü olduğu gibi , kullanılan 83 mg serbest baz (% 31 verim) olarak verecek şekilde sabit kütleye konsantre edildi. LCMS (m / z): 366.2 (MH<sup>+</sup>), 0.87 dk.

**Adım 2. 4-(3- amino- 6-((4,4- diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit**

Metil- 4-(3- amino- 6-(4,4- diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoata (83 mg, 0.227 mmol), MeOH (1.5 mL), THF (2 mL) ve daha sonra 1 M sulu çözelti NaOH (0.909 mL, 0.909 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, 6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kalıntıya konsantre edildi. THF eklendi ve tekrar kalıntıya konsantre edildi. Daha sonra karışım 1: 1 ACN / su içinde çözüldü, 6 M HCl ile asitleştirildi ve istenen ürünü, olduğu gibi kullanılan HCl tuzu olarak verecek şekilde liyofilize edilmiştir. Kantitatif verimi (0.227 mmol) varsayın. LCMS (m / z): 352.1 (MH<sup>+</sup>), 0.71 dk.

**Adım 3. tert-bütil (2-(4-(3- amino- 6-(4,4- diflorosikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzamido)-2-(3- klorofenil) etil) karbamat**

4-(3- amino- 6-(4,4- diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoik aside (48 mg, 0.124 mmol), DMSO (1 mL), Hünig bazı (0.108 mL, 0.619 mmol), ((S)- tert- bütil (2- amino- 2-(3-klorofenil) etil) karbamat (50.3 mg, 0.186 mmol) ve ardından HATU (94 mg, 0.248 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyona, 0.5 mL DMSO ilave edildi, süzüldü, hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve 11 mg istenen ürün (% 12 verim) olarak elde etmek üzere liyofilize edildi. LCMS (m / z): 604.2 (MH<sup>+</sup>), 1.05 dk.

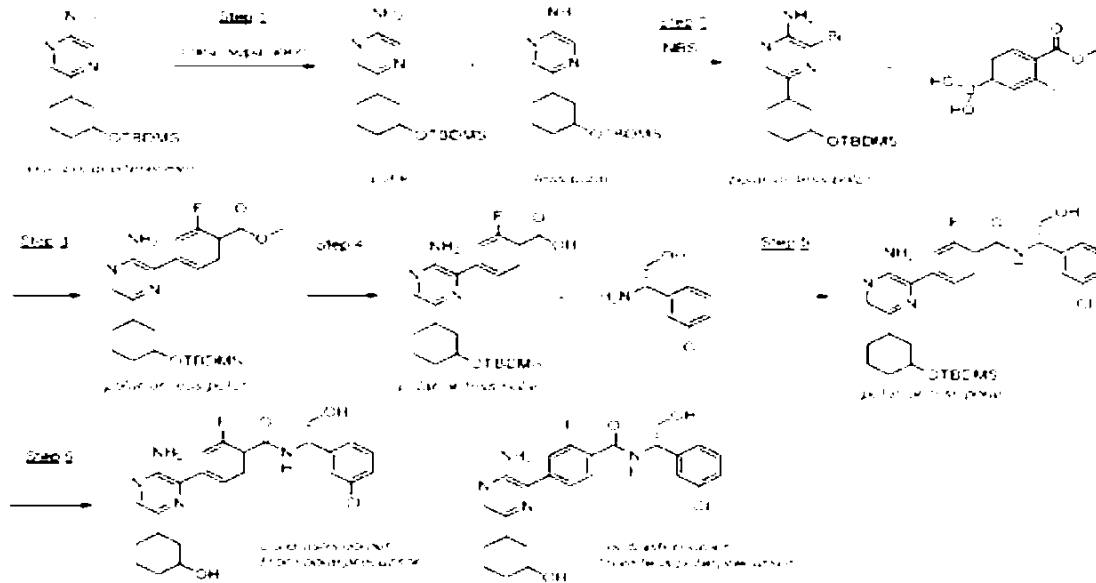
**Adım 4. (S)- N-(2-amino- 1-(3- klorofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(4,4- diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzamid**

(S)- tert- bütül (2-(4-(3-amino- 6-(4,4- diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzamido)- 2-(3-klorofenil) etil) karbamata (11 mg, 0.018 mmol), dioksan (1 mL, 4.00 mmol) içinde HCl 4M eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Çözücü uzaklaştırıldı ve kalıntıya konsantre edildi, bu 1:1 asetonitril / su içinde çözüldü, 5 filtrelendi ve HCl tuzuna liyofilize edildi. Ham tuz kalıntısı, 1 mL DMSO içinde çözüldü, hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve bir TFA tuzu (% 33 verim) olarak 3.8 mg istenilen ürün, (S)- N-(2-amino- 1-(3- klorofenil) etil)- 4-(3- amino- 6-(4,4- diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzamid vermesi için liyofilize edildi. LCMS (m / z): 504.2 (MH<sup>+</sup>), 0.74 dk; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.85-7.73 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 12.1, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 5.39 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.96-1.73 (m, 6H).

### Ornekler 198 ve 199

**Cis- 4-(3- amino- 6-(3-hidroisikloheksil) pirazin-2- il)-N -((S)-1-(3- klorofenil)-2- hidroksietil)-2- florobenzamidin enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş diastereomerlerinin sentezi**

### Şema 92



### **Adım 1. Polar ve daha az polar enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş cis- 5-(3 - ((tert- bütildimetilsilil) oksi) sikloheksil) pirazin-2-aminler**

Şema 29'dan hazırlanan 5-(3-((tert- bütildimetilsilil) oksi) sikloheksil) pirazin- 2- amin (500 mg, 1.626 mmol), kiral SFC (ChiralPak 5mic OD kolonu, 4.6x100 (mm), CO<sub>2</sub>/IPA+

% 0.1 DEA = 90/10, SFC = 5 mL/dk) ile yeniden çözüldü. Polar enantiomer için (tepe 1) (230 mg, 0.748 mmol, % 46.0 verim), Rt = 1.58 dk. Daha az polar enantiomer için (tepe 2) (230 mg, 0.748 mmol, % 46.0 verim), Rt = 2.36 dk.

**Adım 2, 3, 4, 5 ve 6. Cis- 4-(3- amino- 6-(3- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- N- ((S)- 1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid diastereomerler**

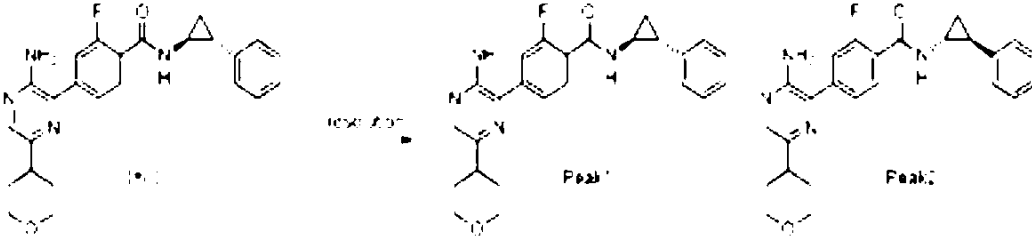
Şema 75'teki Adım 2, 3 ve 7'yi takiben, her bir enantiyomerik açıdan zenginleştirilmiş cis- 5-(3-((tertbutildimetilsilil) oksi) sikloheksil) pirazin-2-amin, brominasyona tabi tutuldu ve ardından 3- fluoro-4-(metoksikarbonil) fenil boronik asit ile Suzuki bağlanması yapıldı. Hidrolizden sonra, Şema 75'deki Aşama 8'i takiben, (S)-2-amino- 2-(3-klorofenil) etanol ve her bir enantiyomer kullanılarak, her bir cis-4-(3- amino- 6-(3- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)- N-((S)-1-(3- klorofenil)-2-hidroksietil)-2- florobenzamid diastereomeri elde edildi. Polar prekürsörden cis diastereomer için LCMS (m / z): 485.0 (MH<sup>+</sup>), 0.70 dk; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.90-7.69 (m, 2 H) 7.64-7.48 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.30-7.09 (m, 3 H) 5.10 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 3.89- 3.69 (m, 2 H) 3.66-3.47 (m, 1 H) 2.79-2.60 (m, 1 H) 2.06 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 1.97- 1.68 (m, 3 H) 1.52-1.26 (m, 3 H) 1.24 -0.99 (m, 1 H). Daha az polar prekürsörden cis diastereomer için LCMS (m / z): 485.0 (MH<sup>+</sup>), 0.70 dk. 1H NMR (400 MHz, METANOL- d<sub>4</sub>) δ ppm 7.88-7.70 (m, 2 H) 7.65-7.49 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.32-6.98 (m, 3 H) 5.10 (s, 1 H) 3.76 (t, J = 6.06 Hz, 2 H) 3.58 (s, 1 H) 2.79-2.59 (m, 1 H) 2.06 (d, J = 12.13 Hz, 1 H) 1.97 -1.61 (m, 3 H) 1.54 -1.30 (m, 3 H) 1.25-0.96 (m, 1 H).

Her iki diastereomer için sikloheksan halkasındaki mutlak stereokimya belirlenmemiştir.

**Örnekler 200 ve 201**

**4-(3- amino-6-(tetrahidro- 2H-piran- 4-il) pirazin-2- il)-2- fluoro- N-((1S,2R)- 2- fenilsiklopropil) benzamid ve 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- piran-4- il) pirazin- 2- il)-2- fluoro- N-((1R,2S)- 2- fenilsiklopropil) benzamid sentezi**

Şema 93

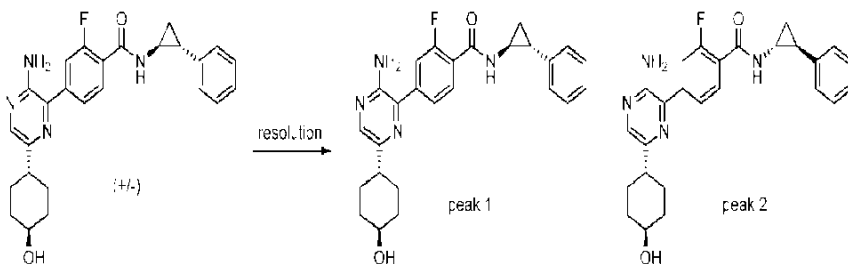


- Şema 89'daki Aşama 2'yi takiben, (+/-)- trans- 2- fenilsiklopropanamin, EDC (30.2 mg, 0.158 mmol), HOAt (17.2 mg, 0.126 mmol), ve DIEA (0.033 mL, 0.189 mmol) kullanılarak, (+/-)- trans-4-(3-amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazın-2- il)- 2- floro- N-(2- fenilsiklopropil) benzamid elde edildi (19 mg, % 70). LCMS (m / z): 433.2 (MH<sup>+</sup>), 0.82 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.29-8.22 (m, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.76-7.71 (m, 1 H), 7.63-7.56 (m, 1 H), 7.35-7.18 (m, 4 H), 7.04-6.94 (m, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.09 (m, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 2.90-1.8 (m, 4 H), 1.43-1.23 (m, 3 H).
- 10 Rasemik ürün, kiral SFC (ChiralPak 5mic AD-H kolonu, 4.6x100 (mm), heptan: EtOH = 50/50, 1mL/dk) ile çözüldü. Polar 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pırazın- 2- il)-2- floro-N-((1 S, 2R)-2- fenilsiklopropil) benzamid için (% 27) Rt = 11.0 dk'da, LCMS (m / z): 433.2 (MH<sup>+</sup>), 0.81 dk. Daha az polar 4-(3- amino- 6-(tetrahidro- 2H - pıran- 4- il) pırazın- 2- il)-2- floro- N-((1R,2S)- 2- fenilsiklopropil) benzamid (+/-)- trans-
- 15 4-(3-amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il) pırazın-2- il)-2- floro- N-(2 -fenilsiklopropil) benzamid (27%) için Rt = 15.8 dk'da, LCMS (m/z): 433.2 (MH<sup>+</sup>), 0.81 dk. Mutlak stereokimya, biyokimyasal verilere ve yerleştirme modeline dayanılarak tayin edildi.

### Örnekler 202 ve 203

- 20 **4-(3- amino-6-((1R,4S)- 4- hidroksisikloheksil) pırazın-2- il)-2- floro- N-((1S,2R)- 2- fenilsiklopropil) benzamid ve 4-(3- amino- 6-((1R,4R)- 4- hidroksisikloheksil) pırazın- 2- il)-2- floro- N-((1R,2S)- 2- fenilsiklopropil) benzamid sentezi**

### Şema 94

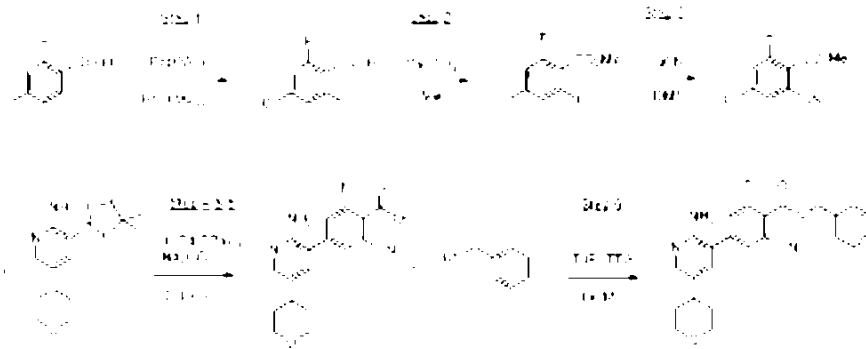


Şema 89'daki Aşama 2'yi takiben, (+/-)- trans- 2 -fenilsiklopropanamin (48.6 mg, 0.37 mmol), EDC (127 mg, 0.66 mmol), HOAt (67.8 mg, 0.498 mmol), ve DIEA (0.174 mL, 0.996 mmol) kullanılarak, (+/-)- trans-4-(3-amino- 6-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pırazin- 2- il)-2- floro- N-(2- fenilsiklopropil) benzamid elde edildi (40 mg, 97%), bu kiral SFC (ChiralPak 5mic OJ kolonu, 4.6x100 (mm), CO<sub>2</sub>/IPA+% 0.1 DEA = 60/40, SFC = 5ml/dk) ayrıldı. Polar diastereomer, 4-(3- amino- 6-((1r,4S)- 4- hidroksisikloheksil) pırazin-2- il)-2- floro- N-((1S,2R)- 2- fenilsiklopropil) benzamid (Rt = 1.38 dk) idi. LCMS (m/z): 447.3 (MH<sup>+</sup>), 0.76 dk; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.89-7.78 (m, 2H), 7.72-7.53 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.24-7.10 (m, 3H), 3.68 -3.53 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.12-1.88 (m, 4H), 1.77-1.57 (m, 2H), 1.52-1.29 (m, 4H). Daha az polar diastereomer 4-(3- amino- 6 -((1r,4R)- 4- hidroksisikloheksil) pırazin- 2- il)-2- floro- N-((1R,2S)-2- fenilsiklopropil) benzamid (Rt = 1.82 dk) idi. LCMS (m / z): 447.3 (MH<sup>+</sup>), 0.75 dk; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.89-7.78 (m, 2H), 7.72-7.53 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.24-7.10 (m, 3H), 3.68 3.53 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.12-1.88 (m, 4H), 1.77-1.57 (m, 2H), 1.52-1.29 (m, 4H). Mutlak stereokimya, biyokimyasal verilere ve yerleştirme modeline dayanılarak tayin edildi.

### Örnek 204

#### 4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pıridin- 3- il)- N- benzil 2- siyano- 6- floro- benzamid sentezi

#### Şema 95



#### Adım 1. 4- kloro- 2- floro- 6- iyodobenzoik asit

250 mL'lik bir şişeye 4- kloro- 2- floro- benzoik asit (4 g, 22.92 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.257 g, 1.146 mmol), iyodobenzen diasetat (8.12 g, 25.2 mmol), iyot (6.40 g, 25.2 mmol) ve DMF (60 mL) ilave edildi. Çözelti, 20 saat boyunca 100 °C'de azot atmosferi altında

ısıtıldı. LCMS, 4- kloro- 2- florobenzoik asidin yaklaşık yarısının ürüne dönüştürüldüğünü gösterdi (LCMS tutulma süresi 0.98 dakika, MH<sup>+</sup> tepe yok). Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra çözelti EtOAc ile seyreltildi ve 1 N HCl ile 3 kez yıkandı. Sulu tabakalar birleştirildi ve bir kez EtOAc ile özü çıkarıldı. Organik katmanlar birleştirildi, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve daha fazla artılmadan bir sonraki aşamaya alınan, koyu kahve renkli bir yağ (16.4 g, % 42 saf) vermek üzere konsantre edildi.

### **Adım 2. Metil- 4- kloro- 6- iyodobenzoat**

4- Kloro- 2- flo-ro-6- iyodobenzoik asit (16.4 g, 22.93 mmol, 4- kloro- 2- florobenzoik asit ile birlikte) DMF (30 mL) içerisinde çözüldü. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.96 g, 27.5 mmol), bunu takiben Mel (1.577 mL, 25.2 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 90 dakika sonra. LCMS, reaksiyonun tamamlandığını gösterdi (tutulma süresi 1.06 dak, MH<sup>+</sup> tepe yok). EtOAc ile seyreltildi ve bir filtre kağıdı parçası içinden süzüldü. Filtrat, üç kez su ile yıkandı. Sulu katmanlar birleştirildi ve bir kez EtOAc ile özü çıkarıldı. Organik katmanlar birleştirildi, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, 1:1 oranında (1.99 g) bir metil 4- kloro- 2- flo-ro- 6- iyodobenzoat ve metil 4- kloro- 2- florobenzoat karışımı verecek şekilde bir silika jel kolonu (heptan : EtOAc 1:0 ila 9:1) üzerinde saflaştırıldı.

### **Adım 3. Metil 4- kloro- 2- siyano- 6- florobenzoat**

Metil 4- kloro- 2- flo-ro- 6- iyodobenzoat (1.99 g, 10,6 mmol) DMF (12 mL) içinde çözüldü. CuCN (2.84 g, 31.7 mmol) ilave edildi ve süspansiyon, 18 dakika boyunca 110 °C'de mikrodalga altında ısıtıldı. EtOAc eklendi ve süspansiyon bir filtre kağıdı parçası içinden süzüldü. Filtrat, üç kez su ile yıkandı. Sulu katmanlar birleştirildi ve bir kez EtOAc ile özü çıkarıldı. Organik katmanlar birleştirildi, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, renksiz bir katı (505 mg) olarak ürünü vermek üzere bir silika jel kolonu (heptan : EtOAc 1:0 ila 9:1) üzerinde saflaştırıldı. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.00 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 161.78 (d, J = 58 Hz), 159.44, 139.16 (d, J = 11 Hz), 129.96, 121.99, 121.74, 115.48, 114.72, 53.04.

### **Adım 4. Metil 4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pıridin- 3- il) 2- siyano- 6- florobenzoat**

2 mL'lik bir mikrodalga şişesine, 5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4- il)- 3-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) pıridin- 2- amin (638 mg, 1.049 mmol), metil 4- kloro- 2-



siyano- 6- florobenzoat (140 mg, 0.655 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (30.0 mg, 0.033 mmol), XPhos (31.2 mg, 0.066 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (275 mg, 3.28 mmol), DME (3 mL) ve H<sub>2</sub>O (1.5 mL) ilave edildi. Çözelti, 15 dakika boyunca 100 °C'de mikrodalga altında ısıtıldı. Su ve EtOAc eklendi ve sulu katman üç kez EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, sarı bir köpük (85 mg) olarak ürünü vermek üzere bir silika jel kolonu (heptan : EtOAc 1:0 ila 1:4) üzerinde saflaştırıldı. LCMS (m/z) 356.1 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dk.

**Adım 5. 4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- piran- 4-il) piridin- 3- il) 2- siyano- 6- florobenzoik asit**

10 Metil 4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) piridin-3- il)-2- siyano- 6- florobenzoat (85 mg, 0.239 mmol) ve lityum hidroksit monohidrata (11.04 mg, 0.263 mmol), THF (1 mL) ve H<sub>2</sub>O (1.000 mL) ilave edildi. Çözelti, oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Bütün çözücüler, ham ürünün lityum tuzunu sarı bir katı (92 mg) olarak vermek üzere buharlaştırıldı; bu, bir sonraki aşamada arılmadan kullanıldı. LCMS (m/z) 342.0  
15 (MH<sup>+</sup>), 0.42 dk.

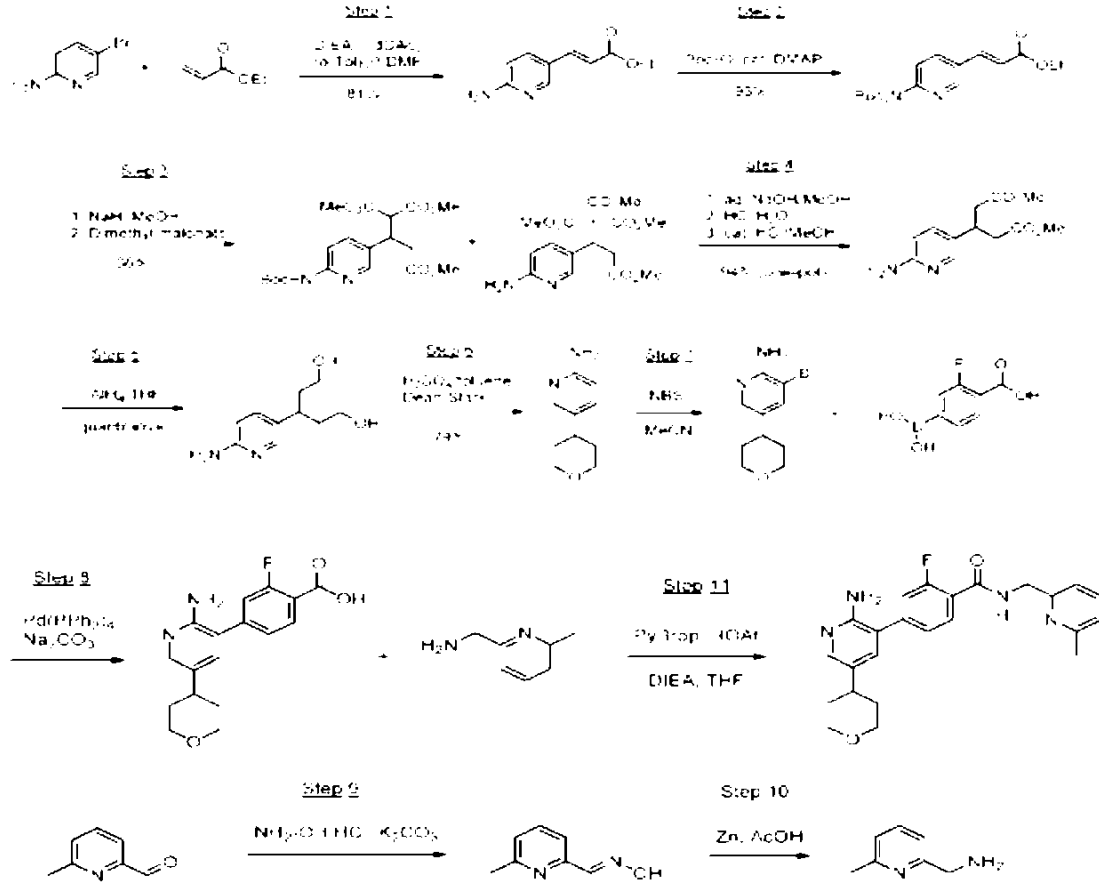
**Adım 6. 4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- piran- 4-il) piridin- 3- il)- N- benzil 2- siyano- 6- florobenzamid**

4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- piran- 4-il) piridin- 3-il)-2-siyano-6- florobenzoik aside DCM (1 mL), ardından benzilamin (0.017 mL, 0.153 mmol), trietilamin (0.053 mL, 0.383  
20 mmol) ve T3P (% 50 EtOAc, 0.084 mL, 0.141 mmol) ilave edildi. 1 saat sonra daha fazla benzilamin (0.017 mL, 0.153 mmol) ve T3P (EtOAc içinde % 50, 0.084 mL, 0.141 mmol) ilave edildi ve 2 saat sonra reaksiyon tamamlandı. Doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edildi ve EtOAc ile iki kez ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, renksiz bir katı (17 mg) olarak ürünü  
25 vermek üzere bir silika jel kolonu (heptan : EtOAc 1:0 ila 0:1) üzerinde saflaştırıldı. LCMS (m/z) 431.1 (MH<sup>+</sup>), 0.65 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.03 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H, J 12 Hz), 7.43-7.30 (m, 4 H) 7.26 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H) 6.57 (br s, 1 H), 4.74 (d, J 5.53 Hz, 2 H), 4.10 -4.06 (m, 2 H), 3.55 -3.46 (m, 2 H), 2.77 -2.67 (m, 1H), 1.80 -1.70 (m, 4 H).

30 **Örnek 205**

**4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)-2- floro- N-((6- metilpirimidin- 2- il) metil) benzamid sentezi**

## Şema 96

**Adım 1. (E)-etil 3-(6-aminopiridin-3-il) akrilat**

- 5 Bir cam bombasına DMF (40 mL) içinde 5- bromopiridin- 2- amin (10.0 g, 57.8 mmol), etil akrilat (8.14 mL, 75 mmol) ve DIEA (25.2 mL, 144mmol) yüklendi. Karışım, argon ile temizlendi, bunu Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.649 g, 2,89 mmol) ve (o-Tol)<sub>3</sub>P (3.87 g, 12.72 mmol) ilavesi izledi ve nihai olarak argon ile iyice temizlendi. Viyal mühürlendi ve 100 °C'de yap banyosu ile gece boyu ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu
- 10 ve çöktüler, ince bir Celite tabakasından süzülerek uzaklaştırıldı. Filtrat, döner buharlaştırıcı ile olabildiğince konsantre edildi ve kalıntı EtOAc/ su (150 mL/100 mL) arasında bölüştürüldü. EtOAc, su (2 x 100 mL) ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün olarak kahverengi bir katı elde edildi. Ham ürün, EtOAc (40 mL) ile toz haline getirildi ve sarı katı, filtrasyon yoluyla toplandı. Filtre keki az
- 15 miktarda EtOAc ile durulandı ve ilk ürün mahsulü (5.0 g) olarak vakum altında kurutuldu. Tritürasyondan gelen ana sıvı, seyreltik sulu 1 N HCl (30 mL) ve su (70 mL) ile sıyrıldı. Sulu katman, temiz bir ayırma hunisine aktarıldı, 20 mL doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile baz haline getirildi ve EtOAc (60 mL) ile ekstrakte edildi. EtOAc katmanı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

üzerinde kurutuldu, konsantre edildi ve ürünün (4.0 g) ikinci kısmı temin edildi. Ürünün iki mahsulü, % 81 verim elde edecek şekilde birleştirildi. LCMS (m/z) 193.2 (MH<sup>+</sup>), 0.39 dk.

**Adım 2. (E)- etil 3-(6-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino) piridin- 3-il) akrilat**

5 THF(150 mL) içindeki (E)- etil 3-(6- aminopiridin- 3- il) akrilat (6.6 g, 34.3 mmol) ve DMAP (0.21 g, 1.7 mmol) çözeltisine, di- tert-bütül dikarbonat (15.7 g, 71.9 mmol) ilave edildi. Karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon konsantre edildi ve ham ((E)- etil 3-(6-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino) piridin- 3-il) akrilat (12.5 g, % 93) olarak kahverengi bir katı elde edildi. LCMS (m/z) 237.4 (MH<sup>+</sup>), 0.98 dk.

10 **Adım 3. trimetil 2-(6-(tert- bütoksikarbonilaminopiridin- 3- il) propan- 1,1,3- trikarboksilat ve tetrametil 2-(6- aminopiridin- 3- il) propan- 1,1,1,3- tetrakarboksilat**

Bir alev balonuna susuz MeOH (50 mL) yüklendi ve içerik 0 °C'ye soğutuldu. Şişeye, kontrol altında gaz evrimi ile sodyum hidrit (3.18 g, dağılım mineraloilinde % 60, 80  
15 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gaz çıkışı kesilene kadar karıştırıldı. Bu yeni hazırlanmış NaOMe / MeOH çözeltisine, dimetil malonat (10.52 g, 80 mmol) ilave edildi ve karışım, oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldı. Karışım sütümsü bir bulamaç haline dönüştü. Sütümsü bulamaç 25 mL susuz MeOH ile seyreltildi ve sodyum hidrit (12.5 g, 31.9 mmol) ile bir şişeye döküldü. Reaksiyon  
20 karışımı 15 dakika süreyle ortam sıcaklığında karıştırıldı ve daha sonra gece boyunca geri akış için ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu ve konsantre edildi. Elde edilen kalıntı EtOAc/H<sub>2</sub>O (100 mL/100 mL) arasında bölüştürüldü. EtOAc katmanı, 1 N NaOH (3 x 30 mL), tuzlu su(30 mL) ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün olarak açık kahverengi bir yağ elde edildi. Ham ürün,  
25 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gradyanı ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile arıtıldı. İki büyük tepe izole edildi ve trimetil 2-(6-(tert- bütoksikarbonilamino) piridin- 3- il) propan- 1,1,3- trikarboksilat (2.65 g, % 20.3 verim) ve tetrametil 2-(6- aminopiridin- 3- il) propan- 1,1,1,3- tetrakarboksilat (1.89 g, % 16 verim) olarak toplandı. İki ürün karakterize edildi ve LCMS ve <sup>1</sup>H NMR ile onaylandı. Trimetil 2-(6-(tert- bütoksikarbonilamino) piridin-  
3- i l) propan-1,1,3- trikarboksilat için: LCMS (m/z) 411.5 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 3.90 (td, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.92-2.81 (m,  
30

1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). Tetrametil 2-(6- aminopiridin- 3- il) propan- 1,1,1,3- tetrakarboksilat için: LCMS (m/z) 369.5 (MH<sup>+</sup>) 0.47 dk; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.81- 2.70 (m, 1H).

#### **Adım 4. dimetil 3-(6- aminopiridin- 3- il) pentandioat**

MeOH (30 mL) içindeki bir trimetil 2-(6-(tert- bütoksikarbonilamino) piridin- 3- il) propan- 1,1,3- trikarboksilat (2.5 g, 6.1 mmol) ve tetrametil 2-(6- aminopiridin- 3- il) propan- 1,1,1,3- tetrakarboksilat (1.8 g, 4.9 mmol) karışımına, sulu NaOH çözeltisi (5 mL su içinde 2.44 g NaOH, 60.9 mmol) ilave edildi. Sonuçta elde edilen karışım, 1 saat boyunca yağ banyosu ile geri akışa ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu ve azaltılmış basınç altında döner buharlaştırıcı ile konsantre edildi. Konsantre edilen kalıntıya su (15 mL) ve konsantre edilmiş HCl (3 mL) ilave edildi. Ortaya çıkan karışım gece boyunca geri akışa ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutuldu ve azaltılmış basınç altında döner buharlaştırıcı ile konsantre edildi ve bir katı elde edildi. Elde edilen kalıntı, metanol (100 mL) ile toz haline getirildi ve çökeltiler süzülerek çıkarıldı ve açık renkli bir filtrat elde edildi. Filtrata konsantre edilmiş HCl (200 µL) ilave edildi ve sonuçtaki karışım 1 saat boyunca harici yağ banyosu yoluyla geri akışa ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, EtOAc/ NaHCO<sub>3</sub>(50 mL/50 mL) arasında bölüştürüldü. Sulu katman EtOAc ile ekstrakte edildi (50 mL). EtOAc ekstraktları birleştirildi, tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. İstenen dimetil 3-(6-aminopiridin- 3- il) pentandioat (2.6 g, 10.31 mmol, % 93.9 verim) halinde beyaz bir katı elde edildi. LCMS (m/z) 253.2 (MH<sup>+</sup>) 0.38 dk; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.37 (br. s., 2H), 3.61 (s, 6H), 3.55 (quin, J = 7.5 Hz, 1H), 2.80 -2.66 (m, 2H), 2.65- 2.51 (m, 2H).

#### **Adım 5. 3-(6- aminopiridin- 3- il) pentan- 1,5- diol**

0 °C'de, alüminyum (III) lityum hidrür / THF bulama cına (60 mL THF, 25 mmol içinde 0.94 g), ~10 dakika boyunca dimetil 3-(6- aminopiridin- 3- il) pentandioat / THF çözeltisi (2.5 g, 30 mL THF içine 9.9 mmol) ilave edildi. Bulamaç, 0 °C'de 40 dakika süresince ve oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Karışım 0 °C'ye soğutuldu ve kontrol altında gaz çıkışı ile suyun (0.96 mL), ardından da % 15 sulu NaOH (0.96 mL) ve suyun (2.9

mL) sıralı olarak ilave edilmesi ile söndürüldü. Söndürülmüş karışım oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Çökeltiler filtrasyon yoluyla uzaklaştırıldı. Süzüntü konsantre edildi ve açık sarı bir katı (1.97 g, kantitatif verim) 3-(6-aminopiridin-3-il) pentan- 1,5-diol olarak elde edildi. LCMS (m/z) 197.2 (MH<sup>+</sup>), 0.22 dk.

5 **Adım 6. 5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pıridin- 2- amin**

3-(6- aminopiridin- 3- il) pentan- 1,5- diol karışımına (1.96 g, 40 mL'de 10 mmol), çözülmeye yardımcı olmak üzere 1 mL su ve daha sonra konsantre edilmiş H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (% 98, 1.6 mL, 30 mmol) ilave edildi. Elde edilen karışım 1 saat 20 dakika süreyle reaksiyon karışımından suyu uzaklaştırmak için Dean-Stark ile geri akışa ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, buz soğukluğunda su (15 mL) ile seyreltildi, katı Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 g) ile nötr hale getirildi ve EtOAc (3 x 30 mL) ile ekstrakte edildi. EtOAc ekstraktları birleştirildi, tuzlu su (30) ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Açık sarı bir katı, ham 5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pıridin- 2-amin olarak elde edildi. LCMS (m/z) 179.2 (MH<sup>+</sup>) 0.33 dk; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.34 (br. s., 2H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.51 (td, J = 11.2, 3.3 Hz, 2H), 2.73 -2.56 (m, 1H), 1.75 -1.69 (m, 4H).

10 **Adım 7. 3- bromo-5-(tetrahidro- 2H-pıran- 4-il)- pıridin- 2- amin**

5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pıridin- 2- amin / asetonitril çözeltisine (1.4 g, 7.85 mmol/30 mL) 0-5 °C'de, iç sıcaklık 5 °C'nin altında kontrollü tutularak kısım kısım NBS (1.4 g, 7.85 mmol) ilave edildi. Elde edilen karışım 1 saat 40 dakika 0 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edildi ve kalıntı seyreltik sulu NaOH/H<sub>2</sub>O(1 g/30 mL) ile toz haline getirildi. Katı süspansiyon süzme yoluyla toplandı. Filtre keki buz soğukluğundaki su (-10 mL) ile yıkandı ve filtratlar birleştirildi ve EtOAc (20 mL) ile ekstrakte edildi. EtOAc ekstraktları birleştirildi, tuzlu su (20 mL) ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Açık sarı bir katı, filtre keki ile birleştirildi ve ham 3- bromo-5-(tetrahidro- 2H-pıran- 4-il)- pıridin- 2- amin olarak yüksek vakum altında kurutuldu. LCMS (m/z) 257.1/259.1 (MH<sup>+</sup>) 0.39 dk. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.12 -4.02 (m, 2H), 3.54 -3.44 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 1.78 -1.68 (m, 4H).

25 **Adım 8. 4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- pıran- 4-il) pıridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit**

Bir mikrodalga şişesine, 3- bromo- 5-(tetrahidro- 2H- piran -4-il) piridin- 2- amin (500 mg, 1.95 mmol), 4- borono- 2- florobenzoik asit (1.07 g, 5.83) mmol), sulu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 4.86 mL) ve DME (10 mL) eklendi. Karışım, argon ile temizlendi, bunu Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (225 mg, 0.194 mmol) ilavesi takip etti. Karışım argon ile temizlendi, kapatıldı ve 20 dakika 125 °C'de ve daha sonra başka bir 40 dakika boyunca 130 °C'de mikrodalga reaktörü vasıtası ile ısıtıldı. Reaksiyon karışımının DME katmanı toplandı ve katı çökeltiler metanol (2 x 10 mL) ile toz haline getirildi. Metanol süpernatantları, DME katmanı ile birleştirildi ve konsantre edildi. Elde edilen kalıntı, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (225 mg, 0.194 mmol) ile karıştırıldı ve Et<sub>2</sub>O süpernatantları göz ardı edildi. Katı kalıntı, EtOAc (20 mL) ve doymuş HCl (1N, 20 mL) arasında bölüştürüldü. EtOAc katmanı 1N HCl (2 x 5 mL) ile sıyrıldı ve sulu katmanlar birleştirildi. Sulu katman, indirgenmiş basınç altında konsantre edildi ve elde edilen açık sarı renkli katı, metanol (8 mL) ile toz haline getirildi. Süpernant filtrasyon yoluyla izole edildi ve konsantre edildi. Açık sarı köpük halinde 4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- piran- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit (0.844 g, 2.67 mmol, 1% 37) elde edildi. LCMS (m/z) 317.2 (MH<sup>+</sup>) 0.46 dk.

#### **Adım 9. (E)-6- metilpikolinaldehit oksim**

6- metilpikolinaldehit etanol çözeltisine (642 mg, 5.3 mmol / 2.1 mL) hidroksiamin hidroklorür (368 mg, 5.3 mmol) ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sulu çözeltisi (0.88 g / 4.2 mL) ilave edildi. Elde edilen çözelti daha sonra 30 dakika süreyle dış yağ banyosu yoluyla geri akışa ısıtıldı. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutuldu ve 30 dakika karıştırıldı. Beyaz katı süspansiyon süzme yoluyla toplandı ve filtre keki, bir miktar buz soğukluğundaki su ile yıkandı. Filtre keki hava ile kurutuldu ve ilk mahsül ürünü olarak (0.565 g) yüksek vakum altında ayrıca kurutuldu. Filtratlar birleştirildi ve kuruyana kadar konsantre edildi. Kalıntı, su (2 mL) içinde yeniden çözüldü, 0 °C'ye soğutuldu ve 20 dakika karıştırıldı. Katı ürün, ürünün ikinci mahsülü (70 mg) olarak filtreleme yoluyla toplandı. Ürünün iki mahsülü de , (E)-6-metilpikolinaldehit oksimi (% 88) verecek şekilde birleştirildi. LCMS (m/z) 136.9 (MH<sup>+</sup>) 0.21 dk.

#### **Adım 10. (6- metilpiridin- 2- il) metanamin**

(E)-6- metilpikolinaldehit oksim (0.635 g, 4.66 mmol) / asetik asit (267 µL, 4.66 mmol)/etanole (10 mL), damla damla çinko tozu (5.19 g, 79 mmol) 30 dakika boyunca kısım kısım ilave edildi. Reaksiyon karışımı, ilave 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon alikuot LCMS'si tamamlandı. Reaksiyon karışımındaki çinko çökeltileri

süzülerek çıkarıldı ve süzöntü konsantre edildi. Kalıntı, aşırı doymuş KOH (~ 7 mL) ile pH > 12'ye bazlaştırıldı ve Et<sub>2</sub>O (30 mL) ile karıştırıldı. Et<sub>2</sub>O katmanı, toplandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde , kurutuldu ve konsantre edildi. Kalıntı, EtOAc(15 mL) ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. (6- Metilpiridin- 2- il) metanamin renksiz bir yağ halinde elde edildi (385 mg, 3.15 mmol, % 67.6). LCMS (m/z) 123.2 (MH<sup>+</sup>) 0.15 dk.

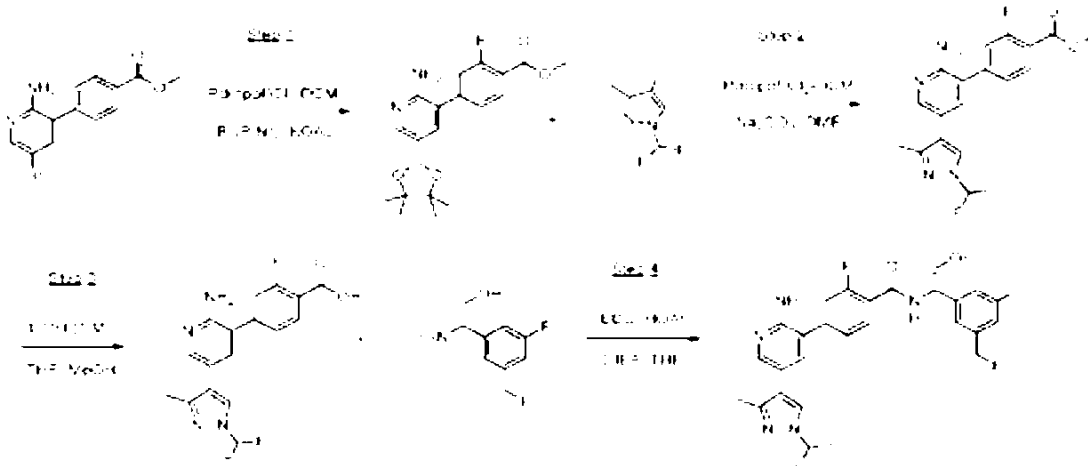
**Adım 11. 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il) piridin-3-il)-2- floro- N-((6-metilpirimidin- 2- il) metil) benzamid**

Bir şişeye, 4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- piran-4-il) piridin-3- il)-2- florobenzoik asit (20 mg, 0.063 mmol), (6- metilpiridin- 2- il) metanamin (11.6 mg, 0.095 mmol), DIEA (28 µL, 0.158 mmol), PyBOP (65.8, 0.126 mmol) ve DMF (0.5 mL) dolduruldu. Karışım, oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı ve ürün fraksiyonları birleştirildi, donduruldu ve 4-(2-amino-5-(tetrahidro- 2H- piran- 4- il) piridin-3-il)-2- floro-N-((6-metilpiridin-2-il) metil) benzamid beyaz bir toz olarak verecek şekilde liyofilize edildi. LCMS (m/z) 421.3 (MH<sup>+</sup>) 0.41 dk. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.95 -7.83 (m, 3H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.40 (td, J = 11.2, 2.7 Hz, 3H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.51 (br. s., 3H), 1.82-1.58 (m, 4H).

**Ornek 206**

**(S)- 4-(2- amino- 5-(1-(diflorometil)- 3-metil- 1H- pirazol-4-il) piridin-3 -il)-2- floro- N-(1-(3- floro- 5-(florometil) fenil)- 2- hidroksietil) benzamid sentezi**

**Şema 97**



**Adım 1. metil 4-(2-amino-5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2-dioksaborolan-2-il) piridin-3-il)- 2- florobenzoat:**

Bir metil 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-2-florobenzoate (2 g, 6.15 mmol), B<sub>2</sub>(PIN)<sub>2</sub>(3.12 g, 12.30 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.225 g, 0.308 mmol), KOAc (1.811 g, 18.45 mmol) ve dioksan (30.8 mL) karışımı, yağ banyosunda 100 °C'de gece boyunca ısıtıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürüne, eter eklendi. Çözünmeyen malzeme, kahverengi bir katı (% 79) olarak metil 4-(2-amino-5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2-dioksaborolan-2-il) piridin-3-il)- 2-florobenzoat verecek şekilde filtrelendi. LCMS (m / z): 291.2 (MH<sup>+</sup>), 0.44 dk (boronik asit için).

**Adım 2. metil 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoat sentezi**

Bir ham metil 4-(2-amino-5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2-dioksaborolan-2-il) piridin-3-il)- 2-florobenzoat (712 mg, 1.912 mmol), 1-(diflorometil)- 4- iyodo- 3- metil- 1H- pirazol (740 mg, 2.87 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (70.0 mg, 0.096 mmol), DME (7.899 mL) ve 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.95 mL) karışımı, gece boyunca 100 °C'de ısıtıldı EtOAc ile seyr eltme ve ardından Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edildikten sonra, reaksiyon karışımı filtre edildi ve elde edilen uçucu materyaller vakumda konsantre edildi. Ham ürün, DCM içerisinde % 0-10 EtOAc ile yıkanarak flaş kromatografisiyle saflaştırıldı. LCMS (m / z): 491,1 (MH<sup>+</sup>), 0.64 dk.

**Adım 3. 4-(2- amino- 5-(1-metil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit**

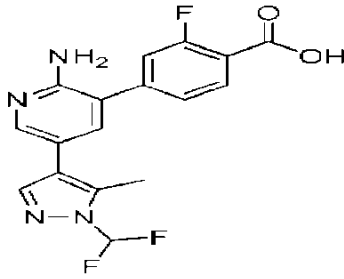
THF (6236 µL) ve MeOH (3118 µL) içindeki bir metil- 4-(2-amino- -5-(1-(diflorometil)- 3-1H- pirazol- 4- il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoat (352 mg, 0.935 mmol) çözeltisine, LiOH (1 M çözelti) (1684 µL, 1.684 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımına, 1 N HCl, pH 5'e kadar ilave edildi. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile özütlendi. Organik katman susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve ham 4-(2- amino- 5-(1-metil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit (% 88) verecek şekilde vakumda konsantre edildi. LCMS (m / z): 363,3 (MH<sup>+</sup>), 0.51dk.

**Adım 4. (S)- 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol- 4- il) piridin- 3- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)-2- florobenzamid**



DMF içindeki 4-(2- amino- 5-(1-metil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik aside (25 mg, 0.069 mmol), (S)- 2- amino- 2-(3-floro- 5-(florometil) fenil) etanol (15.50 mg, 0.083 mmol), EDC, HOAt ve DIEA ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 saat karıştırıldı. Su eklendikten sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile geliştirildi. Organik katman, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham ürün ters fazlı hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. Saf fraksiyonlar, bir TFA tuzu halinde (% 50) (S)- 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol- 4- il) piridin- 3- il)- 2- floro- N-(1-(3- floro- 5-(florometil) fenil)-2-hidroksietil) benzamid sağlamak üzere liyofilize edildi. LCMS (m / z): 532.2 (MH<sup>+</sup>), 0.65 min; 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.23 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.51-7.30 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 44 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

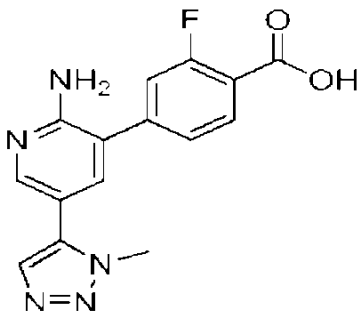
**4-(2- amino- 5-(1-(diflorometil)- 5- metil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit sentezi**



15

Şema 97'deki Adım 2 ve 3'ü takiben, 5- dimetil- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il)- 1H- pirazol kullanılarak, 4-(2- amino- 5-(1-(diflorometil)- 5-metil- 1H-pirazol- 4-il) piridin- 3-il)- 2- florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 363.1 (MH<sup>+</sup>), 0.53 dk.

**4-(2- amino- 5-(1- metil-1H- 1,2,3- triazol- 5-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit sentezi**

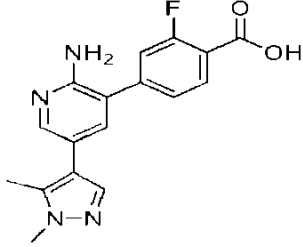


20

Şema 97'de Adım 2 ve 3'ü takiben, 5- iyodo- 1- metil- 1H- 1,2,3- triazol kullanılarak, 4-(2- amino- 5-(1- metil-1H- 1,2,3- triazol- 5-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 314.3 (MH<sup>+</sup>), 0.38 dk.

**4-(2- amino- 5-(1,5- dimetil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit**

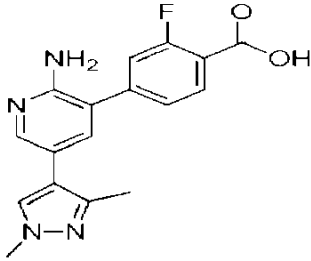
5 **sentezi**



Şema 97'deki Adım 1 ve 2'yi takiben, metil 4-(2- amino- 5- bromopiridin-3- il)-2- florobenzoat ve 1,5- dimetil- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il)-1H- pirazol kullanılarak, 4-(2- amino- 5-(1,5- dimetil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 327.1 (MH<sup>+</sup>), 0.45 dk.

**4-(2- amino- 5-(1,5- dimetil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit**

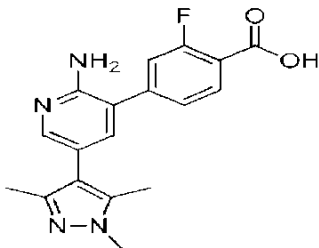
**sentezi**



Şema 97'deki Adım 2 ve 3'ü takiben, metil 4-(2- amino- 1,3- bromopiridin-3- il)-2- florobenzoat ve 1,3- dimetil- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il)-1H- pirazol kullanılarak, 4-(2- amino- 5-(1,5- dimetil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 327.2 (MH<sup>+</sup>), 0.47 dk.

**4-(2- amino- 5-(1,5- dimetil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit**

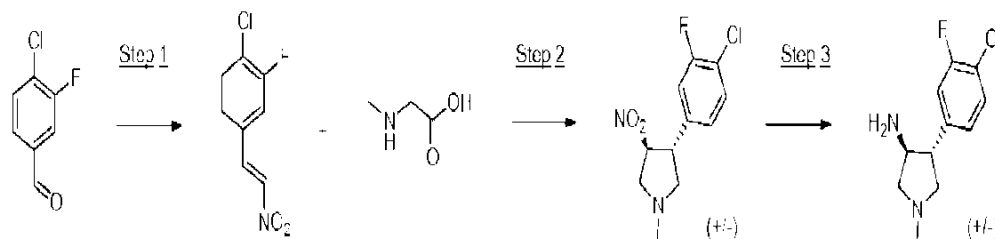
**sentezi**



Şema 97'deki Adım 2 ve 3'ü takiben, metil 4-(2- amino- 1,3- bromopiridin-3- il)-2- florobenzoat ve 4- bromo- 1-(diflorometil)- 5- metil- 1H- pirazol kullanılarak, 4-(2- amino- 5-(1,3- dimetil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 341.2 (MH<sup>+</sup>), 0.47 dk.

### 5 **(3S, 4R)-4-(4-kloro- 3- florofenil)-1-metilpirolidin- 3-aminin sentezi**

Şema 97b



#### **Adım 1. (E)-1- kloro- 2- floro- 4-(2- nitrovinil) benzen**

Asetik asit (168 mL) içindeki bir 4-kloro- 3- florobenzaldehid (8 g, 50.5 mmol) ve amonyum asetat (9.72 g, 126 mmol) çözeltisine, nitrometan (8.16 mL, 151 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 saat boyunca geri akışta ısıtıldı ve soğutuldu. Su (100 mL) ilave edildi ve karışım, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Katı süzüldü, su ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu. Katı, % 41 verimle 4.2 g temiz ürün verecek şekilde flaş kromatografisi (% 0-20 EtOAc/heptan) ile saflaştırıldı. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.92 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.0, 9.3 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H).

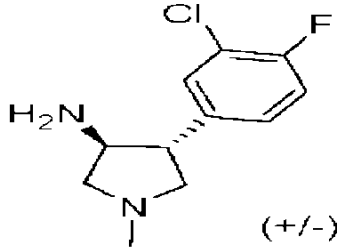
#### **Adım 2. (+/-)-(3R, 4S)-3-(4-kloro- 3- florofenil)-1- metil-4-nitropirolidin**

(E)-1-kloro- 2-floro-4-(2- nitrovinil) benzen (4.2 g, 20.84 mmol), 2-(metilamino) asetik asit (4.64 g, 52.1 mmol), paraformaldehid (3.75 g, 125 mmol)) kuru tolüen (104 mL) içinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, gece boyunca Dean-stark kullanılarak geri akışta ısıtıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ve su arasında bölüştürüldü. Organik, doymuş NaCl ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham materyal, % 45 verimle (+/-)-(3R, 4S)-3-(4-kloro- 3- florofenil)-1-Metil-4-nitropirolidin verecek şekilde flaş kromatografisiyle arıtıldı. LCMS (m / z): 259.2 (MH<sup>+</sup>), 0.52 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.0, 10.2 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 4.1, 10.8 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 7.8, 10.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 7.0, 9.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

**Adım 3. (+/-)-(3S, 4R)-4-(4-kloro- 3- florofenil)-1-metilpirolidin- 3-amin**

Çinko tozu (5.76 g, 88 mmol), MeOH (29.4 mL) ve asetik asit (30 mL, 524 mmol) içindeki bir (+/-)-(3R, 4S)-3-(4-kloro- 3- florofenil)-1-Metil-4-nitropirolidin (2.28 g, 8.81 mmol) karışımına ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı ve filtrelendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı, pH 9 olacak şekilde nötrleştirildi, daha sonra IPA:CHCl<sub>3</sub> (3:7) ile ekstrakte edildi. Organik Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve konsantre edildi. Ham ürün, % 40 verimle (+/-)-(3S, 4R)-4-(4-kloro- 3- florofenil)-1-metilpirolidin- 3-amin elde etmek için flaş kromatografi (DCM/Metanol/ NH<sub>3</sub> 90:9:1) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 229.2 (MH<sup>+</sup>), 0.25 dk.

10 **(+/-)-(3S, 4R)-4-(3- kloro- 3- florofenil)-1-metilpirolidin- 3- amin sentezi**

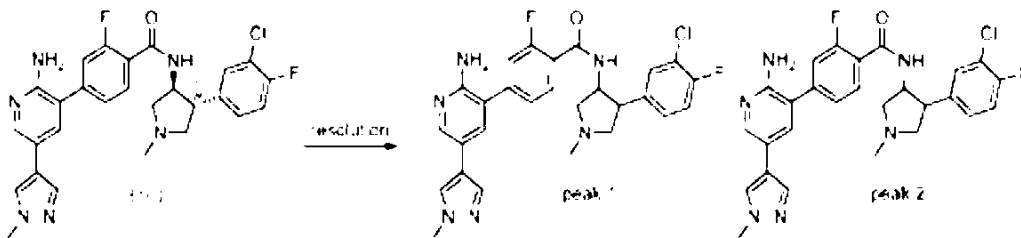


Şema 97b'yi takiben, 3-kloro- 4- florobenzaldehid (3.92 g, 24.72 mmol) kullanılarak, (+/-)-(3S, 4R)-4-(3- kloro- 3- florofenil)-1-metilpirolidin- 3- amin elde edildi. LCMS (m / z): 229.0 (MH<sup>+</sup>), 0.32 dk.

15 **Örnekler 207 ve 208**

**trans- 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol-4- il) piridin-3- il)-N-((3S,4R)- 4-(3- kloro- 4- florofenil)- 1- metilpirolidin- 3-il)-2- florobenzamid ve trans- 4-(2- amino- 5-(1- metil-1H- pirazol-4- il) piridin-3- il)-N-((3R,4S)- 4-(3-kloro- 4-florofenil)- 1- metilpirolidin- 3-il)-2- florobenzamid sentezi**

20 Şema 98

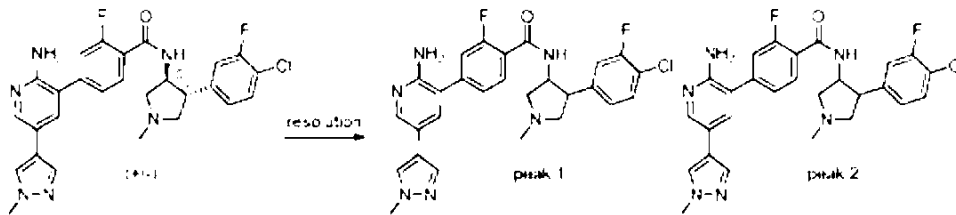


Şema 89'da, Adım 2'yi takiben, (+/-)-(3S, 4R)-4-(3-kloro- 4-florofenil)-1- metilpirolidin-3-amin kullanılarak, 4-(2-amino- 5-(1-Metil-1H- pirazol- 4-il) piridin-3-il)-N -((3S, 4R)-4-(3-kloro- 4-florofenil)-1-metilpirolidin- 3-il)-2 -florobenzamid % 70 verimle elde edildi. LCMS (m / z): 523.3 (MH<sup>+</sup>), 0.56 dk. Ham rasemik karışım, kiral SFC (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), IPA+ % 0.1 DEA = % 30, 5 ml/dk) ile yeniden çözüldü. Polar diastereomer için (Rt = 2.37 dk), LCMS (m / z): 523.2 (MH<sup>+</sup>), 0.57 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.3, 7.0 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 3H), 7.26-7.13 (m, 1H), 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 5.7, 10.0 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.54-2.41 (m, 3H), 1.27 (d, J = 17.6 Hz, 1H). Daha az polar diastereomer için (Rt = 3.96 dk), LCMS (m / z): 523.2 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.3, 7.0 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 3H), 7.26-7.13 (m, 1H), 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 5.7, 10.0 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.54-2.41 (m, 3H), 1.27 (d, J = 17.6 Hz, 1H).

### Örnekler 209 ve 210

**trans- 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol-4- il) piridin-3- il)-N-((3S,4R)- 4-(4- kloro- 3- florofenil)- 1- metilpirolidin- 4-il)-2- florobenzamid ve trans- 4-(2- amino- 5-(1- metil-1H- pirazol-4- il) piridin-3- il)-N-((3R,4S)- 4-(3-kloro- 3-florofenil)- 1- metilpirolidin- 3-il)-2- florobenzamid sentezi**

### Şema 99

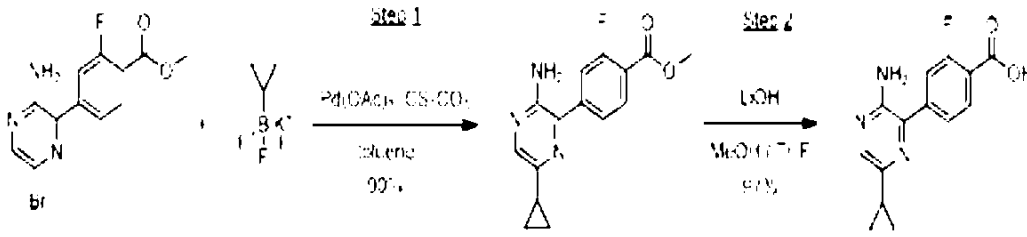


Şema 86'da, Adım 2'yi takiben, (3S, 4R)-4-(4-kloro- 3-florofenil)-1- metilpirolidin- 4-amin kullanılarak, (+/-)- 4-(2-amino- 5-(1- metil-1H- pirazol- 4-il) piridin-3-il)-N-((3S, 4R)-4-(4-kloro- 3-florofenil)-1-metilpirolidin- 3-il)-2 -florobenzamid % 79 verimle elde edildi. LCMS (m / z): 523.2 (MH<sup>+</sup>), 0.57 dk. Ham rasemik karışım, kiral SFC (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100 (mm), IPA+ % 0.1 DEA = % 30, 5 ml/dk) ile yeniden çözüldü.

Polar diastereomer için (Rt = 2.45 dk), LCMS (m / z): 523.2 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 7.9, 10.0 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 3H). Daha az polar diastereomer için (Rt = 3.92 dk), LCMS (m / z): 523.2 (MH<sup>+</sup>), 0.58 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 2.0, 10.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.19 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 7.8, 10.0 Hz, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 8.4, 9.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

#### **4-(3- amino- 6- siklopropil pirazin- 2-il)-2- florobenzoik asidin sentezi**

Şema 100



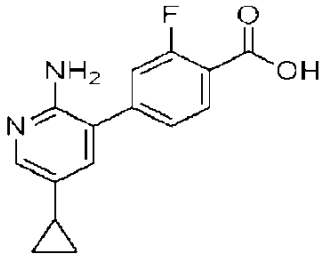
#### **Adım 1. Metil- 4-(3- amino- 6- siklopropil pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat**

Tolüen (10 mL) ve su (1 mL) içindeki 4-(3- amino- 6-bromo pirazin- 2- il)-2- florobenzoata (sentez için Örnek 34, Adım 2'ye bakınız) (300 mg, 0.920 mmol), potasyum siklopropil trifloroborat (408 mg, 2.76 mmol), di (1-adamantil)-n-bütilfosfin (66.0 mg, 0.184 mmol), sezyum karbonat (1499 mg, 4.60 mmol) ve paladyum (II) asetat (20.65 mg, 0.092 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, gece boyunca 100 °C'de ısıtma bloğu içinde ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş NH<sub>4</sub>Cl ile söndürüldü ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik ekstratlar, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham, 4-(3- amino -6- pirazin- 2-il)-2- florobenzoat (250 mg, % 90) verecek şekilde flaş kromatografisi (heptan içinde % 0 ila 80 EtOAc) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 288.2 (MH<sup>+</sup>), 0.756 dk.

#### **Adım 2. 4-(3- amino- 6- siklopropil pirazin- 2-il)-2- florobenzoik asit**

THF (6 mL) ve MeOH (3 mL) içindeki 4-(3-amino- 6-siklopropil pirazin-2- il)- 2-florobenzoata (250 mg, 0.870 mmol), 1M LiOH (1.740 mL, 1.740 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımlarının pH'ı, sulu 2N HCl ile ~ 4'e ayarlandı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve buharlaştırılarak açık sarı bir katı olarak 4-(3- amino- 6-siklopropil pirazin- 2-il)-2- florobenzoik asit (230 mg, % 97) elde edildi. LCMS (m / z): 274.2 (MH<sup>+</sup>), 0.621 dk.

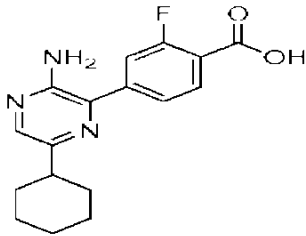
#### **4-(2- amino- 5- siklopropilpiridin- 3-il)-2- florobenzoik asidin sentezi**



10

Şema 100'ü takiben, metil 4-(2-amino- 5-bromopiridin- 3-il)- 2-florobenzoat kullanılarak, 4-(2- amino- 5- siklopropilpiridin- 3-il)-2- florobenzoik asit elde edildi (% 80). LCMS (m / z): 273.0 (MH<sup>+</sup>), 0.515 dk.

#### **4-(3- amino- 6- sikloheksil pirazin- 2-il)-2- florobenzoik asidin sentezi**



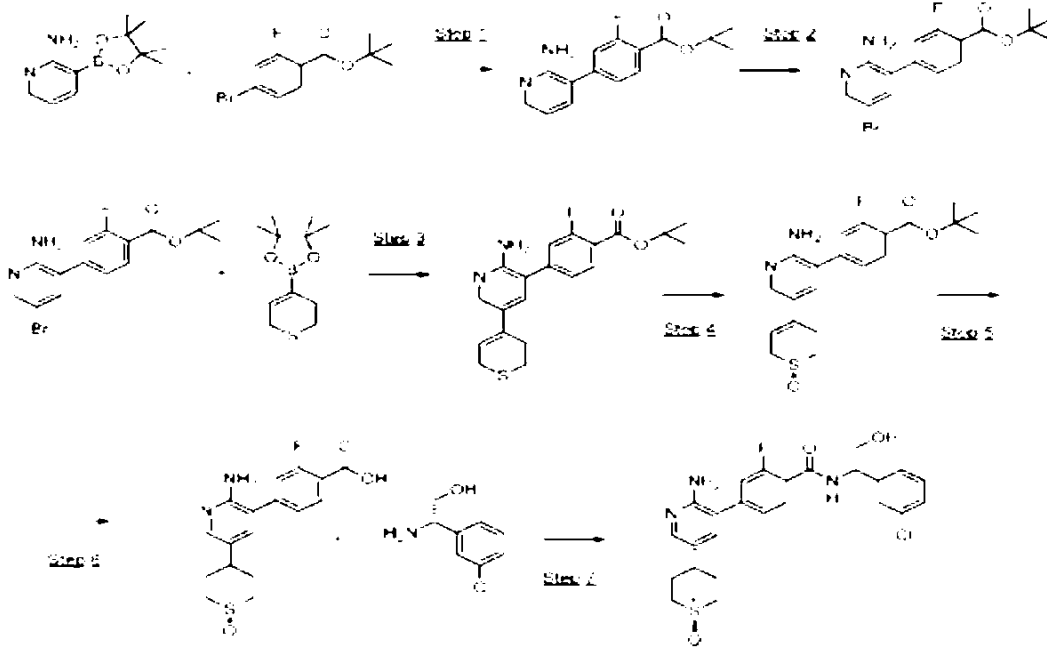
15

Şema 66'deki Adım 1, 2 ve 3'ü takiben, 2-(sikloheks- 1-en- 1-il)- 4,4,5,5- tetrametil-1, 3,2- dioksaborolan kullanılarak 4-(3- amino- 6- sikloheksil pirazin- 2-il)-2- florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 316.3 (MH<sup>+</sup>), 0.79 dk.

#### **Ornek 211**

20 **4-(2-amino-5-((1S, 4r)-1- oksidotetrahidro- 2H- tiyopiran- 4- il) piridin-3-il)-N-((S)- 1-(3- klorofenil)-2- hidroksietil)-2-florobenzamid sentezi**

Şema 101



### **Adım 1. tert- bütül 4-(2-aminopiridin-3- il)-2- florobenzoat**

n-bütanol (26 mL) içindeki gazı giderilmiş bir 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amin (2.4 g, 10.91 mmol), tert-bütül 4-bromo-2-florobenzoate (3.30 g, 12.00 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.63 mg, 0.0545 mmol), 2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sulu çözelti (10.91 mL) karışımı, 130 °C'de 10 dakika süresince mikrodalga ile ısıtıldı. Reaksiyon, etil asetat (30 mL) ile seyreltildi ve sonra su (10 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkandı. Organik maddeler sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü, konsantre edildi ve daha sonra tert-bütül 4-(2-aminopiridin-3-il)-2-florobenzoat (1.35 g, % 43 verim) sağlayacak şekilde flaş kromatografisiyle (% 10-60 etil asetat / heptan elüent) saflaştırıldı. LCMS (m / z): 289.4 (MH<sup>+</sup>), 0.67 dk.

### **Adım 2. tert- bütül 4-(2-amino-5- bromopiridin-3- il)-2- florobenzoat**

Asetonitril (10 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(2-aminopiridin-3- il)-1- florobenzoat (700 mg, 2.43 mmol) çözeltisine, NBS (453 mg, 2.55 mmol) ile muamele edildi. 10 dakika sonra reaksiyon tamamlandı. Reaksiyona 1:1 doymuş sulu NaHCO<sub>3</sub>: doymuş sulu Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) ile muamele edildi. Karışım şiddetli bir şekilde 10 dakika boyunca karıştırıldı. Karışım etil asetat (30 mL) ile seyreltildi ve katmanlar ayrıldı. Organik maddeler, tuzlu su ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve tert-bütül 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-2-florobenzoat (803 mg, % 90 verim) sağlayacak şekilde konsantre edildi. LCMS (m / z): 367.2, 369.2 (MH<sup>+</sup>), 0.75 dk.



**Adım 3. tert- bütül 4-(2- amino-5-(3,6- dihidro-2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 3-il)-2- florobenzoat**

2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sulu çözelti (1.63 mL) ve n-bütanol (5 mL) içindeki gazı giderilmiş bir tert- bütül 4-(2-amino- 5-bromopiridin- 3-il)- 2- florobenzoat (400 mg, 1.09 mmol), 2- (3,6- dihidro-2H- tiyopiran-4- il)- 4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan (296 mg, 1.31 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (126 mg, 0.109 mmol) karışımı, 130 °C'de 10 dakika süresince mikrodalga ile ısıtıldı. Reaksiyon, etil asetat (20 mL) ile seyreltildi ve daha sonra su (10 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkandı. Organik maddeler sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü, konsantre edildi ve daha sonra tert- bütül 4-(2- amino-5-(3,6- dihidro-2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 3-il)-2- florobenzoat (400 mg, % 95 verim) sağlayacak şekilde flaş kromatografisiyle (% 10-60 etil asetat / heptan elüent) saflaştırıldı. LCMS (m / z): 387.1 (MH<sup>+</sup>), 0.87 dk; 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.83-7.76 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 2.81- 2.70 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 3H), 2.08 (dd, J = 2.74, 13.30 Hz, 2H), 1.72 (dq, J = 2.93, 12.59 Hz, 2H).

**Adım 4. tert- bütül 4-(2- amino-5-(1- oksido- 3,6- dihidro-2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 3-il)-2- florobenzoat**

Aseton (20 mL) içindeki 0 °C'lik bir 4-(2-amino- 5-(3,6- dihidro- 2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 3-il)-2- florobenzoat çözeltisi, su (5 mL) içindeki bir okson (227 mg, 0.369 mmol) çözeltisi ile işlendi. 20 dakika sonra reaksiyon, etil asetat (50 mL) ve su (50 mL) ile seyreltildi. Katmanlar ayrıldı ve sulu katman etil asetat (50 mL) ile yıkandı. Birleşik organikler, su (30 mL) ve tuzlu su (30 mL) ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve tert- bütül 4-(2- amino-5-(1- oksido- 3,6- dihidro-2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 3-il)-2- florobenzoat (220 mg, % 74verim) sağlayacak şekilde konsantre edildi. LCMS (m / z): 403.5 (MH<sup>+</sup>), 0.66 dk.

**Adım 5. tert- bütül 4-(2- amino-5-((1r,4r)-1- oksidotetrahidro- 2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 3-il)-2- florobenzoat**

Metanol (15 mL) içindeki bir gazı giderilmiş tert- bütül 4-(2- amino-5-(1- oksido- 3,6- dihidro-2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 3-il)-2- florobenzoat (220 mg, 0.547 mmol), 1.0 N HCl sulu çözeltisi (0.82 mL) ve % 10 Pd(OH)<sub>2</sub> ile işlendi. Kap, hidrojen ile 250 PSI olacak şekilde dolduruldu. 2 saat sonra reaksiyon tamamlandı. Bulamaç gazdan arındırıldı,

celite üzerinde süzüldü ve tert-bütül 4-(2-amino-5 -((1r, 4r)-1- oksidotetrahidro- 2H- tiyopiran- 4-il) piridin-3-il)- 2-florobenzoat (150 mg, % 68 verim) elde etmek için konsantre edildi. LCMS (m / z): 405.6 (MH<sup>+</sup>), 0.63 dk.

**Adım 6. 4-(2- amino- 5-((1r,4r)-1- oksidotetrahidro- 2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 3-il)- 2- florobenzoik asit-TFA**

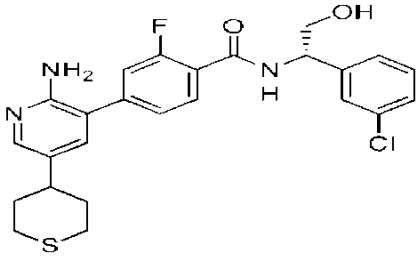
5 DCM (2 mL) içindeki oda sıcaklığında bir tert-bütül 4-(2- amino- 5 -((1r, 4r)-1- oksidotetrahidro- 2H- tiyopiran- 4-il) piridin-3-il)- 2-florobenzoat (50 mg, 0.124 mmol) çözeltisi, 1.0 N HCl sulu çözeltisi TFA (1 mL) ile işlendi. 1 saat sonra reaksiyon konsantre edildi. Elde edilen malzeme sonikasyon ile benzen içinde bulamaç haline getirildi ve daha sonra 4-(2- amino- 5-((1r,4r)-1- oksidotetrahidro- 2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit-TFA (57 mg, % 100 verim) elde etmek için tekrar konsantre edildi. LCMS (m / z): 349.2 (MH<sup>+</sup>), 0.37 dk.

**Adım 7. 4-(2-amino-5 -((1S, 4r)-1- oksidotetrahidro- 2H- tiyopiran- 4- il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3- klorofenil)-2- hidroksietil)-2-florobenzamid**

15 DMF (1 mL) içinde bir 4-(2- amino- 5-((1r,4r)-1- oksidotetrahidro- 2H- tiyopiran- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit-TFA (57 mg, 0.123 mmol) ve (S)- 2- amino- 2-(3- klorofenil) etanol (25 mg, 0.148 mmol) çözeltisi, HATU (61 mg, 0.160 mmol) ve DIEA (129 µL, 0.738 mmol) ile işlendi. 1 saat sonra, reaksiyon su (5 mL) ile seyreltildi ve etil asetatın (2 x 10 mL) içine ekstrakte edildi. Ürün her iki tabakada mevcuttu. Bu nedenle, hem sulu hem de organik katmanlar konsantre edildi ve bir TFA tuzu olarak 4-(2- amino- 5 -((1S, 4r)-1- oksidotetrahidro- 2H- tiyopiran- 4- il) piridin-3-il)-N -((S)-1-(3- klorofenil)-2- hidroksietil)-2-florobenzamid (20 mg, % 26 verim) sağlayacak şekilde ters fazlı prep HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 502.1, 504.1 (MH<sup>+</sup>), 0.57 dk. 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.63 (dd, J = 4.11, 7.24 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.29 -7.25 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 3.83 -3.70 (m, 2H), 3.06 (d, J = 12.91 Hz, 2H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.38-2.24 (m, 2H), 1.83 (d, J = 12.13 Hz, 2H).

**Örnek 212**

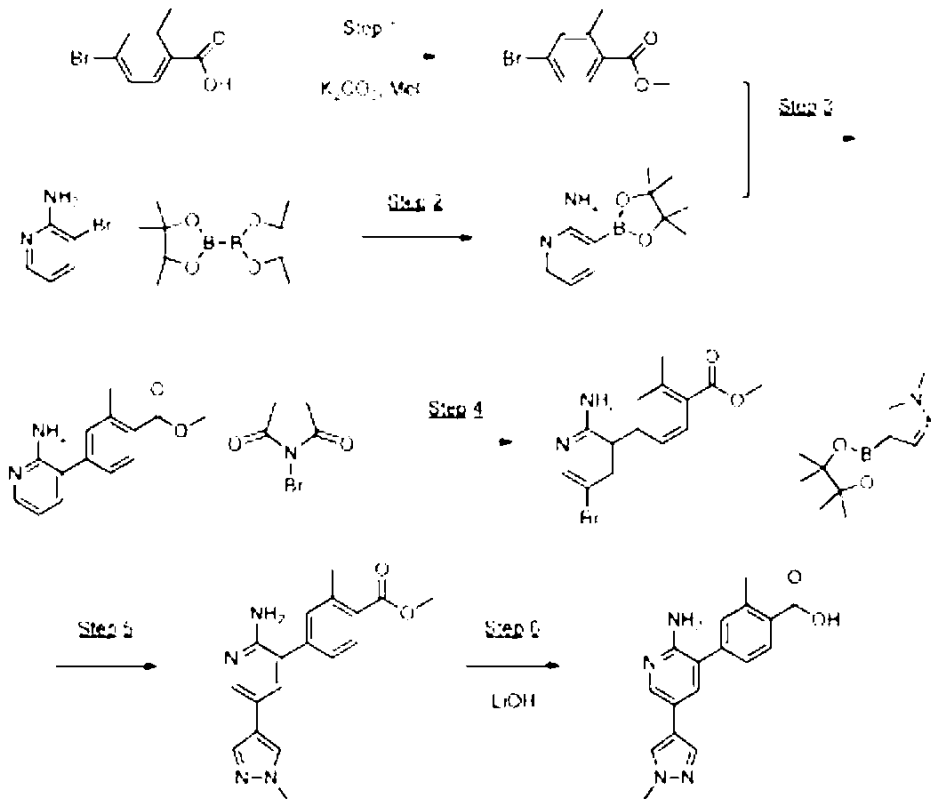
30 **(S)- 4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- tiyopiran- 4- il) piridin- 3- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi**



- Şema 101 adımlar 5, 6 ve 7'de gösterilen reaksiyon dizisi, t(S)- 4-(2- amino- 5-(tetrahidro- 2H- tiyopiran- 4- il) piridin- 3- il)- N-(1-(3- klorofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid elde etmek için tert- bütül 4-(2-amino- 5-(3,6- dihidro- 2H- tiyopiran- 4-il) piridin-3- il)-2- florobenzoata uygulandı. LCMS (m / z): 486.0, 488.0 (MH<sup>+</sup>), 0.73 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.83 -7.76 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.33 -7.29 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 2.81 -2.70 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 3H), 2.08 (dd, J = 2.74, 13.30 Hz, 2H), 1.72 (dq, J = 2.93, 12.59 Hz, 2H).

10 **4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- metilbenzoik asit sentezi**

Şema 102



**Adım 1. metil 4- bromo- 2- diflorobenzoat**

DMF (60 mL) içindeki karıştırılmış bir 4-bromo- 2- metilbenzoik asit (6 g, 27.9 mmol), iyodometan (5.21 mL, 84 mmol) ve potasyum karbonat (11.57 g, 84 mmol) karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Elde edilen reaksiyon karışımı su (250 mL) ve 4:1 heksanlar : etil asetat (650 mL) arasında bölüştürüldü. Organik katman su ile yıkandı ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırılarak % 100 verimle bir yağ halinde 6.39 g arzu edilen ürün elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.86-7.65 (m, 7 H) 7.50 (br. s., 2H) 3.88 (s, 3H) 2.56 (s, 3 H).

**Adım 2. 3-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) piridin- 2-amin**

1,4- dioksan (87 mL) içindeki bir (3- bromopiridin- 2- amin (6 g, 34.7 mmol) süspansiyona, bispin (13,21 g, 52.0 mmol) ve potasyum asetat (10,21 g, 104 mmol) eklendi. Karışım, 10 dakika boyunca azot ile temizlendi, daha sonra PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (2.83 g, 3.47 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 2- 3 saat boyunca bir yağ banyosunda 108 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ile seyreltildi, celite ile filtrelendi ve konsantre edildi. Kalıntı, daha fazla saflaştırma olmadan sonraki adım Suzuki kenetlemesinde kullanıldı. LCMS (m / z): 139 (MH<sup>+</sup>), 0.22 dk (boronik asit için).

**Adım 3. metil 4-(2- aminopiridin- 3- il)-2- metilbenzoat**

500 mL yuvarlak tabanlı şişedeki 3-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il) piridin- 2-amin (7.37 g, 33.5 mmol), metil 4- bromo-2- metilbenzoat (6.390 g, 27.9 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (2.041 g, 2.79 mmol), DME (209 mL) ve 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi (69.7 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, N<sub>2</sub> ile 20 dakika süresince kabarcıklandı ve bir yağ banyosunda 108 °C'de 1.5 saat ısıtıldı. Bu reaksiyon karışımı EtOAc ile seyreltildi, su ile üç kere yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, bir önceki deneyden gelen makul bir miktar B<sub>2</sub>(PIN)<sub>2</sub> ihtiva 8 g civarı ham ürün elde etmek üzere flaş kromatografiyle % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH içerir) ile elüte edilerek saflaştırıldı. Ham karışımı çözmek için eter ilave edildi ve daha sonra istenen produktü parçalamak için heptan ilave edildi. Katı, % 62.1 verimle yüksek saflıkta 4.2 g arzu edilen ürün verecek şekilde süzüldü. LCMS (m / z): 243.5 (MH<sup>+</sup>), 0.56 dk.

30

**Adım 2. metil 4-(2-amino-5- bromopiridin- 3- il)- 2- metilbenzoat**

Asetonitril (173 mL) içinde bulunan bir 4-(2- aminopiridin- 3- il)-2- metilbenzoat (4.2 g, 17.34 mmol) solüsyonuna 0 °C'de iki kısım halinde NBS (3.15 g, 17.68 mmol) katılmıştır. Reaksiyon karışımı, 20 dakika boyunca 0 °C'de karıştırıldı. LCMS, reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Doymuş Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ve NaHCO<sub>3</sub> ile söndürüldükten sonra reaksiyon karışımı 30 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile 3 kez ekstrakte edildi, doymuş NaHCO<sub>3</sub>, su ve tuzlu su ile yıkandı. Organikler Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve konsantre edildi. Ham materyal, eter ile toz haline getirildi ve bir daha saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya alındı. LCMS (m / z): 323.1 (MH<sup>+</sup>), 0.68 dk.

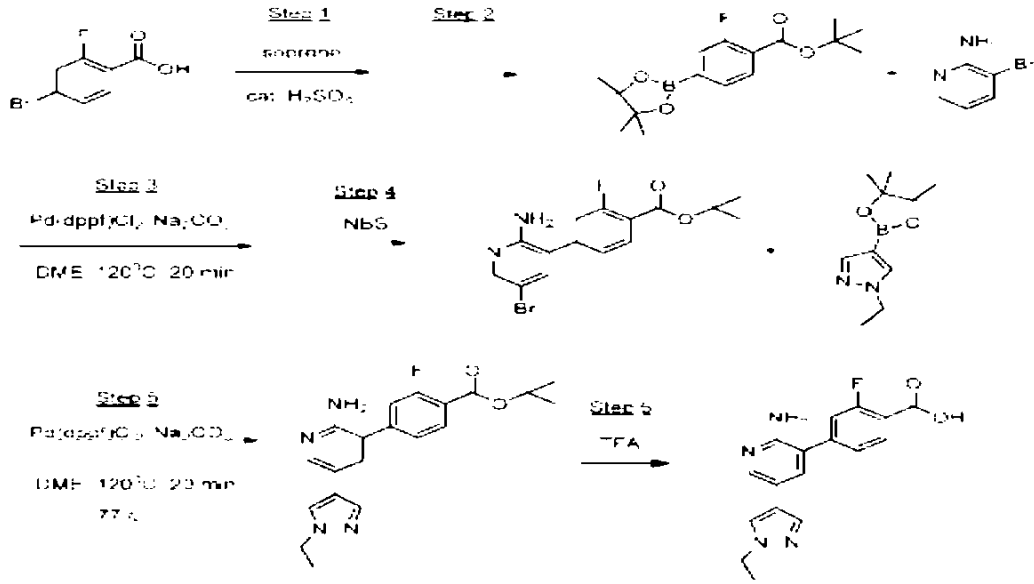
10 **Adım 5. metil 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- metilbenzoat sentezi**

20 mL mikrodalga şişesi (MW) içindeki metil 4-(2-amino-5- bromopiridin- 3- il)- 2- metilbenzoata (500 mg, 1.557 mmol), 1- metil- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il)-1H- pirazol (421 mg, 2.024 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM (114 mg, 0.156 mmol), DME (11.7 µL) ve 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.892 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, mikrodalga sentezleyicide (12 dakika, 120 °C) ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile seyreltildi ve su ile üç kez yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Ham ürün, % 80 verimle 400 mg saf ürün verecek şekilde eter ile toz haline getirilen ham ürünü temin etmek üzere % 0-100 EtOAc (% 10 MeOH içerir)/ heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile arıtıldı. LCMS (m / z): 323.4 (MH<sup>+</sup>), 0.60 dk.

25 **Adım 6. 4-(2- amino- 5-(1-metil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- metilbenzoik asit**

THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1:1, 36 mL) içindeki bir metil 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- metilbenzoat (1.20 g, 3.72 mmol) çözeltisine, LiOH-H<sub>2</sub>O (0.234 g, 5.58 mmol) ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. pH, 3-5'e, isteğe bağlı olarak 4'e ayarlandı. Tüm organik çözücüler indirgenmiş basınç altında çıkarıldı. Bütün safsızlıkları yok etmek için EtOAc eklendi. Su eklendi ve karışım 30 dakika karıştırıldı. Katı süzüldü ve % 50 eter ve su ile iyice yıkandı. Daha sonra katı, % 69.7 verimle yaklaşık 800 mg arzu edilen asidi verecek şekilde toluen ile döner buharlaştırıcı üzerinde azotroplandı. LCMS (m / z): 309.2 (MH<sup>+</sup>), 0.50 dk.

30 **4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit sentezi**



### **Adım 1. tert- bütül 4- bromo -2- florobenzoat**

Dioksan (90 mL) içinde bir 4- bromo-2- florobenzoik asit (20.16 g, 92 mmol) ve konsantre bir H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 mL) bulamacı 0 °C'ye soğutuldu ve daha sonra 2 saat boyunca izobuten ile kabarcıklandı. Reaksiyon yavaş yavaş gece boyunca oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı. Katı NaHCO<sub>3</sub> (40 g), dikkatli bir şekilde reaksiyona ilave edildi ve karışım 1 saat boyunca karıştırıldı. Karışım konsantre edildi ve daha sonra su ve etil asetat içinde yeniden çözündürüldü. Katmanlar ayrıldı. Sulu faz, etil asetat ile yıkandı. Birleşik organikler, doymuş sulu NaHCO<sub>3</sub> ve tuzlu su ile yıkandı, daha sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve konsantre edildi. Elde edilen yağlı tert- bütül 4- bromo-2- florobenzoat, bir daha arıtılmadan kullanıldı. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.79-7.70 (m, 1H), 7.42-7.23 (m, 3H), 1.59 (s, 11H).

### **Adım 2. tert- bütül 2- floro- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) benzoat**

DMF (75 mL) içindeki bir tert- bütül 4- bromo-2- florobenzoat (5.55 g, 20.17 mmol), BISPIN (7.68 g, 30.3 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (1.153 g, 1.412 mmol) ve potasyum asetat (5.94 g, 60.5 mmol) bulamacınının, gazı alındı ve daha sonra gece boyunca 100 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon konsantre edildi, daha sonra DCM içinde çözüldü, celite'den süzüldü ve sonra su ve tuzlu su ile yıkandı. Organikler, celite üzerinde süzüldü, konsantre edildi, ve daha sonra, % 80 verimle 5.2 g tert- bütül 2- floro-4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il) benzoat temin etmek üzere % 0-30 etil asetat / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisiyle arıtıldı.

**Adım 3. tert- bütül 4-(2-aminopiridin-3- il)-2- florobenzoat**

n-bütanol (50 mL) ve 2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sulu çözeltisi (19.79 mL, 39.6 mmol) içindeki bir tert- bütül 2- floro-4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il) benzoat (5.1 g, 15.83 mmol), 3- bromoaminopiridin (3.01 g, 17.41 mmol) ve Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.732 g, 0.633 mmol) bulamacının gazı giderildi ve daha sonra gece boyunca 100 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon soğutuldu ve etilasetat ile seyreltildi. Tabakalar ayrıldı ve organik maddeler tuzlu su ile yıkandı, celite üzerinden süzüldü ve konsantre edildi. Ham kısım, % 75 verimle 3,41 g tert- bütül 4-(2-aminopiridin-3- il)-2- florobenzoat temin etmek üzere % 10-50 etil asetat / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı.

10 **Adım 4. tert- bütül 4-(2-amino-5- bromopiridin-3- il)-2- florobenzoat**

MeCN (60 mL) içindeki oda sıcaklığındaki bir tert- bütül 4-(2-aminopiridin-3- il)-2- florobenzoat (3.31 g, 11.48 mmol) çözeltisine NBS (2.145 g, 12.05 mmol) ilave edildi. Elde edilen karışım 10 dakika karıştırıldı. Reaksiyon 1: 1 doymuş sulu Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: doymuş sulu NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile söndürüldü ve etil asetata ekstrakte edildi. Birleşik organikler,, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve tert- bütül 4-(2-amino-5- bromopiridin-3- il)-2- florobenzoat elde edilecek şekilde vakumda konsantre edildi. Bu materyal, daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. LCMS (m / z): 369.0 (MH<sup>+</sup>), 0.85 dk.

20 **Adım 5. tert- bütül 4-(2- amino-5-(1- etil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3-il)-2- florobenzoat**

DME (3 mL) ve 2 M sodyum karbonat (1.5 mL, 3.0 mmol) içindeki tert- bütül 4-(2-amino-5- bromopiridin-3- il)-2- florobenzoata (sentez için Şema 101, Adım 2'ye bakınız), 1- etil- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il)- 1H- pirazol (182 mg, 0.816 mmol), bunu takiben PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (44.5 mg, 0.054 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 120 °C'de 20 dakika boyunca mikrodalgada ısıtıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, tert- bütül 4-(2- amino-5-(1- etil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3-il)-2- florobenzoat (160 mg, % 77) verecek şekilde % 0 -50 EtOAc (% 10 MeOH içerir) / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 383.2 (MH<sup>+</sup>), 0.782 dk.

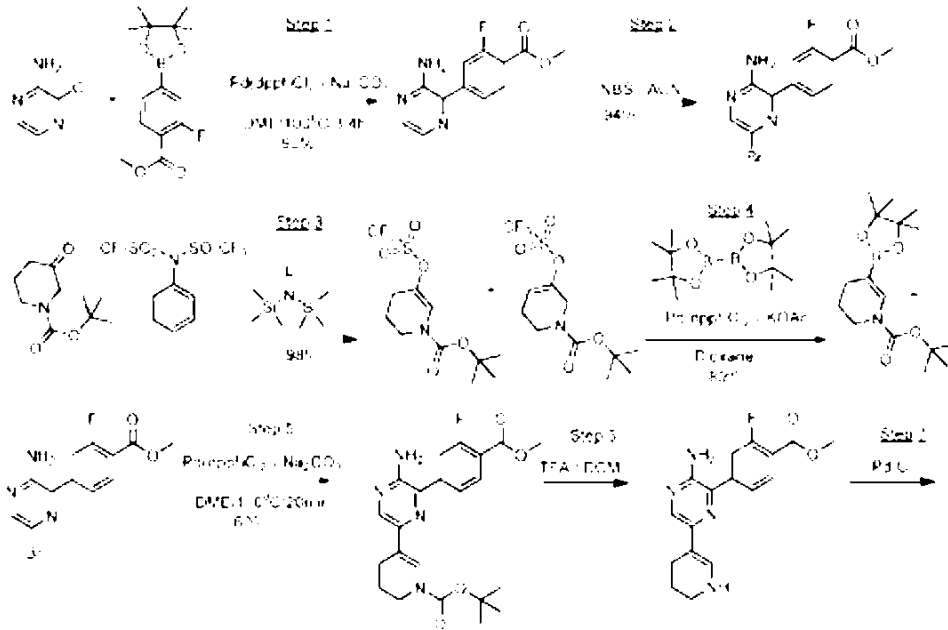
30 **Adım 6. 4-(2- amino- 5-(1-etil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit**

DCM (0.5 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(2- amino-5-(1- etil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3-il)- 2- florobenzoata (160 mg, 0.418 mmol), TFA (2 mL, 26 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı vakum altında tolüen ile birlikte buharlaştırıldı. Ham 4-(2- amino- 5-(1-etil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit sonraki adımda kullanıldı. LCMS (m / z): 327.2 (MH<sup>+</sup>), 0.509 dk.

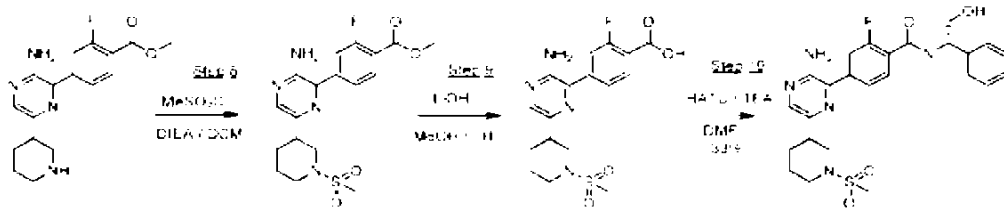
### Ornek 213

#### 4-(2- amino- 5-(1-(metilsülfonil) pirolidin- 3- il) piridin- 3- il)- 2- floro- N-((S)- 2- hidroksi- 1-feniletil) benzamid

#### Şema 104



10



#### Adım 1. Metil- 4-(3- amino pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat

DME (160 mL) ve sulu 2 M sodyum karbonat (40 mL, 80 mmol) içindeki bir 3- kloro pirazin- 2-amin (5 g, 38.6 mmol) karışımına metil 2- floro-4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) benzoat (12.97 g, 46,3 mmol), bunu takiben PdCl<sub>2</sub>(dppf)- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (3.15 g, 3.86 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı N<sub>2</sub> ile temizlendi



ve bir yağ banyosunda 100 °C'de 3-4 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etilaetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, DCM ile toz haline getirildi. Gözlenen katı süzüldü, eter ile yıkandı ve indirgenmiş basınç altında kurutularak ürün beyazımsı bir katı olarak elde edildi. Süzüntü % 93 verimle 10.6 g ürün verecek şekilde % 0-50-80 EtOAc / heptan ile yıkanarak flaş kromatografisi ile arıtıldı. LCMS (m / z): 248.1 (MH<sup>+</sup>), 0.563 dk.

### **Adım 2. Metil- 4-(3- amino pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat**

Bir buz banyosunda bulunan asetonitril (300 mL) içindeki bir metil 4-(3-amino pirazin-2-il)- 2- florobenzoat (8,9 g, 36,0 mmol) karışımına, NBS (5.77 g, 32.4 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 1 saat 0 °C'de karıştırıldı. NBS (0.05 eşdeğer) eklendi ve sonuçtaki karışım 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına, doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi eklendi. Karışım 3 saat boyunca karıştırıldı ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik ekstratlar, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Kalıntı, kahverengi bir katı (12,2g, % 66) sağlamak üzere yüksek vakum altında kurutuldu. LCMS (m / z): 326.0/328.0 (MH<sup>+</sup>), 0.846 dk.

### **Adım 3. Tert- bütül 5 -(((triflorometil) sülfonil) oksi)-3,4- dihidropiridin -1(2H)- 1- karboksilat**

THF (10 mL) içindeki tert- bütül 3- oksopiperidin- 1-karboksilat (1.1 g, 5.52 mmol) alındı ve -78 °C'ye soğutuldu. Buna, lityum bis (trimetilsilil) amid (6.07 mL, 6.07 mmol) (THF içinde 1 M çözelti) ilave edildi. Reaksiyon karışımı -78 °C'de 20 dakika karıştırıldı ve daha sonra THF (10 mL) içinde bir 1,1,1- trifloro- N- fenil-N-((triflorometil) sülfonil) metansülfonamid (2.071 g, 5.80 mmol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 15 dakika boyunca -78 °C'de karıştırıldı, sonra ısıtıldı ve 0 °C'de 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile söndürüldü ve daha sonra etil asetat ile ekstrakte edildi. Birleşik ekstratlar tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, heptan içindeki % 10 EtoAc içeren bir nötr alümina tamponu vasıtası ile saflaştırıldı. Çözücü buharlaştırıldı ve kalıntı, sarı bir sıvı (2 g, % 98) olarak istenilen ürünü verecek şekilde kurutuldu.

### **Adım 4. Tert- bütül 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il)- 3,4- dihidropiridin- 1(2H)- karboksilat**

Şişe içindeki bir 4,4,4',4',5,5,5',5'- oktametil- 2,2'- bi (1,3,2- dioksaborolan) (1.223 g, 4.81 mmol), potasyum asetat (1.289 g, 13.13 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (0.107 g, 0.131 mmol) karışımı, N<sub>2</sub> ile yıkandı ve daha sonra dioksan (12 mL), bunun ardından dioksan (12 mL) içinde bir tert- bütül 5-(((triflorometil) sülfonil) oksi)- 3,4- dihidropiridin-1(2H)- karboksilat (1.45 g, 4.38 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 5 dakika boyunca N<sub>2</sub> ile temizlendi ve gece boyunca, 80 °C'de yağ banyosu içinde ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Kalıntı, yüksek viskoziteli bir sıvı (1.2 g, % 89) olarak istenilen ürünü verecek şekilde % 0-30 EtOAc / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 254.1 (MH<sup>+</sup>), 1.21 dk.

**Adım 5. Tert- bütül 5-(5- amino-6-(3-floro- 4-(metoksikarbonil) fenil) pirazin- 2-il)- 3,4- dihidropiridin-1(2H)- karboksilat**

DME (6 mL) içindeki bir metil 4-(3- amino-6- bromo pirazin-2- il)-2- florobenzoat (240 mg, 0.70 mmol) ve 2 M sodyum karbonat (1.0 mL, 2.0 mmol) karışımına, tert- bütül 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il)- 3,4- dihidropiridin- 1(2H)- karboksilat (180 mg, 0.582 mmol), bunu takiben PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (14.4 mg, 17.5 µmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 110 °C'de 20 dakika boyunca mikrodalgada ısıtıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik katman ayrıldı ve su ve tuzlu su ile yıkandı. Organik, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Kalıntı, sarı bir katı (150 mg, % 60) olarak istenilen ürünü verecek şekilde heptan içinde % 0-50-80 EtOAc ile elüte edilerek flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 429.2 (MH<sup>+</sup>), 1.03 dk.

**Adım 6. Metil- 4-(3-amino- 6-(1,4,5,6- tetrahidropiridin-3- il) pirazin-2-il)- 2- florobenzoat sentezi**

DCM (4 mL) içindeki tert- bütül 5-(5- amino-6-(3-floro- 4-(metoksikarbonil) fenil) pirazin- 2-il)- 3,4- dihidropiridin-1(2H)- karboksilata (150 mg, 0.350 mmol) (ayrılmaz karışım), TFA (1 mL, 12.98 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 30-45 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, döner buharlaştırıcı üzerinde buharlaştırıldı ve tolüen ile azetroplandı. Ham ürün, saflaştırma olmadan sonraki adıma ilerletildi. LCMS (m / z): 329.2 (MH<sup>+</sup>), 0.502 dk.

**Adım 7. Metil- 4-(3- amino- 6-(piperidin- 3- il) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat**

MeOH (10 mL) içinde bulunan metil- 4-(3-amino- 6-(1,4,5,6- tetrahidropiridin-3- il) pirazin-2- il)- 2- florobenzoata (115 mg, 0.350 mmol), Pd/C (93 mg, 0.088 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat H<sub>2</sub> balonu altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite içerisinden filtre edildi ve DCM ile yıkandı. Filtrat  
5 buharlaştırıldı ve istenilen ürünü elde etmek üzere kurutuldu. Ham ürün, sonraki adım için ilerletildi (115 mg, % 95). LCMS (m / z): 331.2 (MH<sup>+</sup>), 0.492 dk.

**Adım 8. Metil- 4-(3- amino- 6-(1-(metilsülfonil) piperidin- 3- il) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat**

Bir buz banyosunda bulunan DCM (2 mL) içindeki bir ham metil- 4-(3- amino- 6-  
10 (piperidin- 3- il) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat (38 mg, 0.114 mmol) karışımına, DIEA (79 µL, 0.454 mmol), bunu takiben metansülfonil klorür (9.73 µL, 0.125 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 30 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM ve su arasında bölüştürüldü. DCM katmanı ayrıldı ve tuzlu su ile yıkandı. Organik katman sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün (%  
15 50 saflık) sonraki aşamaya ilerletildi. LCMS (m / z): 409.1 (MH<sup>+</sup>), 0.721 dk.

**Adım 9. 4-(3- amino- 6-(1-(metilsülfonil)- piperidin- 3- il) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit**

THF (4 mL) ve MeOH (3 mL) içindeki Metil- 4-(3- amino- 6-(1-(metilsülfonil) piperidin-  
20 3- il) pirazin- 2- il)- 2- florobenzoata (60 mg, 0.147 mmol), 1M LiOH (400 µL, 0.400 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımının pH değeri, 2 N HCl ile 3 ~4'e ayarlandı ve ürün etil asetat ile ekstre edildi. Organik tabaka sudan ayrıldı ve tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve ham ürün verecek şekilde buharlaştırıldı; bu, bir daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya alındı. LCMS (m / z): 395.1 (MH<sup>+</sup>), 0.573  
25 dk.

**Adım 10. 4-(3- amino-6-(1-(metilsülfonil) piperidin- 3- il) pirazin-2- il)-2- floro- N- ((S)- 2-hidroksi- 1- feniletıl) benzamid**

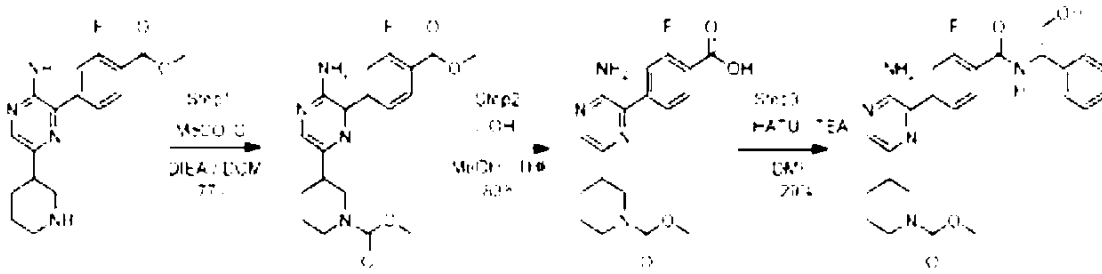
DMF (1 mL) içindeki bir 4-(3- amino- 6-(1-(metilsülfonil)- piperidin- 3- il) pirazin- 2- il)-  
30 2- florobenzoik aside (40 mg, 0.101 mmol), (S)-2-amino- 2- feniletanol (13.91 mg, 0.101 mmol), bunu takiben HATU (57.8 mg, 0.152 mmol) ve DIEA (0.089 mL, 0.507 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltildi ve şırınga filtresinden süzüldü; bu daha sonra

istenen ürünü bir TFA tuzu (% 33.4) olarak elde etmek üzere hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 514.2 (MH<sup>+</sup>), 0.687 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.95 (s, 1 H) 7.85 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.73-7.57 (m, 2 H) 7.49-7.21 (m, 5 H) 5.22 (d, J = 6.65 Hz, 1 H) 3.94-3.78 (m, 3 H) 3.71 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 3.03-2.93 (m, 2 H) 2.87-2.74 (m, 4 H) 2.07-1.97 (m, 1 H) 1.92 (d, J = 12.13 Hz, 1 H) 1.85-1.68 (m, 1 H) 1.37-1.25 (m, 1 H).

### Örnek 214

#### metil 3-(5-amino-6-(3- floro-4-(((S)- 2- hidroksi-1- feniletil) karbamoil) fenil) pirazin- 2-il) piperidin-1- karboksilat

10 Şema 105



#### Adım 1. metil 3-(5- amino-6-(3- floro- 4-(metoksikarbonil) fenil) pirazin- 2-il) piperidin-1- karboksilat

Buz banyosunda bulunan DCM (3 mL) içindeki bir metil 4-(3-amino- 6-(piperidin- 3-il) pirazin- 2-il)-2- floro benzoata (55 mg, 0.166 mmol) (sentez için Örnek 34, Adım 7'ye bakınız), DIEA (0.116 mL, 0.666 mmol) ve metil kloroformat (0.013 mL, 0.166 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda 30 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM ve su arasında bölüştürüldü. DCM katmanı ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Kalıntı (50 mg, % 77), bir daha saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya alındı. LCMS (m / z): 389.2 (MH<sup>+</sup>), 0.785 dk.

#### Adım 2. 4-(3- amino- 6-(1-(metoksikarbonil) piperidin- 3- il) pirazin- 2- il)-2- floro benzoik asit

THF (4 mL) ve MeOH (2 mL) içindeki metil 3-(5- amino-6-(3- floro- 4-(metoksikarbonil) fenil) pirazin- 2-il) piperidin-1- karboksilata (50 mg, 0.129 mmol), 1 M LiOH (0.500 mL, 0.500 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı.

Reaksiyon karışımının pH'ı 2 N HCl ile ~3'e ayarlandı ve ürün etil asetat ile ekstrakte edildi. EtOAc katmanı ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Kalıntı, bir daha saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya ilerletildi (40 mg, % 83). LCMS (m / z): 375.2 (MH<sup>+</sup>), 0.637 dk.

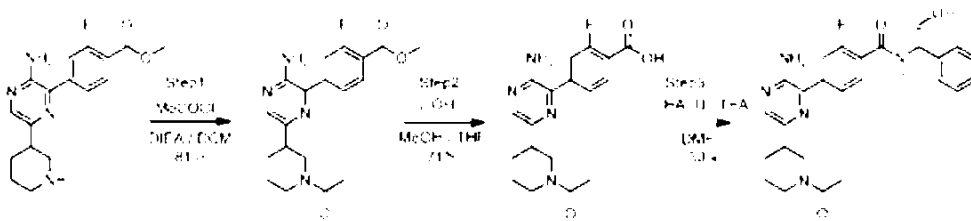
5 **Adım 3. metil 3-(5-amino-6-(3- floro-4-(((S)- 2- hidroksi-1- feniletıl) karbamoil) fenil) pirazin- 2-il) piperidin-1- karboksilat**

DMF (1 mL) içindeki bir 4-(3- amino- 6-(1-(metoksikarbonil)- piperidin- 3- il) pirazin- 2-il)-2- florobenzoik aside (28 mg, 0.06 mmol), (S)-2-amino- 2- feniletanol (12.31 mg, 0.090 mmol), bunu takiben HATU (34.1 mg, 0.090 mmol) ve DIEA (0.052 mL, 0.299 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltildi, şırınga filtresinden süzöldü; istenen ürünü bir TFA tuzu (10.9 mg, % 29.4) olarak elde etmek üzere hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı LCMS (m/z): 494.2 (MH<sup>+</sup>), 0.733 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.82-7.72 (m, 2 H) 7.63-7.48 (m, 2 H) 7.38-7.11 (m, 5 H) 5.12 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 4.09 (d, J = 12.91 Hz, 1 H) 3.97 (d, J = 12.13 Hz, 1 H) 3.87-3.68(m, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 3.11-2.66 (m, 3 H) 2.00-1.88 (m, 1 H)) 1.85-1.65 (m, 2 H) 1.58-1.40 (m, 1 H)

**Ornek 215**

**4-(6-(1- asetilpiperidin- 3-il)- 3- amino pirazin-2- il)-2- floro- N-((S)- 2-hidroksi- 1- feniletıl) benzamid**

20 Şema 106



**Adım 1.metil 4-(6-(1- asetilpiperidin- 3-il)-3-amino pirazin- 2- il)- 2- florobenzoat**

Buz banyosunda bulunan DCM (3 mL) içindeki bir metil 4-(3-amino- 6-(piperidin- 3-il) pirazin- 2-il)-2- florobenzoata (55 mg, 0.166 mmol) (sentez için Örnek 34, Adım 7'ye bakınız), DIEA (0.116 mL, 0.666 mmol), bunu takiben asetil klorür (0.012 mL, 0.166 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 30 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM ve su arasında bölüştüröldü. DCM katmanı ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Kalıntı, bir daha

saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya ilerletildi (50 mg, % 81). LCMS (m / z): 373.3 (MH<sup>+</sup>), 0.666 dk.

**Adım 2. 4-(6-(1-asetilpiperidin-3-il)-3-amino pirazin-2-il)-2-florobenzoik asit**

THF (4 mL) ve MeOH (3 mL) içindeki bir metil 4-(6-(1-asetilpiperidin-3-il)-3-amino  
5 pirazin-2-il)-2-florobenzoat (50 mg, 0.134 mmol) karışımına, 1M LiOH (0,500 mL,  
0.500 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı.  
Reaksiyon karışımının pH'ı 2 N HCl ile ~3'e ayarlandı ve ürün etil asetat ile ekstrakte  
edildi. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu,  
filtrelendi ve buharlaştırıldı. Kalıntı, bir daha saflaştırılmadan bir sonraki aşama için  
10 ilerletildi (34 mg, % 70.7). LCMS (m / z): 359.1 (MH<sup>+</sup>), 0.534 dk.

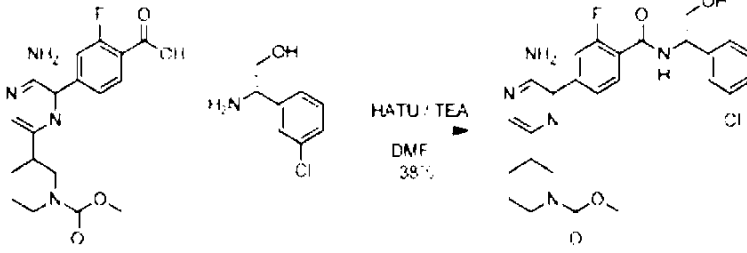
**Adım 3. 4-(6-(1-asetilpiperidin-3-il)-3-amino pirazin-2-il)-2-floro- N-((S)-2-  
hidroksi-1-feniletıl) benzamid**

DMF (1.5 mL) içindeki bir 4-(6-(1-asetilpiperidin-3-il)-3-amino pirazin-2-il)-2-  
15 florobenzoik asit (34 mg, 0.076 mmol) karışımına, (S)-2-amino-2-feniletanol (15.62  
mg, 0.114 mmol), bunu takiben HATU (43.3 mg, 0.114 mmol) ve DIEA (0.066 mL,  
0.379 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca  
karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltildi, şırınga filtresinden süzüldü; istenen  
ürünü bir TFA tuzu (13.9 mg, % 30) olarak elde etmek üzere hazırlayıcı HPLC ile  
saflaştırıldı. LCMS (m / z): 478.2 (MH<sup>+</sup>), 0.641 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm  
20 7.98-7.97 (m, 2 H) 7.73-7.58 (m, 2 H) 7.47-7.23 (m, 5 H) 5.22 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 4.62-  
4.37 (m, 1 H) 4.08-3.75 (m, 3 H) 3.27-3.08 (m, 1 H) 3.03-2.71 (m, 2 H) 2.11 (d, J =  
11.35 Hz, 3 H) 2.04 (d, J = 8.22 Hz, 1 H) 2.00-1.75 (m, 2 H) 1.73-1.46 (m, 1 H)

**Örnek 216**

**metil 3-(5-amino-6-(4-(((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) karbamoil)-3-  
25 florofenil) pirazin-2-il) piperidin-1-karboksilat**

Şema 107

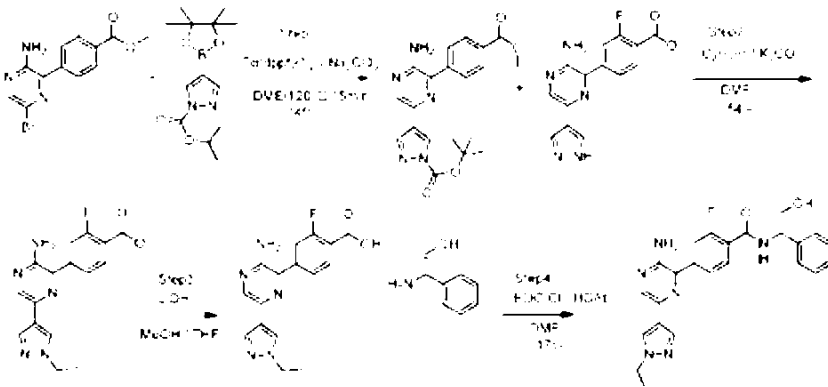


- DMF (1 mL) içindeki bir 4-(3- amino- 6-(1-(metoksikarbonil)- piperidin- 3- il) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik aside (12 mg, 0.026 mmol) (sentez için Örnek 35, Adım 2'ye bakınız), (S)-2- amino-2-(3-klorofenil) etanol (6.60 mg, 0.038 mmol), bunu takiben HATU (14.63 mg, 0.038 mmol) ve DIEA (0.022 mL, 0.128 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltildi, şırınga filtresinden süzüldü; istenen ürünü bir TFA tuzu (6.5 mg, % 38) olarak elde etmek üzere hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 528.1/530.1 (MH<sup>+</sup>), 0.798 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.96-7.80 (m, 2 H) 7.75-7.58 (m, 2 H) 7.50-7.23 (m, 4 H) 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.25-4.01 (m, 2 H) 3.92-3.79 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.20-2.74 (m, 3 H) 2.08-1.97 (m, 1 H) 1.91-1.73 (m, 2 H) 1.67-1.51 (m, 1 H)

### Örnek 217

### (S)- 4-(3- amino- 6-(1- etil- 1H- pirazol-4- il) pirazin-2- il)-2- floro- N-(2- hidroksi-1- feniletil) benzamid

- 15 Şema 108



### Adım 1. metil 4-(3- amino- 6-(1H- pirazol- 4- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat)

DME (3 mL) ve 2 M sodyum karbonat (0.75 mL, 1.5 mmol) içindeki bir metil 4-(3- amino-6- bromo pirazin-2- il)-2- florobenzoata (100 mg, 0.307 mmol) (sentez için Örnek

34, Adım 2'ye bakınız), tert- bütül 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il)- 1H- pirazol-1- karboksilat (90 mg, 0.307 mmol), bunu takiben PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (25.04 mg, 0.031 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı mikrodalga içinde 120 °C'de 15 dakika ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, su ve tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Kalıntı, bir daha saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya ilerletildi (90 mg, % 74, % 80 saflık). LCMS (m / z): 314.1 (MH<sup>+</sup>), 0.595 dk.

**Adım 2. metil 4-(3- amino- 6-(1- etil- 1H- pirazol- 4- il) pirazin-2-il)- 2- florobenzoat**

DCM (2 mL) içindeki metil 4-(3- amino- 6-(1H- pirazol- 4- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoata (45 mg, 0.115 mmol), potasyum karbonat (47.6 mg, 0.345 mmol), bunu takiben bromoetan (0.017 mL, 0.230 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü, buharlaştırıldı ve % 0-60 EtOAc (% 10 MeOH içerir) / heptan ile elüte edilerek flaş kromatografisiyle saflaştırılarak istenen ürün elde edildi (25 mg, % 64, % 80 saflık). LCMS (m / z): 342.0 (MH<sup>+</sup>), 0.73 dk.

**Adım 3. 4-(3- amino- 6-(1-etil- 1H- pirazol- 4-il) pirazin-2- il)- 2- florobenzoik asit**

MeOH (1 mL) ve THF (2 mL) içindeki metil 4-(3- amino- 6-(1- etil- 1H- pirazol- 4- il) pirazin-2-il)- 2- florobenzoata (25 mg, 0.073 mmol), 1 M LiOH (0.220 mL, 0.220 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımının pH'ı, 2N HCl ile ~4'e ayarlandı. Ürün etil asetat ile iki kez ekstrakte edildi. Birleşik organiklerin ekstratları, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi , ve buharlaştırıldı. Kalıntı, bir daha saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya ilerletildi. LCMS (m / z): 328.1 (MH<sup>+</sup>), 0.607 dk.

**Adım 4. (S)- 4-(3- amino- 6-(1- etil- 1H- pirazol-4- il) pirazin-2- il)-2- floro- N-(2- hidroksi-1- feniletıl) benzamid**

DMF (1 mL) içindeki 4-(3- amino- 6-(1-etil- 1H- pirazol- 4-il) pirazin-2- il)- 2- florobenzoik aside (25 mg, 0.076 mmol), EDC.HCl (21.96 mg, 0.115 mmol), bunu takiben HOAt (15.60 mg, 0.115 mmol), (S)-2- amino-2- feniletanol (15.92 mg, 0.092 mmol) ve DIEA (0.040 mL, 0.229 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı DMF ile seyreltildi ve şırınga filtresi ile filtrelendi. Ham ürün, istenen ürünü bir TFA tuzu (9,1mg, % 17) olarak sağlamak

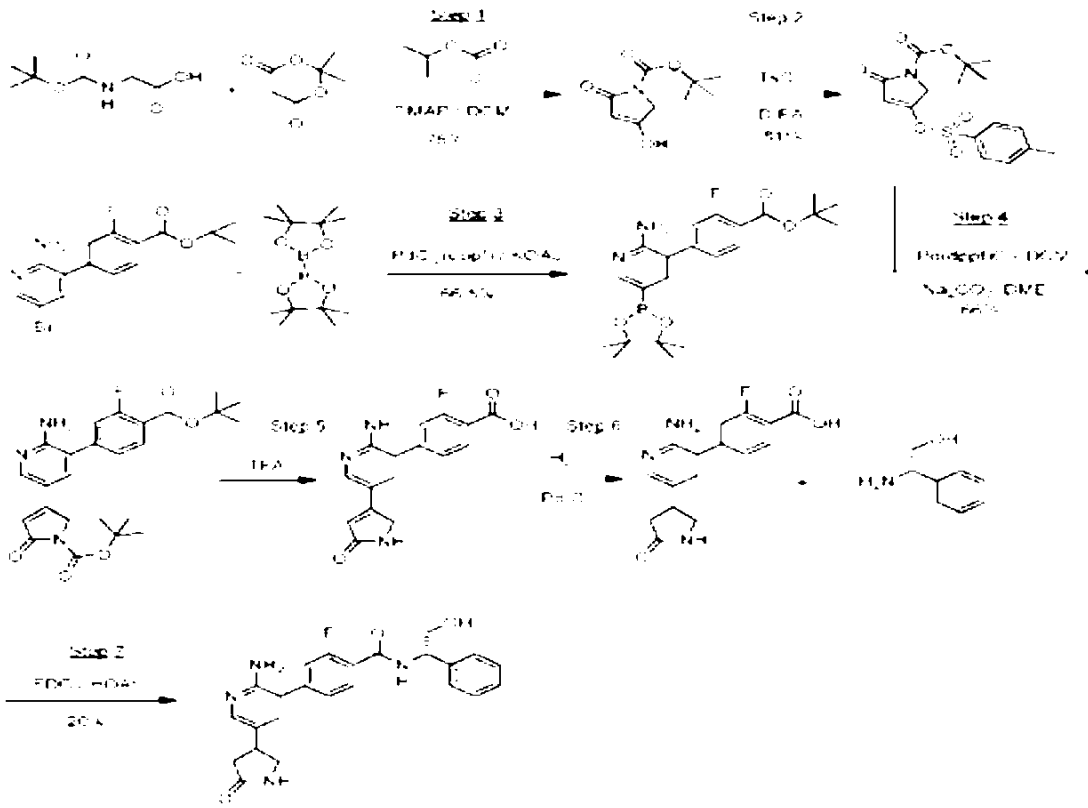


için hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılmıştır. LCMS (m/z): 447.2 (MH<sup>+</sup>), 0.699 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.67-8.41 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.78 (t, J = 7.63 Hz, 1 H), 7.67-7.53 (m, 2 H), 7.40-7.09 (m, 5 H), 5.21-5.03 (m, 1 H), 4.13 (q, J = 7.30 Hz, 2 H), 3.86-3.65 (m, 2 H), 1.39 (t, J = 7.24 Hz, 3 H).

## 5 Örnek 218

### 4-(2-amino-5-(5-okspirrolidin-3-il)piridin-3-il)-2-floro-N-((S)-2-hidroksi-1-feniletıl) benzamid sentezi

Şema 109



## 10 Adım 1. Tert- bütıl 4- hidroksi-2- okso- 2,5- dihidro- 1H- pirol-1- karboksilat

0 °C'de N<sub>2</sub> atmosferi altında, DCM (12 mL) içindeki Boc-Gly-OH'a (1 g, 5.71 mmol), DMAP (1.743 g, 14.27 mmol) ve Meldrum asidi (0.987 g, 6.85 mmol) eklendi. Toluene içinde bir izopropil kloroformat çözeltisi (8.56 mL, 8.56 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 3 saat 0 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, % 15 KHSO<sub>4</sub> ile iki kez yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün 50 mL EtOAc içine alındı ve 1 saat geri akıtıldı. Uçucu maddeler buharlaştıktan sonra

ham ürün, EtOAC ile toz haline getirildi ve elde edilen katı süzüldü ve sarı bir katı (% 75) verecek şekilde kurutuldu. LCMS (m / z): 200.1 (MH<sup>+</sup>), 0.504 dk.

**Adım 2. Tert- bütül 2- okso- 4-(tosiloksi)- 2,5- dihidro- 1H- pirol-1- karboksilat**

DCM (12 mL) içindeki tert- bütül 4- hidroksi-2- okso- 2,5- dihidro- 1H- pirol-1- karboksilata (680 mg, 3.41 mmol), DIEA (1.192 mL, 6.83 mmol) ve tosil klorür (651 mg, 3.41 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı DMF ile seyreltildi ve sodyum bikarbonat ile yıkandı. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, flash kromatografisi (% 0 ila 50 EtOAC/ heptan) ile saflaştırıldı. Saf fraksiyonlar birleştirildi, buharlaştırıldı ve beyaz bir katı olarak istenen ürünü (0.98 g, % 81) vermek üzere kurutuldu. LCMS (m / z): 354.1 (MH<sup>+</sup>), 0.97 dk; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.99 (d, J = 8.22 Hz, 2 H) 7.54 (d, J = 7.83 Hz, 2 H) 5.77 (s, 1 H) 4.33 (s, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 1.41 (s, 9 H).

**Adım 3. Tert-bütül 4-(2- amino- 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il) piridin- 3-il)- 2- florobenzoat**

DME (12 mL) içindeki tert- bütül 4-(2- amino- 5- bromopiridin- 3-il)-2- florobenzoata (400 mg, 1.089 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'- heptametil-2,2'- bi(1,3,2- dioksaborolan) (523 mg, 2.179 mmol), potasyum asetat (321 mg, 3.27 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (89 mg, 0.109 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı N<sub>2</sub> ile temizlendi ve 110 °C'de gece boyunca ısıtma bloğundaki mikrodalga şişesi içinde ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, eter içine alındı ve 10 dakika süreyle sonike edildi ve siyah katı süzüldü. Filtrat, ürünü açık sarı renkli bir katı (300 mg, % 66.5) olarak temin etmek üzere buharlaştırıldı. LCMS (m / z): 333.2 (MH<sup>+</sup>), 0.672 dk (boronik asit için).

**Adım 4. Tert- bütül 4-(6- amino-5-(4-(tert- bütoksikarbonil)-3- florofenil) piridin-3-il)-2- okso-2,5- dihidro- 1 H- pirol-1- karboksilat**

DME (3 mL) ve sodyum karbonat (0.509 mL, 1.019 mmol) içindeki bir tert- bütül 4-(2- amino- 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il) piridin- 3-il)- 2- florobenzoata (158 mg, 0.382 mmol), tert- bütül 2- okso-4-(tosiloksi)-2,5- dihidro- 1H- pirole-1- karboksilat (90 mg, 0.255 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (41.6 mg, 0.051 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, mikrodalga içinde 90 °C'de 30 dakika ısıtıldı. LCMS

başlangıç materyalinin kaldığını gösterdi. Daha fazla katalizör eklendi ve tekrar 90 °C'de 20 dakika ısıtıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, % 0-50 EtOAc (% 10 MeOH içerir) / heptan kullanılarak flaş kromatografisi ile saflaştırılarak sarı bir katı olarak ürün elde edildi (% 66). LCMS (m / z): 470.2 (MH<sup>+</sup>), 0.846 dk.

**Adım 5. 4-(2- amino- 5-(5- okso- 2,5- dihidro- 1H- pirol- 3-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit**

Tert- bütül 4-(6- amino-5-(4-(tert- bütoksikarbonil)-3- florofenil) piridin-3- il)-2- okso-2,5- dihidro- 1 H- pirol-1- karboksilata (158 mg, 0.337 mmol), TFA (2 mL, 26.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Toluene eklendikten sonra uçucu çözücüler buharlaştırıldı. Ham ürün, sonraki adım için kullanıldı. LCMS (m / z): 314.2 (MH<sup>+</sup>), 0.0.382 dk.

**Adım 6. 4-(2- amino-5-(5- oksopirrolidin- 3-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit**

MeOH (15 mL) içindeki 4-(2- amino- 5-(5- okso- 2,5- dihidro- 1H- pirol- 3-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik aside (100 mg, 0.319 mmol) N<sub>2</sub> atmosferi altında Pd-C (67,9 mg, 0.064 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat H<sub>2</sub> balonu altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı Celite içerisinden filtre edildi ve metanol ile yıkandı. Filtrat, buharlaştırıldı. Ham ürün, sonraki adım için ilerletildi. LCMS (m / z): 316.2 (MH<sup>+</sup>), 0.338 dk.

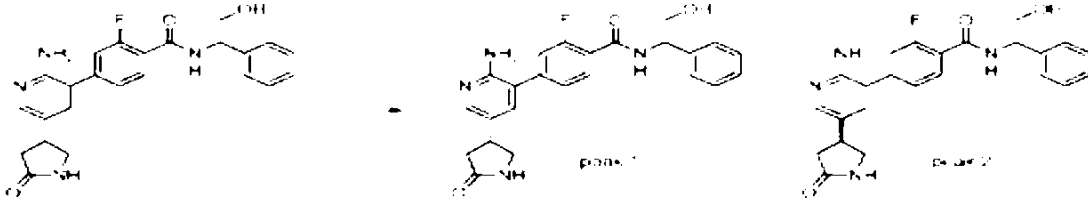
**Adım 7. (+/-)-4-(2- amino- 5-(5- oksopirrolidin- 3- il) piridin- 3- il)- 2- floro- N-((S)- 2- hidroksi- 1-feniletıl) benzamid**

DMF (1 mL) içindeki 4-(2- amino-5-(5- oksopirrolidin- 3-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik aside (30 mg, 0.076 mmol), (S)-2- amino- 2 -feniletanol (12.53 mg, 0.091 mmol), EDC-HCl (21.89 mg, 0.114 mmol), HOAt (15.54 mg, 0.114 mmol) ve DIEA (0.040 mL, 0.228 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltildi ve bir TFA tuzu olarak (+/-)-4-(2- amino- 5-(5- oksopirrolidin- 3- il) piridin- 3- il)- 2- floro- N-((S)- 2- hidroksi- 1-feniletıl) benzamid (% 20.2) vermesi için hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 435.2 (MH<sup>+</sup>), 0.476 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.88 (s, 1 H), 7.84-7.74 (m, 2 H), 7.38-7.30 (m, 4 H), 7.27 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.22-7.13 (m, 1 H), 5.18-5.05 (m, 1 H), 3.85-3.56 (m, 4 H), 3.39-3.26 (m, 1 H), 2.62 (dd, J = 16.82, 8.61 Hz, 1 H), 2.48-2.33 (m, 1 H).

## Ornekler 219 ve 220

**4-(2- amino-5-((R)- 5- oksopirolidin- 3-il) piridin- 3-il)- 2-floro- N-((S)- 2- hidroksi- 1- feniletil) benzamid ve 4-(2- amino-5-((S)- 5- oksopirolidin- 3-il) piridin- 3-il)- 2- floro- N-((S)- 2- hidroksi-1- feniletil) benzamid sentezi**

## 5 Şema 110

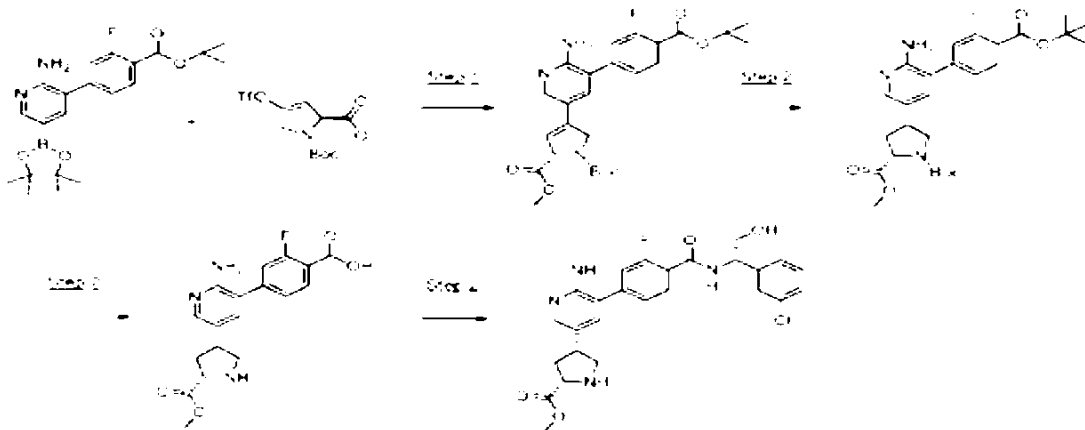


(+/-)-4-(2-amino- 5-(5-oksopirolidin- 3- il) piridin-3- il)-2- floro- N-((S)-2- hidroksi-1- feniletil) benzamid kiral SFC (Chiral Pak 5mic C10 = AD-H kolonu, 4.6x100 (mm), 5mL/min, MeOH = % 50) ile yeniden çözüldü. Polar bileşik (tepe 1) Rt = 1.36 dakikada (% 24.5) elde edildi. LCMS (m / z): 435.2 (MH<sup>+</sup>), 0.485 dk. Daha az polar bileşik (tepe 2) Rt = 2.20 dakikada (% 22) elde edildi. LCMS (m / z): 435.2 (MH<sup>+</sup>), 0.482 dk. Siklik laktam üzerindeki mutlak stereokimya isteğe bağlı olarak atandı.

## Ornek 221

15 **(2S,4R)- metil 4-(6-amino- 5-(4-(((S)- 1-(3-klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) piridin- 3- il) pirolidin-2- karboksilat sentezi**

## Şema 111

**Adım 1. (S)-1-tert-bütül 2-metil 4-(6-amino- 5-(4-(tert- bütoksikarbonil)-3- florofenil) piridin- 3-il)-1H-pirol- 1,2 (2H , 5H)- dikarboksilat**

THF (10 mL) ve su (2 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(2- amino- 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) piridin- 3- il)-2- florobenzoat (400 mg, 0.966 mmol), (S)- 1- tert- bütül 2- metil 4-(((triflorometil) sülfonil) oksi)-1H- pirol-1,2 (2H,5H)- dikarboksilat (1.087 g, 2.90 mmol, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (112 mg, 0.097 mmol) ve sezyum karbonat (1.258 g, 3.86 mmol) karışımının gazı giderildi, daha sonra 90 °C'de 10 dakik a süresince mikrodalga ile ısıtıldı. Tamamlandığında, reaksiyon etil asetat ile seyreltildi. Organikler, tuzlu su ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham karışım, (S)-1-tert-bütül 2-metil 4-(6-amino- 5-(4-(tert- bütoksikarbonil)-3-florofenil) piridin- 3-il)-1H-pirol- 1,2 (2H , 5H)- dikarboksilat (470 mg, % 95) temin etmek üzere silika jel (% 20-90 etil asetat / heptan) üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 514.3 (MH<sup>+</sup>), 0.92 dk.

**Adım 2. (2S,4R)-1-tert-bütül 2-metil 4-(6-amino- 5-(4-(tert- bütoksikarbonil)-3-florofenil) piridin- 3-il) pirolidin- 1,2- dikarboksilat**

Metanol (40 mL) içindeki bir (S)-1-tert-bütül 2-metil 4-(6-amino- 5-(4-(tert- bütoksikarbonil)-3- florofenil) piridin- 3-il)-1H-pirol- 1,2 (2H , 5H)- dikarboksilatın (470 mg, 0.915 mmol) gazından arındırılmış çözeltisi ağırlıkça % 10 Pd/C (3.214 g, 3.02 mmol) ile işlendi. Sistem tekrar gazdan arındırıldı, daha sonra gece boyunca 1 atm hidrojen ile yüklendi. Tamamlandığında, reaksiyon gazı giderildi, daha sonra amonyak gazı işlendi ve daha sonra Celite üzerinde süzüldü. Kek, metanol içinde yeniden bulamaç haline getirildi, amonyak gazı ile işlendi ve ilave ürün almak için filtrelendi. İşlem, filtre kekinden hiç ürün ayrılmayana kadar tekrar edildi. Birleşik organikler, (2S,4R)-1-tert-bütül 2-metil 4-(6-amino- 5-(4-(tert- bütoksikarbonil)-3-florofenil) piridin- 3-il) pirolidin- 1,2- dikarboksilat (300 mg, % 64) temin etmek üzere konsantre edildi. LCMS (m / z): 516.1 (MH<sup>+</sup>), 0.89 dk.

**Adım 3. 4-(2- amino- 5-((3R,5S)- 5-(metoksikarbonil) pirolidin- 3- il) piridin- 3-il)- 2- florobenzoik asit-2TFA**

DCM (6 mL) içindeki bir (2S,4R)-1-tert-bütül 2-metil 4-(6-amino- 5-(4-(tert- bütoksikarbonil)-3-florofenil) piridin- 3-il) pirolidin- 1,2- dikarboksilat (300 mg, 0.58 mmol) çözeltisi, TFA (3 mL) ile işlendi. 1 saat sonra, reaksiyon konsantre edildi, daha sonra kalıntı, benzen içinde bulamaç haline getirildi, sonike edildi, daha sonra 4-(2- amino- 5-((3R,5S)- 5-(metoksikarbonil) pirolidin- 3- il) piridin- 3-il)- 2- florobenzoik asit-

2TFA (345 mg, % 100 verim) verecek şekilde konsantre edildi. LCMS (m / z): 360.2 (MH<sup>+</sup>), 0.34 dk.

**Adım 4. (2S,4R)- metil 4-(6-amino- 5-(4-(((S)- 1-(3-klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) piridin- 3- il) pirolidin-2- karboksilat**

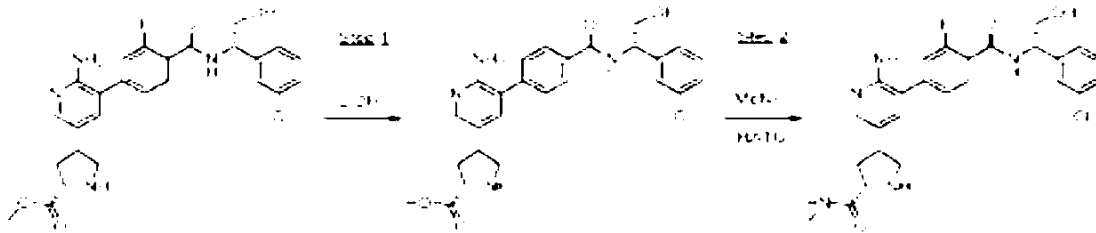
- 5 DMF (2 mL) içindeki bir 4-(2- amino- 5-((3R,5S)- 5-(metoksikarbonil) pirolidin- 3- il) piridin- 3-il)- 2- florobenzoik asit-2TFA (35 mg, 0.060 mmol), HATU (34 mg, 0.089 mmol), ve DIEA (0.104 mL, 0.596 mmol) karışımı, (S)- 2- amino- 2-(3- klorofenil) etanol (51 mg, 0.348 mmol) ile işlendi. Tamamlandıktan sonra, reaksiyon su ve tuzlu su ile yıkandı, daha sonra MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi, Ham materyal,
- 10 (2S,4R)- metil 4-(6-amino- 5-(4-(((S)- 1-(3-klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) piridin- 3- il) pirolidin-2- karboksilat (4.2 mg, % 9) temin etmek üzere ters fazlı hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 513.2, 515.2 (MH<sup>+</sup>), 0.58 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.97-7.86 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 7.63, 10.76 Hz, 1H), 3.93-
- 15 3.77 (m, 6H), 3.74-3.61 (m, 1H), 2.87 (td, J = 6.90, 13.21 Hz, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H).

**Örnekler 222 ve 223**

**(2S,4R)- 4-(6- amino- 5-(4-(((S)- 1-(3- klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)- 3- florofenil) piridin-3- il) pirolidin- 2- karboksilik asit ve (2S,4R)- metil 4-(6- amino- 5-(4-(((S)-1-(3-klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) piridin-3- il) pirolidin-2- karboksilat sentezi**

20

Şema 112



**Adım 1. (2S,4R)- 4-(6-amino- 5-(4-(((S)- 1-(3-klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)- 3- florofenil) piridin- 3- il) pirolidin-2- karboksilik asit**

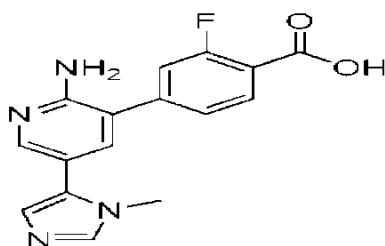
- 25 MeOH (4 mL) içindeki bir (2S,4R)- metil 4-(6-amino- 5-(4-(((S)-1-(3-klorofenil)- 2- hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) piridin- 3- il) pirolidin-2- karboksilat (120 mg, 0.234

mmol) çözeltisi, 1.0 M LiOH sulu çözelti (0.468 mL) ile işlendi, daha sonra 70 °C'ye ısıtıldı. 1 saat sonra, reaksiyon konsantre edildi, ardından su (2 mL) içinde çözüldü ve 1.0 N sulu HCl (0.468 mL) ile işlendi. Reaksiyon karışımı etil asetatla (20 mL) özütlendi. Organik katman su ve tuzlu su ile yıkandı, daha sonra MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve ham ürünü (97 mg, % 57) verecek şekilde saflaştırıldı. Bu materyalin bir kısmı (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) karbamoil)-3-florofenil) piridin-3-il) pirolidin-2- karboksilik asit elde edilerek ters fazlı hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 499.1/501.1 (MH<sup>+</sup>), 0.49 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.56-8.64 (m, 1H), 7.75-7.87 (m, 4H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 1H), 5.07-5.14 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.63, 9.98 Hz, 1H), 3.64-3.83 (m, 4H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.27-3.34 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.15 (td, J = 10.42, 13.21 Hz, 1H).

**Adım 2. (2S,4R)- metil 4-(6- amino- 5-(4-(((S)- 1-(3- klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) piridin- 3- il) pirolidin-2- karboksilat**

THF (2 mL) ve DMF (2 mL) içindeki bir (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil) karbamoil)-3-florofenil) piridin-3-il) pirolidin-2- karboksilik asit (25 mg, 0.050 mmol) çözeltisi, THF içindeki 2 M metilamin çözeltisi (1.25 mL, 2.5 mmol) ve HATU (95 mg, 0.25 mmol) ile arka arkaya işlendi. 2 saat sonra reaksiyon, etil asetat ile seyreltildi ve su ve tuzlu su ile yıkandı. Organikler, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve ters fazlı hazırlayıcı HPLC ile saflaştırmanın ardından (2S,4R)- metil 4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3- klorofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) piridin- 3- il) pirolidin-2- karboksilat verecek şekilde konsantre edildi (1.8 mg, % 5). LCMS (m / z): 512.2, 514.2 (MH<sup>+</sup>), 0.54 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.64-8.73 (m, 1H), 7.84-7.96 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 5.16-5.24 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 7.83, 10.17 Hz, 1H), 3.75-3.92 (m, 2H), 3.60-3.72 (m, 1H), 2.78-2.89 (m, 3H).

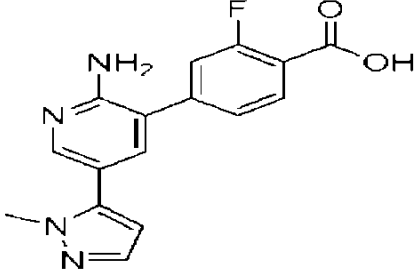
**4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- imidazol- 5-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit sentezi**



Şema 109'de Adım 4 ve 5'i takiben, 5- bromo-1- metil- 1H- imidazol kullanılarak 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- imidazol- 5-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 313.1 (MH<sup>+</sup>), 0.3 dk.

**4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol- 5-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit sentezi**

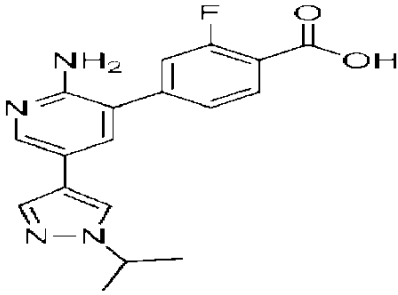
5



Şema 109'deki Adım 4 ve 5'i takiben, 1- metil- 5-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il)-1H- pirazol kullanılarak, 4-(2- amino- 5-(1- metil- 1H- pirazol- 5-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 313,4 (MH<sup>+</sup>), 0.44 dk.

**4-(2- amino- 5-(1- izopropil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit sentezi**

10



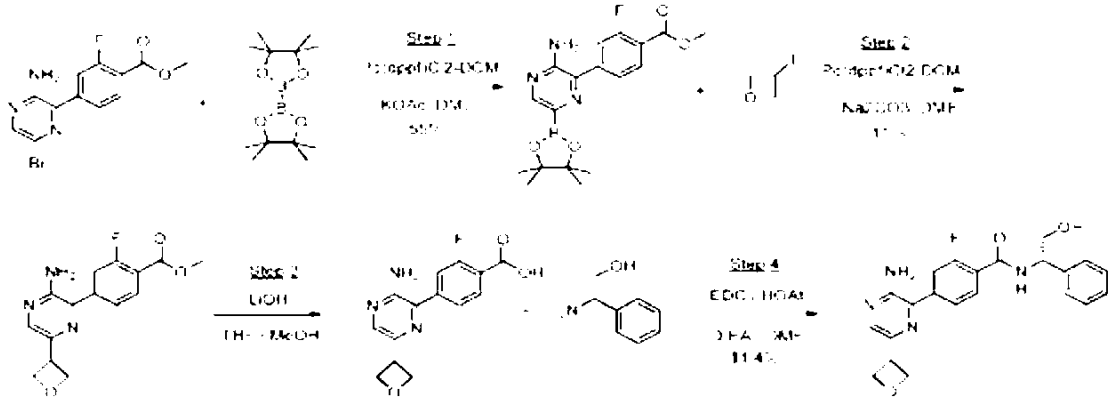
Şema 109'deki Adım 4 ve 5'i takiben, 1- izopropil- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il)-1H- pirazol kullanılarak, 4-(2- amino- 5-(1- izopropil- 1H- pirazol- 4-il) piridin- 3- il)- 2- florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 341 (MH<sup>+</sup>), 0.56 dk.

15 **Örnek 224**

**(S)-4-(3- amino- 6-(oksetan- 3- il) pirazin- 2- il)-2- floro- N-(2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid sentezi**

Şema 113





### **Adım 1. Metil 4-(3-amino-6-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2-dioksaborolan-2-il) pirazin-2-il)- 2- florobenzoat**

DME (12 mL) içindeki metil 4-(3- amino- 6- bromo pirazin- 2-il)-2- florobenzoata (400 mg, 1.227 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'- heptametil-2,2'- bi(1,3,2- dioksaborolan) (589 mg, 2.453 mmol), potasyum asetat (361 mg, 3.68 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mg, 0.123 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı N<sub>2</sub> ile temizlendi ve 15 dakika boyunca, 120 °C'de mikrodalgada ısıtıldı. Reaksiyon karışımları, etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, eter içine alındı ve 20 dakika süreyle sonike edildi. Siyah katı süzüldü. Süzüntüye heptan eklendi. Çökelti süzüldü ve açık sarı bir katı verecek şekilde kurutuldu. (250 mg, % 46). LCMS (m / z): 292.2 (MH<sup>+</sup>), 0.47 dk (boronik asit için).

### **Adım 2. Metil 4-(3- amino -6-(oksetan- 3- il) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

DME (6 mL) ve sodyum karbonat (1.5 mL, 3.0 mmol) içindeki metil 4-(3-amino-6-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2-dioksaborolan-2-il) pirazin- 2-il)- 2- florobenzoata (150 mg, 0.402 mmol), 3- iyodooksetan (370 mg, 2.01 mmol) ve PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32.8 mg, 0.042 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 100 °C'de 15 dakika boyunca mikrodalgada ısıtıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organik tabaka ayrıldı, tuzlu su ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, istenen ürünü izole etmek için hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı (13.5 mg, % 11.0). LCMS (m / z): 304.2 (MH<sup>+</sup>), 0.61 dk.

### **Adım 3. 4-(3- amino- 6-((oksetan- 3- il) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit**

MeOH (1 mL) ve THF (2 mL) içindeki metil 4-(3- amino -6-(oksetan- 3- il) pirazin- 2-il)-2- floro benzoata (13 mg, 0.043 mmol), LiOH (0.128 mL, 0.128 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımları, asidik (pH ~ 3) olarak ayarlandı ve çözücü döner buharlaştırıcı üzerinde buharlaştırıldı.

- 5 Ham ürün, toluen ile azeotrope edildi ve bir sonraki aşamaya ilerledi. LCMS (m / z): 290,1 (MH<sup>+</sup>), 0.46 dk.

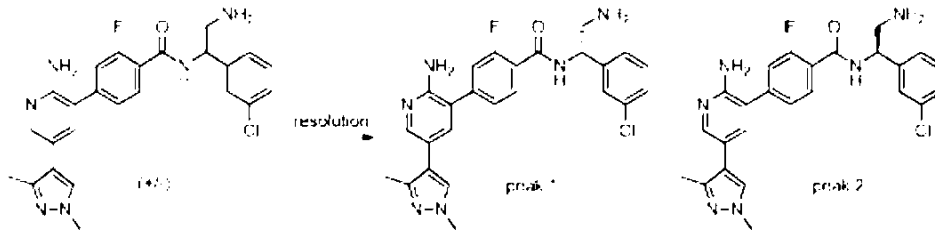
**Adım 4. (S)-4-(3- amino- 6-(oksetan- 3- il) pirazin- 2- il)-2- floro- N-(2- hidroksi- 1- feniletıl) benzamid**

- 10 DMF (1 mL) içindeki 4-(3- amino- 6-(oksetan- 3- il) pirazin- 2- il)-2- floro benzoik aside ham (10 mg, 0.035 mmol), (S)-2- amino-2- feniletanol (14.22 mg, 0.104 mmol), DIEA (0.030 mL, 0.173 mmol), EDC (13.25 mg, 0.069 mmol) ve aza-HOBt (7.06 mg, 0.052 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Ham ürün, istenen ürünü bir TFA tuzu (% 11.5) olarak sağlamak için hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılmıştır. LCMS (m / z): 409.2 (MH<sup>+</sup>), 0.597 dk; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ
- 15 ppm 7.92-7.82 (m, 2H) 7.78-7.64 (m, 2 H) 7.48-7.32 (m, 5 H) 7.23-7.31-7.23 (m, 1 H) 5.28-5.17 (m, 1 H) 5.03-4.90 (m, 5 H) 4.47-4.34 (m, 1 H) 3.96-3.76 (m, 3 H).

**Ornekler 225, 226 ve 227**

**(+/-)- N-(2- amino- 1-(3-klorofenil) etil)-4-(2-amino- 5-(1,3- dimetil- 1H- pirazol-4- il) piridin- 3- il)- 2-florobenzamid sentezi**

- 20 Şema 114

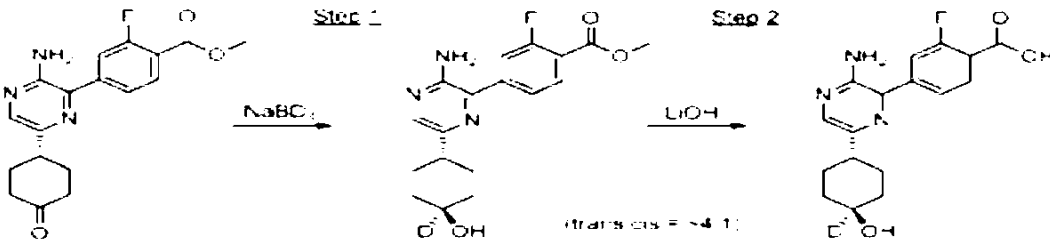


- 25 Şema 82'deki Adım 1 ve 2'yi, Şema 102'deki Adım 5 ve 6'yı takiben, (+/-)- tert-bütıl (2- amino-2-(3-klorofenil) etil) karbamat kullanılarak, (+/-)- N-(2- amino- 1-(3-klorofenil) etil)-4-(2-amino- 5-(1,3- dimetil- 1H- pirazol-4- il) piridin- 3- il)- 2-florobenzamid elde edildi. LCMS (m / z): 479.3 (MH<sup>+</sup>), 0.54 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.16 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.47-7.18 (m, 7H), 5.23 (m, 1H), 4.58 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H). Rasemik karışım, kiral SFC (ChiralPak 5mic AD kolonu, 4.6x100

(mm), 5ml/dk, EtOH + % 0.1 , DEA = % 30) ile yeniden çözüldü. Polar enantiyomer, (S)-N-(2-amino-1-(3-klorofenil) etil)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1 H-pirazol-4-il) piridin -3-il)-2-florobenzamid, Rt = 2.6 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 479.1 (MH<sup>+</sup>), 0.57 dk. Daha az polar enantiyomer (R)-N-(2-amino-1-(3-klorofenil) etil)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1 H-pirazol-4-il) piridin -3-il)-2-florobenzamid, Rt = 3.22 dakikada elde edildi. LCMS (m / z): 479.1 (MH<sup>+</sup>), 0.57 dk. Mutlak stereokimya, biyokimyasal verilere ve yerleştirme modeline dayanılarak tayin edildi.

#### **4-(3- amino- 6-((1r,4r)- 4-döterido- 4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2-il)-2-florobenzoik asidin sentezi**

10 Şema 115



#### **Adım 1. metil- 4-(3-amino- 6-((1r,4r)- 4-döterido- 4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)- 2- florobenzoat**

Metanol (1.903 mL), THF (0.952 mL) içindeki bir etil 4-(3- amino- 6-(4-oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat (98 mg, 0.285 mmol) çözeltisi, -78 °C'ye kadar soğutuldu. Buna, NaBD<sub>4</sub> (32.4 mg, 0.856 mmol) bir kısım kadar ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ve ardından Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi ile söndürüldü ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve sonraki aşama için kullanılan ham metil- 4-(3-amino- 6-((1r,4r)- 4-döterido- 4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)- 2- florobenzoat (81.4 mg, trans:cis = ~4:1, % 82) sağlayacak şekilde vakumda konsantre edildi. LCMS (m / z): 347.1 (MH<sup>+</sup>), 0.61 dk (majör, trans) ve 0.64dk (cis).

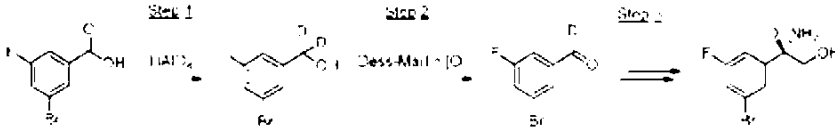
#### **Adım 2. 4-(3- amino- 6-((1r,4r)-4- döterido -4-hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit**

THF (1559 µL,) ve MeOH (780 µL) içindeki bir metil- 4-(3-amino- 6-((1r,4r)- 4-döterido-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)- 2- florobenzoat (81 mg, 0.234 mmol) çözeltisine,

LiOH (1M çözelti) (421 µL, 0.421 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. pH 5'e ayarlandıktan sonra reaksiyon karışımı EtOAc ile özütlendi. Birleşik organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham 4-(3- amino- 6-((1r,4r)-4- döterido -4- hidroksisikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit daha fazla arıtılmadan bir sonraki aşama için kullanıldı. LCMS (m / z): 333.1 (MH<sup>+</sup>), 0.47 dk (majör, trans) ve 0.51dk (cis).

### **(S)-2-amino-2-döterido- 2-(3- bromo- 5- florofenil) etanol sentezi**

Şema 116



10

#### **Adım 1. (3- bromo- 5- florofenil)-1,1-di-döterido- metanol**

3- bromo- 5- florobenzoik asit (5.3 g, 24.20 mmol), THF (81 mL) içinde çözüldü. Buna, 0 °C'de LiAlD<sub>4</sub> (1.102 g, 29.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyu karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye kadar soğutulduktan sonra, 1.1 mL su, bunu takiben 1.1 mL % 15'lik NaOH ve 3.2 mL su ilave edildi. Süspansiyon, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı, daha sonra Celit vasıtası ile filtrelendi ve Et<sub>2</sub>O ile durulandı, filtrat % 64 verimle (3- bromo- 5- florofenil)-1,1-di- döterido- metanol elde edilecek şekilde flaş kromatografi (% 0-30 EtOAc / heptan) ile saflaştırılan ham ürünü vermesi için konsantre edildi. LCMS (m / z): 232.0 (MNa<sup>+</sup>), 0.69 dk.

#### **Adım 2. 3- bromo- 5- florobenzaldehid- d1**

(3- bromo- 5- florofenil)-1,1-di- döterido- metanol (3.2 g, 15.4 mmol), DCM (51.5 mL) içinde çözüldü ve 0 °C'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımına Dess-Martin periodinan (9.83 g, 23.18 mmol) ilave edildi; bu, 0 °C'de 3 saat karıştırıldı. Doymuş Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> / NaHCO<sub>3</sub>(8:1) çözeltisi, karışıma eklendi, bu da oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra DCM ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Ham materyal, beyaz bir katı halinde 3- bromo- 5- florobenzaldehid- d1 elde etmek üzere flaş kromatografisiyle saflaştırıldı (2.6 g, % 82). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H)

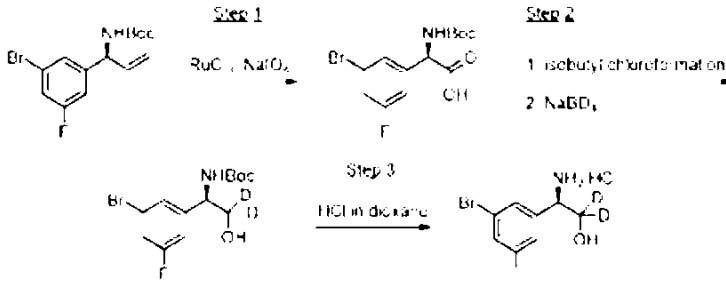
25

### Adım 3. (S)-2-amino-2-döterido- 2-(3- bromo- 5- florofenil) etanol

Şema 74'te 4 ila 9 arasındaki Adımlar takip edilerek, 3- bromo- 5- florobenzaldehid-d1 kullanılarak, bir HCl tuzu olarak (S)-2-amino-2-döterido- 2-(3- bromo- 5- florofenil) etanol elde edildi. LCMS (m / z): 235.0 / 237.0 (MH<sup>+</sup>), 0.40 dk.

### 5 (R)-2- amino-2-(3- bromo- 5- florofenil)-2,2- di-döterido- etanol hidroklorür sentezi

Şema 117



### Adım 1. (R)-2-(3-bromo- 5- florofenil)-2 -((tert- bütoksikarbonil) amino) asetik asit

- 10 CCl<sub>4</sub> (4 mL), asetonitril (4 mL) ve su (6 mL) içindeki bir (S)-tert-bütül (1-(3-bromo-5-florofenil) allil) karbamat (1.235 g, 3.74 mmol) çözeltisi, sodyum periodat (1.680 g, 7.85 mmol) ve RuCl<sub>3</sub> (16 mg, 0.075 mmol) ile işlendi. 1 saat sonra reaksiyon tamamlandı. Reaksiyon, etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organikler, tuzlu su ile yıkandı, daha sonra celite üzerinden filtrelendi ve konsantre edildi. Ham, benzen
- 15 içinde yeniden çözündürüldü, daha sonra süzüldü ve doğrudan kullanılan, ham (R)-2-(3-bromo- 5- florofenil)-2 -((tert- bütoksikarbonil) amino) asetik asit (1.30 g, % 99 verim) verecek şekilde tekrar konsantre edildi. LCMS (m / z): 348,2 (MH<sup>+</sup>), 0.52dk.

### Adım 2. (R)- tert- bütül (1-(3- bromo-5- florofenil)-2- hidroksi- 2,2- döterido- etil) karbamat

- 20 DME (6 mL) içindeki bir -10 °C (R)-2-(3-bromo- 5-fl orofenil)-2 -((tert- bütoksikarbonil) asetik asit (1.30 g, 3.73 mmol) çözeltisi, N-metil morfolin (0.431 mL, 3.92 mmol) ile işlendi. 5 dakika sonra reaksiyon, izobütül kloroformat (0.515 mL, 3.92 mmol) ile işlendi. İlave bir 5 dakika sonra reaksiyon filtrelendi ve kek, DME (4 mL) ile yıkandı. Birleştirilen organikler, su (1 mL) içindeki bir NaBD<sub>4</sub> (0.251 g, 5.97 mmol) çözeltisi ile işlendi.
- 25 Tamamlandığında, reaksiyon, etil asetat ve su arasında bölüştürüldü. Organikler, tuzlu su ile yıkandı, daha sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi.



ve 18.15 g etil 4- oksosikloheksankarboksilat etilen ketal (% 96 verim) elde etmek üzere azaltılmış basınç altında konsantre edildi. LCMS (m / z): 214.8 (MH<sup>+</sup>), 0.74 dk.

### **Adım 2. 1,4- dioksaspiro [4.5] dekan- 8- ilmetanol**

5 BLiAlH<sub>4</sub> (2.51 g, 66.3 mmol), THF (60 mL) içinde askıya alındı ve buzlu su banyosuyla soğutuldu. Süspansiyona, THF (40 mL) içerisinde çözülmüş etil 1,4- dioksaspiro [4.5] dekan- 8- karboksilat (11.357 g, 53.0 mmol) damla damla ilave edildi ve reaksiyon karışımı, LCMS'nin başlangıç materyalinin tamamen azaldığını göstermesi üzerine 1 saat oda sıcaklığına kadar ilitildi. Reaksiyon karışımı eterle (200 mL) seyreltildi ve 2.5 mL su ve sonra 5 mL (% 10 NaOH) ve sonra 7.5 mL su ile söndürüldü. Buna susuz 10 MgSO<sub>4</sub> ilave edildi, bu daha sonra 30 dakika çalkalandı ve Celite üzerinde filtre edildi. Süzüntü, kantitatif verimle istenen ürünü vermek üzere vakumda konsantre edildi . LCMS (m / z): 173,1 (MH<sup>+</sup>), 0.41 dk.

### **Adım 3. 4 -((benziloksi) metil) sikloheksanon**

15 1,4- dioksaspiro [4.5] dekan- 8- ilmetanol (1.33 g, 7.72 mmol), DMF (14 mL) içinde çözüldü ve ardından 0 °C'ye soğutuldu. Çözeltiye, kısımlar halinde NaH (0.402 g, 10.04 mmol) ilave edildi ve karışım, 10 °C'de 1 saat çalkalandı ve ardından, benzil bromür (1.194 mL, 10.04 mmol) ilave edildi ve karışım 72 saat çalkalandı. Reaksiyon karışımı su ile söndürüldü ve eter ile ekstrakte edildi ve birleşik organik ekstraktlar kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), filtrelendi ve vakumda konsantre edildi ve ham ürün 8-((benziloksi) 20 metil)-1,4- dioksaspiro [4.5] dekan aseto nitril (35 mL) ve su (25 mL) içinde çözüldü ve 3N HCl (13 mL) ile işlendi ve LCMS'nin istenilen ürünü göstermesi üzerine oda sıcaklığında 20 dakika süreyle çalkalandı. Reaksiyon karışımı, 40 mmol sulu NaOH ile söndürüldü ve daha sonra EtOAc (200 mL) ile ekstrakte edildi ve organik katman, su ile yıkandı ve kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), filtrelendi ve vakumda konsantre edildi ve kalıntı, 25 1.23 g istenilen ürünü renksiz bir şurup (% 73) olarak sağlamak üzere flaş kromatografisi (% 0-50 EtOAc / heptan) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 329.2 (MH<sup>+</sup>), 1.33 dk.

### **Adım 4. 2-(4 -((benziloksi) metil) sikloheks-1- en- 1- il)-4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan**

30 1,4- dioksaspiro [4.5] dekan- 8- ilmetanol (1.23 g, 5.63 mmol) THF (22.5 mL) içinde çözüldü ve -78 °C'ye soğutuldu. Daha sonra LiHMDS (6.20 mL, 6.20 mmol) damla damla ilave edildi ve karışım bu sıcaklıkta 1 saat boyunca karıştırıldı, bunun üzerine

1,1,1- trifloro- N-fenil- N-((triflorometil) sülfonil) metansülfonamid (2.214 g, 6.20 mmol) bir kısım halinde ilave edildi ve reaksiyon karışımının oda sıcaklığına ısınmasına müsaade edildi ve gece boyunca karıştırıldı. Ertesi sabah, reaksiyon karışımı 1.0 M NaHSO<sub>4</sub> ile söndürüldü ve çözücü vakumda buharlaştırıldı. Kalıntı NaOH/eter arasında bölüştürüldü ve organik katman ayrıldı ve 1.0 M NaOH ile iki kez yıkandı ve tuzlu su ve ardından MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu, filtrelendi ve daha fazla saflaştırılmaksızın sonraki adıma alınan istenilen ürünü 4-((benziloksi) metil) sikloheks-1- en-1- il triflorometansülfonatu kantitatif verimle elde etmek için vakumda konsantre edildi. Ara 4-((benziloksi) metil) sikloheks-1- en-1- il (1000 mg, 2.85 mmol), B<sub>2</sub>(PIN)<sub>2</sub>(1087 mg, 4.28 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (233 mg, 0.285 mmol) ve KOAc (560 mg, 5.71 mmol) bir mikrodalga şişesinde dolduruldu ve daha sonra dioksan (9.5 mL) ilave edildi. Karışım boşaltıldı ve N<sub>2</sub> ile temizlendi ve daha sonra mikrodalgada 22 dakika 100 °C'ye ısıtıldı. Ham karışım eter ve su ile seyreltildi ve organik katman ayrıldı ve kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), filtrelendi ve vakumda konsantre edildi ve kalıntı, istenilen ürünü vermesi için flaş kromatografisi (% 0-10 EtOAc/ heptanlar) ile saflaştırıldı (% 51). LCMS (m / z): 219,2 (MH<sup>+</sup>), 0.88 dk.

**Adım 5. Metil 4-(3-amino- 6-(4-((benziloksi) metil) sikloheks-1- en-1- il) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

Metil 4-(3-amino-6-bromo pirazin-2-il)-2-florobenzoat (343 mg, 1.051 mmol), 2-(4 - ((benziloksi) metil) sikloheks-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan (414 mg, 1.261 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (86 mg, 0.105 mmol) bir mikrodalga şişesine yerleştirildi ve daha sonra DME (3.5 mL) eklendi. Ardından 2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1261 µL, 2.52 mmol) eklendi ve karışımın gazı alındı ve azot ile temizlendi ve daha sonra 115 °C'de 30 dakika ısıtıldı, bunun üzerine reaksiyon tamamlandı. Reaksiyon karışımı EtOAc ve su ile seyreltildi ve organik katman ayrıldı ve kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), filtrelendi ve konsantre edildi ve kalıntı, sarı bir katı (% 81) halinde 381 mg istenilen ürünü sağlayacak şekilde flaş kromatografisi (% 0-100 EtOAc/ heptan) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): 448.2 (MH<sup>+</sup>), 1.16 dk.

**Adım 6. Metil 4-(3- amino -6-(4-(hidroksimetil) sikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

Metil 4-(3-amino-6-(4-((benziloksi) metil) sikloheks-1-en-1- il) pirazin-2- il)-2 - florobenzoat (381 mg, 0.851 mmol) THF (5 mL) içinde çözüldü ve daha sonra MeOH



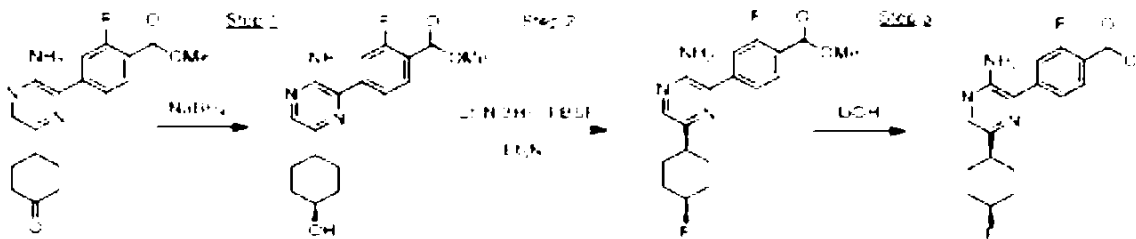
(15 mL) eklendi ve ardından Pd-C (% 10 ıslak) (550 mg, 0.517 mmol) eklendi. Karışım, vakum altında tutuldu ve hidrojenle temizlendi ve bu döngü üç kez tekrarlandı ve son olarak gece boyunca hidrojen altında tekrarlandı. 14 saat sonra, LCMS alken doygunluğunu ancak sadece kısmi benzil korumasını kaldırdığını gösterdi ve bu nedenle başka bir Pd-C (% 10 ıslak) (700 mg) eklendi ve karışım oda sıcaklığında 5 saat daha karıştırıldı ve bunun ardından tam benzil koruması kaldırıldı. Reaksiyon karışımı süzüldü ve vakum altında 215.6 mg istenen ürünü diastereomerlerin (cis/trans belirtilmemiş) bir karışımı olarak sağlayacak şekilde konsantre edildi (% 70). LCMS (m / z): 360.2 (MH<sup>+</sup>), 0.71, 0.72 dk.

10 **Adım 7. (S)- 4-(3-amino -6-(4-(hidroksimetil) sikloheksil) pirazin-2- il)- N- 1-(3- klorofenil)- 2-hidroksietil)-2-florobenzamid**

Metil 4-(3- amino- 6-(4-(hidroksimetil) sikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (215.6 mg, 0.600 mmol) THF (3 mL) içinde çözüldü ve daha sonra MeOH (3 mL) eklendi ve ardından 1.0 M LiOH (2400 µL, 2.400 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı gece boyunca çalkalandı ve ertesi sabah LCMS istenen ürünün oluşumunu gösterdi. Reaksiyon karışımı, vakumda konsantre edildi ve daha sonra iki kez THF (her biri 10 mL) ile azeotroplandı ve daha sonra dioksan içinde 1.5 mL 4.0 N HCl ile asitleştirildi ve vakumda konsantre edildi. Kalıntı, DMSO (5 mL) içerisinde çözüldü ve bu şekilde bir sonraki aşamaya alındı. LCMS (m / z): 346.2 (MH<sup>+</sup>), 0.57, 0.58 dk.

20 **4-(3- amino- 6-((1s,4s)- 4-florosikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoik asidin sentezi**

Şema 119



25 **Adım 1. metil- 4-(3-amino- 6-((1r,4r)- 4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)- 2- florobenzoat**

Metil 4-(3- amino- 6-(4- oksosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoat (401.4 mg, 1.169 mmol), MeOH içinde askıya alındı ve 0 °C'ye soğutuldu. Karışıma, MeOH (5 mL) içinde

çözölmüş NaBH<sub>4</sub> (133 mg, 3.51 mmol) eklendi ve karışım kademeli olarak oda sıcaklığına ısıtıldı ve 30 dakika karıştırıldı, bunun üzerine reaksiyon tamamlandı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ve doymuş NaHCO<sub>3</sub> ile seyreltildi ve organik katman, iki kez su ile yıkandı ve kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), filtre edildi ve 339.4 mg arzu edilen ürün (% 84) vermek üzere vakum içinde konsantre edildi. LCMS (m / z): 346.2 (MH<sup>+</sup>), 0.63 dk.

**Adım 2. Metil 4-(3- amino -6-((1s, 4s)- 4- florosikloheksil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat**

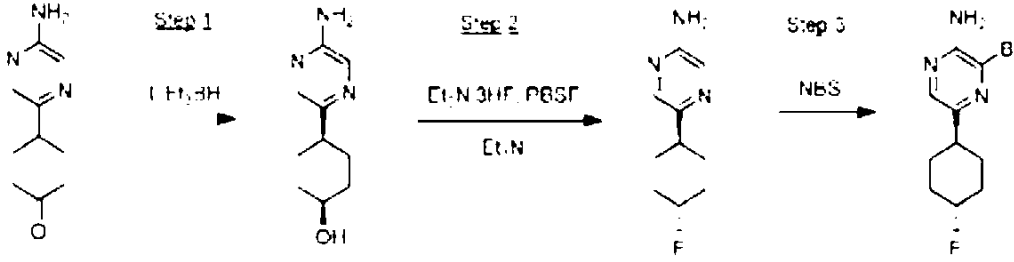
Asetonitril (3.2 mL) içinde metil 4-(3-amino-6 -((1r, 4r)-4-hidroksisikloheksil) pirazin-2-il)-2- florobenzoat (339.4 mg, 0.983 mmol) çözültüsü ihtiva eden bir şişe, bir buz / tuzlu su banyosunda 0 °C'ye soğutuldu ve perflorobutansülfonil flüorür (530 µl, 2.95 mmol), ardından trietilamin trihidroflüorür (480 µl, 2.95 mmol) ve trietilamin (1233 µl, 8.84 mmol) ilave edildi ve elde edilen reaksiyon karışımının 90 dakika 0 °C'de karıştırılmasına müsaade edildi. Geçen zamandan sonra, LCMS, 2,5: 5 istenilen ürüne karşı eliminasyon oranını gösterdi. Reaksiyon karışımı su ile söndürüldü ve EtOAc ile ekstrakte edildi ve organik ekstrakt su ile iki kez yıkandı ve kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), filtrelendi ve 67.5 mg istenilen ürünü verecek şekilde dikkatlice kromatograflanana (% 0-60 EtOAc / heptan) ham ürün karışımını sağlamak üzere vakumda konsantre edildi. (% 19.8). LCMS (m / z): 348,2 (MH<sup>+</sup>), 0.86 dk.

**Adım 3. 4-(3- amino- 6-((1s,4s)-4-florosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit**

Metil 4-(3- amino- 6-((1s,4s)-4- florosikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (67.5 mg, 0.194 mmol) THF (3 mL) ve MeOH (1 mL) içinde çözüldü ve daha sonra 1.0 M LiOH (0,777 mL, 0.777 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında çalkalandı. 1 saat sonra LCMS istenen asidin oluşumunu gösterdi. LCMS (m / z): 334.2 (MH<sup>+</sup>), 0.70 dk.

**3- bromo- 5-(1r,4r)-4-florosikloheksil) pirazin- 2- amin sentezi**

Şema 120



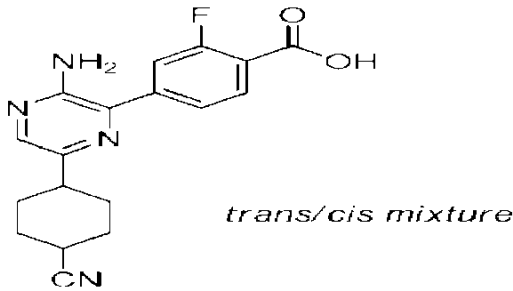
### Adım 1. (1s, 4s)-4-(5-amino pirazin-2-il) sikloheksanol

4-(5-amino pirazin-2-il) sikloheksanon (1.049 g, 5.48 mmol), THF (10 mL) içinde çözüldü ve 0 °C'ye kadar soğutuldu. L-Selectride (12.06 mL, 12.06 mmol) damla damla ilave edildi ve karışım, 20 dakika karıştırıldı, bunun üzerine reaksiyon tamamlandı. Reaksiyon karışımı, 5 N NaOH (40 mmol) ve daha sonra MeOH (5 mL) ile söndürüldü. Reaksiyon karışımı, 2- metil THF ile seyreltildi ve sulu katman ayrıldı ve organik katman tuzlu su ile yıkandı ve kurutuldu ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrelendi ve 95:5 cis/trans oranına sahip istenilen ürünü elde etmek üzere vakumda konsantre edildi, bu da daha sonra 586.3 mg soluk sarı bir çökelek elde etmek için eter ile titre edildi (% 55). LCMS (m / z): 194.1 ( $\text{MH}^+$ ), 0.32 dk.

### Adım 2 ve 3. 3-bromo-5-((1r, 4r)-4-florosikloheksil)-pirazin-2-amin

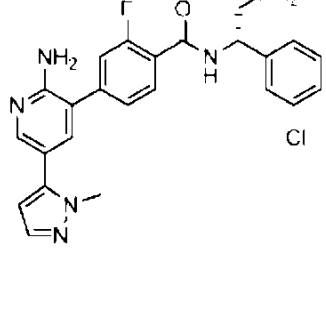
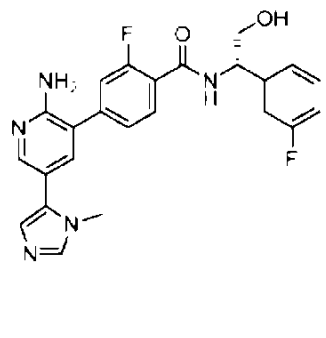
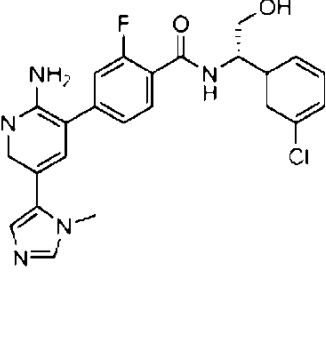
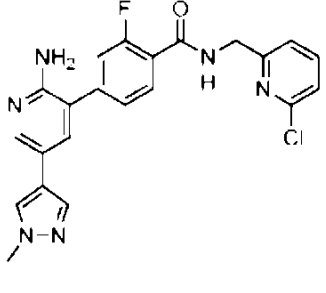
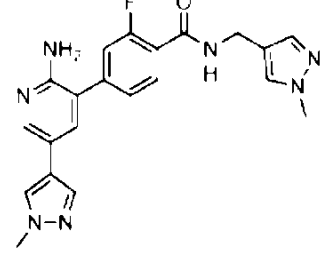
Şema 119'da Adım 2 ve 3'ü takiben, 3-bromo-5-((1r, 4r)-4-florosikloheksil) pirazin-2-amin elde edildi. LCMS (m / z): 276.0 ( $\text{MH}^+$ ), 0.81 dk.

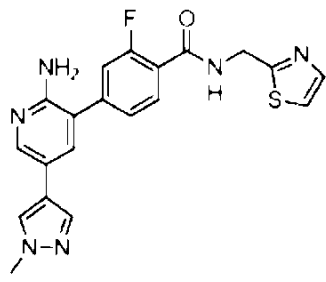
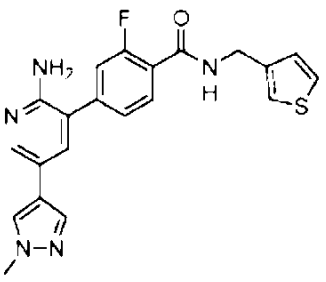
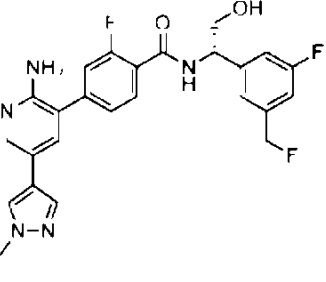
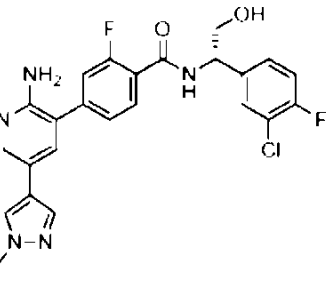
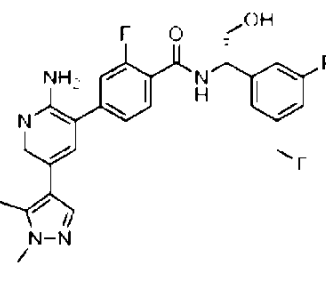
### 15 4-(3-amino-6-(4-siyanosikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzoik asidin sentezi

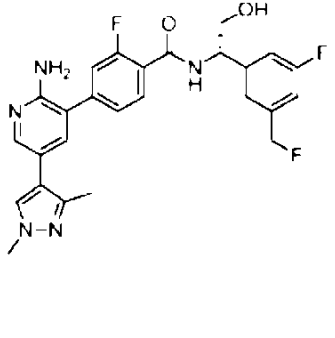
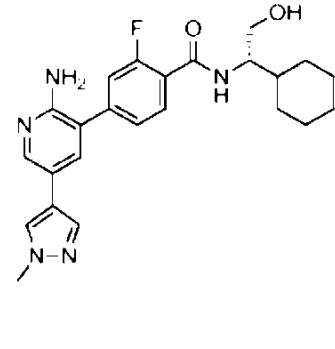
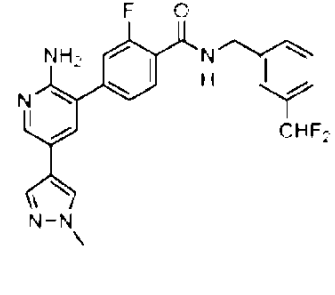
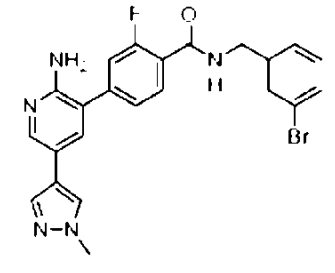
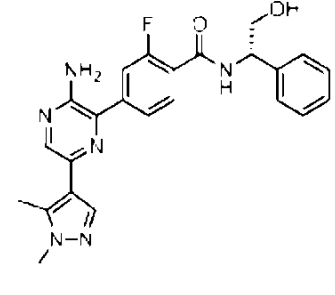


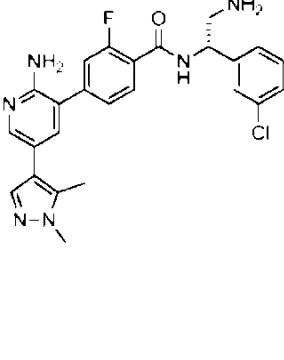
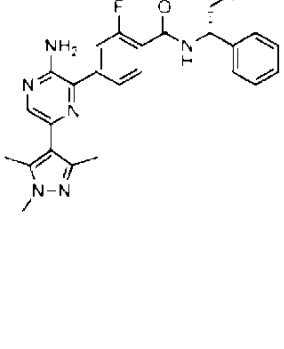
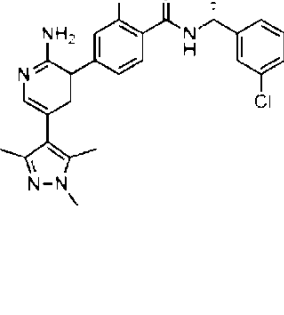
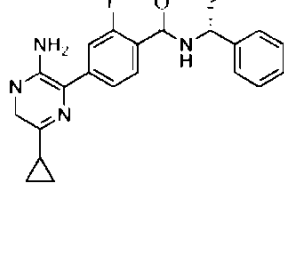
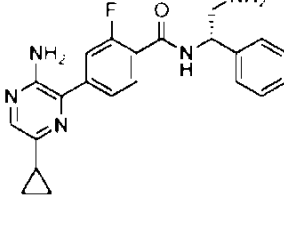
Şema 118'de 4 ila 7. Adımlar takip edilerek 4-(3-amino-6-(4-siyanosikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzoik asit elde edildi. LCMS (m / z): 341.2 ( $\text{MH}^+$ ), 0.64, 0.66 dk(trans, cis)

Ornek	Yapı	Adı	MH <sup>+</sup>	Rt (min)	NMR
228		(S)-N-(2-amino-1-(3-klorofenil)etil)-4-(3-amino-6-sikloheksilpirazin-2-il)-2-florobenzamid	468.2	0.8	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.88 -7.7 (m, 2 H), 7.62 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 5.4 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 2.56 (m, 1 H), 1.79 (m, 4 H), 1.64 (m, 1 H), 1.48- 1.33 (m, 4 H), 1.33 (m, 1 H).
229		(S)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-florofenil)-2-hidroksietil)benzamid	450.2	0.62	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.53- 7.43 (m, 2 H), 7.43-7.34 (m, 1 H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.02 (dt, J = 2.2, 8.5 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.23 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 3.96- 3.89 (m, 3 H), 3.90-3.80 (m, 2 H)
230		(S)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(3-(metilsulfonyl)fenil)etil)benzamid	510.3	0.51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.95-7.87 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.52-7.44 (m, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 5.31 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.00-3.86 (m, 5 H), 3.12 (s, 3 H)
231		(S)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(m-tolil)etil)benzamid	446.3	0.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.91 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.52-7.40 (m, 2 H), 7.28-7.13 (m, 3 H), 7.10 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.24-5.15 (m, 1 H), 3.95-3.89 (m, 3 H), 3.89-3.74 (m, 2 H)
232		(S)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-kloro-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	484.2	0.66	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.56-7.45 (m, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 7.18-7.10 (m, 2 H), 6.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.18 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.90-3.81 (m, 2 H).

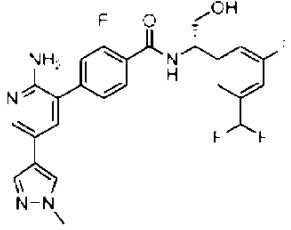
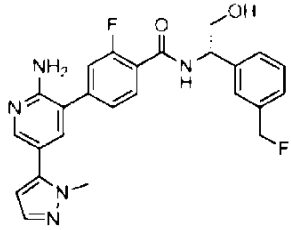
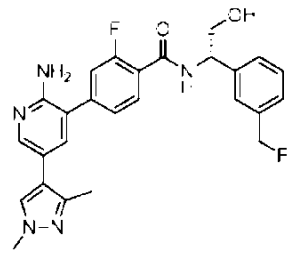
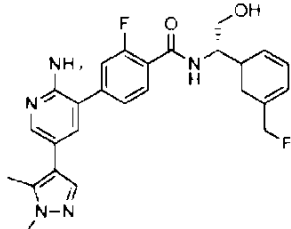
233		(S)-N-(2-amino-1-(3-klorofenil)etil)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-2-florobenzamid	465.2	0.55	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.10-7.98 (m, 1H), 7.90-7.75 (m, 2H), 7.50-7.25 (m, 7H), 6.45-6.32 (m, 1H), 5.46-5.30 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48-3.28 (m, 2H)
234		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-florofenil)-2-hidroksietil)benzamid	450.3	0.49	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.87 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.43-7.32 (m, 3 H), 7.32-7.23 (m, 1 H), 7.19-7.12 (m, 2 H), 7.08 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 6.92 (dt, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.15-5.09 (m, 1 H), 3.83- 3.71 (m, 5 H)
235		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	466.4	0.55	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.97 (s, 1 H), 8.66 (br. s., 1 H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.88 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.50-7.40 (m, 3 H), 7.40-7.25 (m, 3 H), 5.20 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.95-3.81 (m, 5 H)
236		4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-((6-kloropiridin-2-il)metil)-2-florobenzamid	437.2	0.62	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.21 -8.12 (m, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.99 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.81 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.54-7.44 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H).
237		4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)benzamid	406.3	0.47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ = 8.15 (q, J = 2.2 Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.94- 7.87 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.53-7.42 (m, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H)

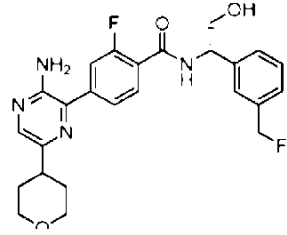
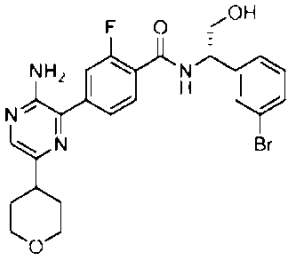
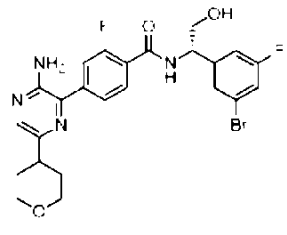
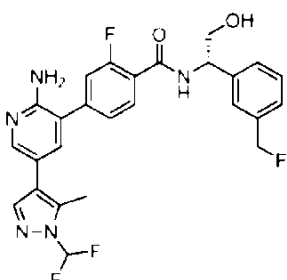
238		4-(2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(tiyazol-2-ilmetil)benzamid	409.2	0.49	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ = 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.98 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.52-7.43 (m, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H)
239		4-(2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(tiyofen-3-ilmetil)benzamid	408.2	0.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.94-7.84 (m, 2 H), 7.48-7.37 (m, 3 H), 7.31 (br. s, 1 H), 7.13 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H)
240		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	482.2	0.6	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.16 (q, J = 2.1 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 - 7.44(m,2H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 -3.82 (m, 2H)
241		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-kloro-4-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	484.1	0.67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.16 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 7.0 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.92- 3.80 (m, 2H)
242		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	496.2	0.60	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 0.5H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 0.5H), 7.30 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

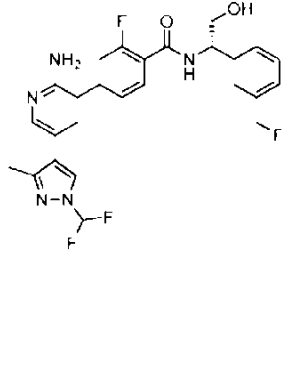
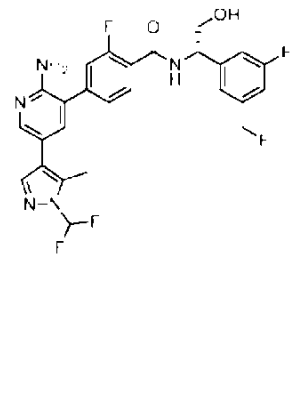
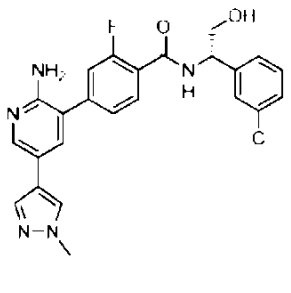
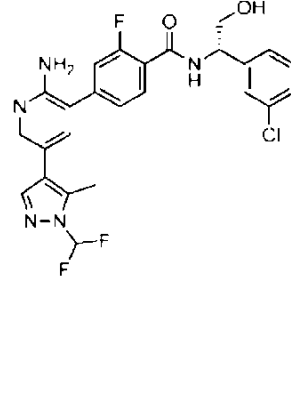
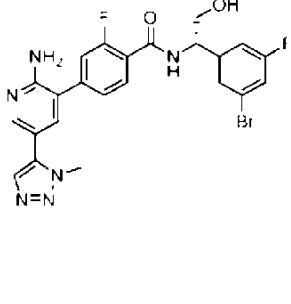
243		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	496.2	0.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 3H), 2.36 (s, 3H)
244		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-sikloheksil-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	438.6	0.65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.15 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 1.94-1.74 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.38-1.08 (m, 5H)
245		4-(2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(3-(diflorometil)benzil)-2-florobenzamid	452.1	0.67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.19 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 7.38-7.51 (m, 4H), 6.59-6.92 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)
246		4-(2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(3-bromobenzil)-2-florobenzamid	480/482	0.72	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.92 (d, J = 3.52 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.43 Hz, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 1H), 4.60 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)
247			447.1	0.67	N/A

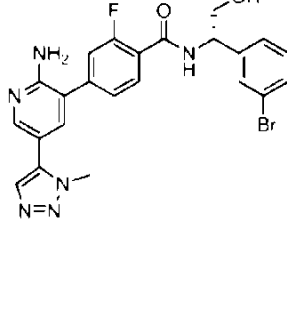
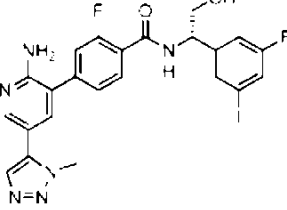
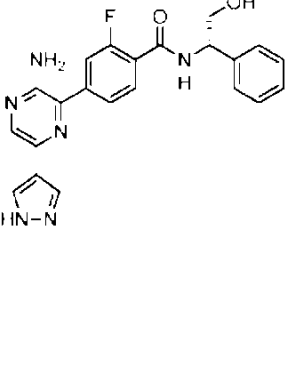
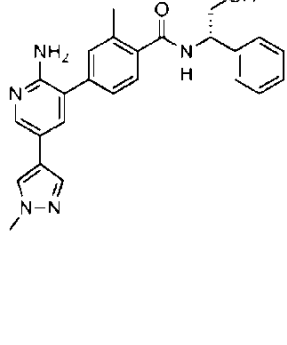
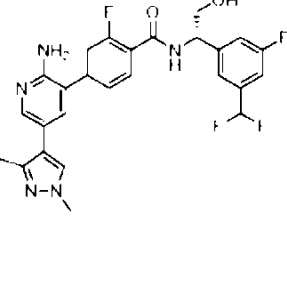
248		(S)-N-(2-amino-1-(3-klorofenil)etil)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-florobenzamid	478.9 5	0.58	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d 7.93-7.77 (m, 3H), 7.60-7.43 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 5H), 5.47-5.33 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 3H), 3.47-3.30 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 3H)
249		(S)-4-(3-amino-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-fenilet)benzamid	461.1	0.63	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d 8.01 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 0.32 (s, 3 H)
250		(S)-N-(2-amino-1-(3-klorofenil)etil)-4-(2-amino-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-florobenzamid	493.3	0.56	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.91-7.80 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 6H), 5.45-5.30 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.46-3.30 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)
251		(S)-4-(3-amino-6-siklopropilpirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-fenilet)benzamid	393.1	0.71	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.80 -7.71 (m, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.36-7.15 (m, 5 H), 5.11 (m, 1 H), 3.76 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 0.82 (m, 4 H)
252		(S)-N-(2-amino-1-fenilet)4-(3-amino-6-siklopropilpirazin-2-il)-2-florobenzamid	392.2	0.63	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.82-7.75 (m, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.43-7.26 (m, 5 H), 5.39 (m, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 0.81 (m, 4 H)

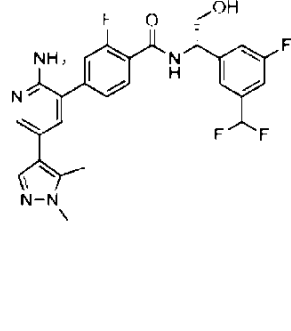
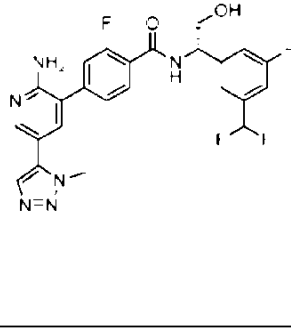
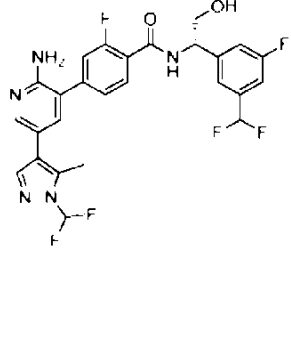
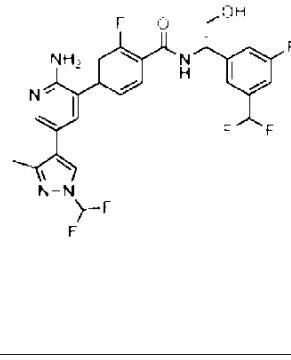
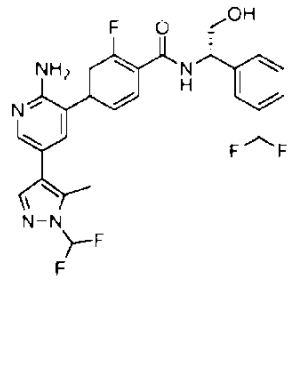


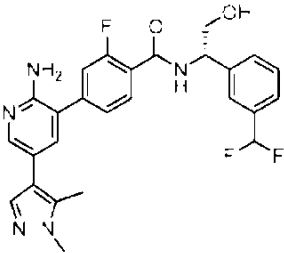
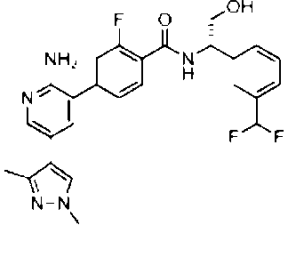
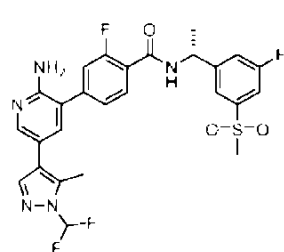
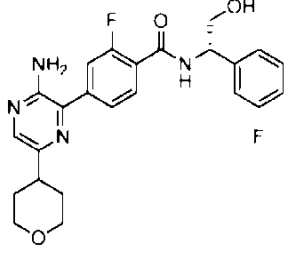
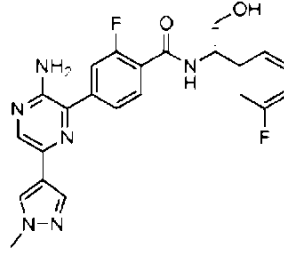
253		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-(diflorometil)-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	500.1	0.65	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.06 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88-6.49 (t, J=56 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.17 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (m, 2H)
254		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	464.2	0.56	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.77-8.61 (m, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.95-7.83 (m, 1H), 7.57-7.35 (m, 6H), 7.35-7.26 (m, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.28-5.19 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H)
255		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	478.3	0.58	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.69 (m, 1H), 8.02 (m, 7H), 7.97 (m, 7H), 7.56-7.38 (m, 6H), 7.33 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
256		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	478.2	0.58	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.60 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43-7.27 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

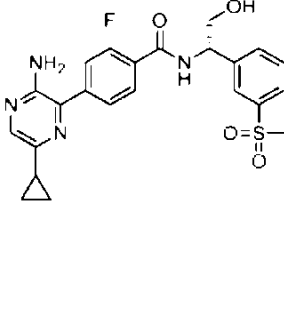
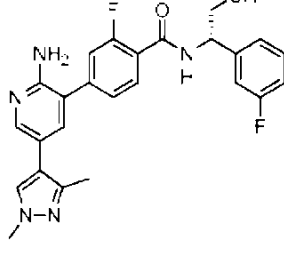
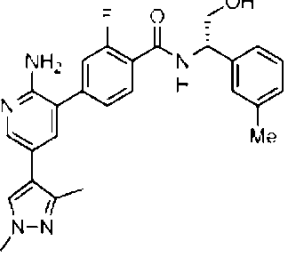
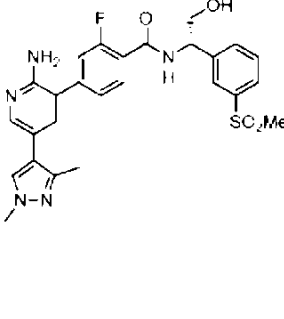
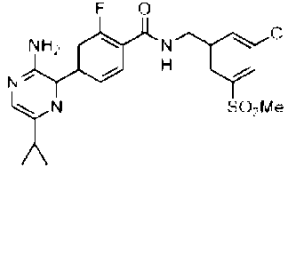
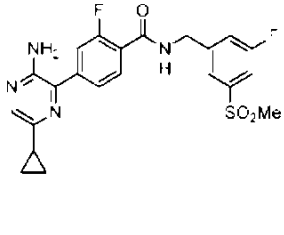
257		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-2-floro-N-(1-(3-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	469.2	0.63	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.69 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.56-7.38 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.97- 1.78 (m, 4H)
258		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(1-(3-bromofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	515.2 /517.1	0.71	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 7.86 (m, 2H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.56-7.38 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.97- 1.78 (m, 4H)
259		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	533.2 /535.1	0.74	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 7.86 (m, 2H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.56- 7.38 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.97- 1.79 (m, 4H)
260		(S)-4-(2-amino-5-(1-(diflorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-yl)piridin-3-yl)-2-floro-N-(1-(3-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	514.3	0.63	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 7.93 (m, 1H), 7.87-111 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (t, J = 60 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 5.28 (d, J = 48 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)

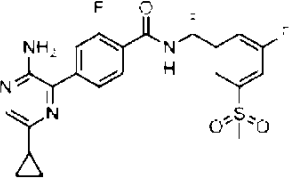
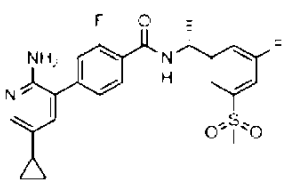
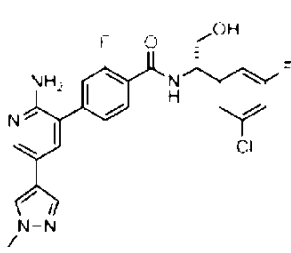
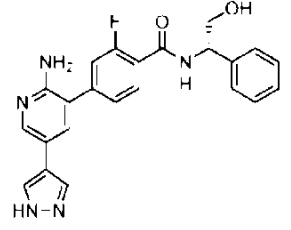
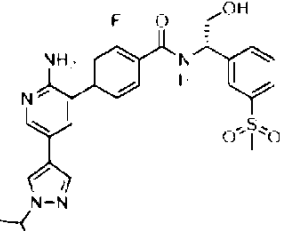
261		(S)-4-(2-amino-5-(1-(diflorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	514.2	0.63	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.2 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.4-7.28 (m, 5H), 7.32 (t, J = 60, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.28 (d, J = 48 Hz, 2H), 5.15 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)
262		(S)-4-(2-amino-5-(1-(diflorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	532.3	0.66	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.93 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (t, J = 56 Hz, m), 7.38 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.9 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.3 (d, J = 48 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)
263		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	466.1	0.64	1H NMR (500 MHz, METANOL- d4) S 8.19 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.86 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.67 (d, J = 2.35 Hz, 1H) 7.49-7.39 (m, 3 H) 7.39-7.25 (m, 3 H) 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.02- 3.78 (m, 5 H).
264		(S)-4-(2-amino-5-(1-(diflorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	516.1	0.72	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.2 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48-7.20 (m, 7H), 5.32 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.54 (s, 3H)
265		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	529/531	0.64	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 3H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 6.1, 8.0 Hz, 2H)

266		(S)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H-1,2,3-triazol-5- il)piridin-3-il)-N-(1-(3-bromofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	511/5 13	0.61	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.19 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.36 (m, 4H), 7.36-7.21 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 2H)
267		(S)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	577.1	0.67	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 3H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 6.1, 8.0 Hz, 2H).
268		(S)-4-(3-amino-6-(1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletil)benzamid	419.2	0.585	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.64 (br. s., 1 H) 8.35-8.27 (m, 1 H) 8.09(s, 2 H) 7.92-7.82 (m, 1 H) 7.78-7.61 (m, 2 H) 7.50-7.21 (m, 5 H) 5.29-5.14 (m, 1 H) 3.92-3.76 (m, 2 H)
269		(S)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroksi-1-feniletil)-2-metilbenzamid	428.2	0.57	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.23-7.96 (m, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.51-7.01 (m, 7 H), 5.23 (dd, J = 7.83, 5.09 Hz, 1 H), 4.07-3.53 (m, 5 H), 2.44 (s, 3 H)
270		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-(diflorometil)-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	514.1	0.65	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.06-7.78 (m, 4H), 7.53-7.42 (m, 3H), (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97-6.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), (s, 3H)

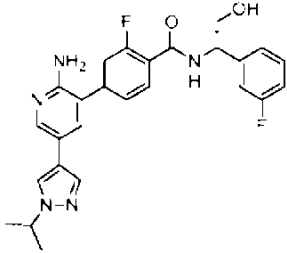
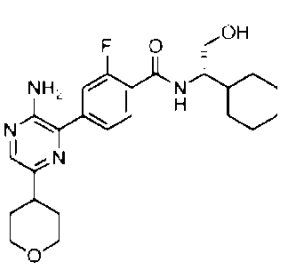
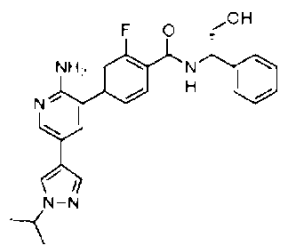
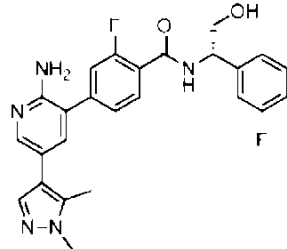
271		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-(diflorometil)-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	514.2	0.66	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.03- 7.85 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99-6.56 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)
272		(S)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H- 1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-(diflorometil)-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	501.1	0.61	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95-7.82 (m, 3H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.97 - 3.80 (m, 2H)
273		(S)-4-(2-amino-5-(1-(diflorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-(diflorometil)-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	550.1	0.73	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.94 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.65-7.25 (t, J = 60 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89-6.49 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.21-5.08 (m, 1H), 3.89-3.70 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)
274		(S)-4-(2-amino-5-(1-(diflorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-(diflorometil)-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	550.1	0.73	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98-7.81 (m, 2H), 7.61-7.45 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.97-6.60 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.01-3.77 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)
275		(S)-4-(2-amino-5-(1-(diflorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-(diflorometil)fenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	532.2	0.7	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.86- 8.73 (m, 1H), 8.10-7.98 (m, 2H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.55-7.41 (m, 5H), 6.98-6.61 (m, 1H), 5.36-5.22 (m, 1H), 4.01-3.77 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 3H)

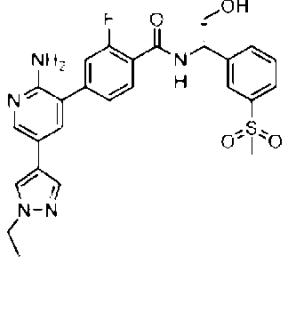
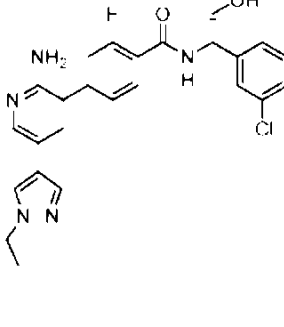
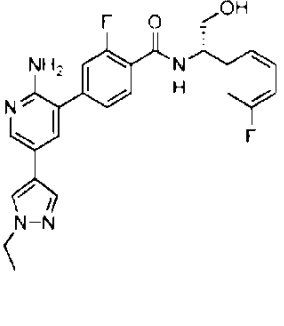
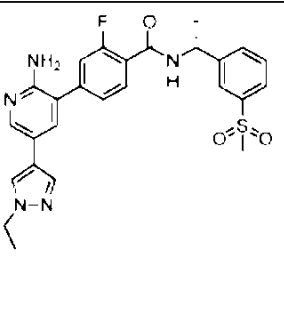
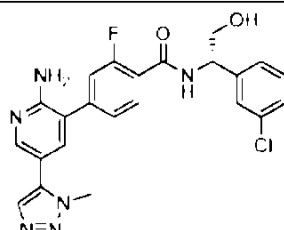
276		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-(diflorometil)fenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	496.2	0.63	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.85-8.74 (m, 1H), 8.06-7.87 (m, 3H), 7.73-7.57 (m, 3H), 7.55-7.42 (m, 4H), 6.98-6.62 (m, 1H), 5.39-5.22 (m, 1H), 4.00-3.81 (m, 5H), 2.48-2.36 (m, 3H)
277		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-(diflorometil)fenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	496.1	0.63	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.81 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.10-7.97 (m, 2H), 7.97-7.83 (m, 2H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.56-7.43 (m, 3H), 6.98-6.63 (m, 1H), 5.37-5.23 (m, 1H), 3.99-3.80 (m, 5H), 2.44-2.33 (m, 3H)
278		(R)-4-(2-amino-5-(1-(diflorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(metilsulfonyl)fenil)etil)benzamid	562.1	0.7	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 9.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.11-7.94 (m, 2H), 7.93-7.77 (m, 3H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 5.36 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.65-2.51 (m, 3H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H)
279		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(1-(3-florofenil)-2-hidroksietil)benzamid	455.2	0.6	1H-NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.85 -7.70 (m,2H), 7.66-7.50 (m, 2 H), 7.34-7.22 (m, 1 H), 7.19-7.12 (m, 1 H), 7.12-7.04 (m, 1 H), 6.98 -6.83 (m, 1 H), 5.18-5.04 (m, 1 H), 4.03-3.87 (m, 2 H), 3.83-3.67 (m, 2 H), 3.54-3.40 (m, 2 H), 2.92 -2.78 (m, 1 H), 1.89-1.66 (m, 4 H)
280		(S)-4-(3-amino-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(1-(3-florofenil)-2-hidroksietil)benzamid	451.1	0.66	N/A

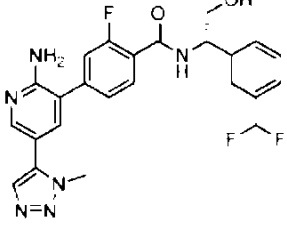
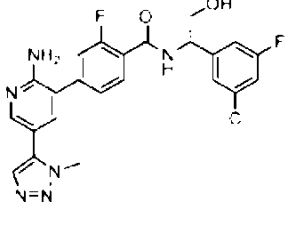
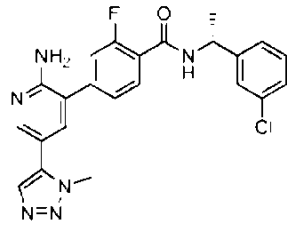
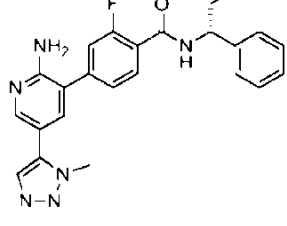
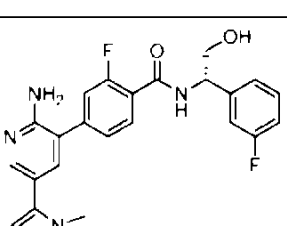
281		(S)-4-(3-amino-6-siklopropilpirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(3-(metilsulfonyl)fenil)etil)benzamid	471.2	0.63	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 8.05 (m, 1 H), 7.91-7.87 (m, 2 H), 7.87 -7.78 (m, 2 H), 7.68-7.64 (m, 2 H), 7.64-7.57 (m, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 0.93 (m, 2 H).
282		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-florofenil)-2-hidroksietil)benzamid	464.1	0.60	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 8.60 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 3.84-3.69 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)
283		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(m-tolil)etil)benzamid	460.1	0.63	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 8.52 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.22-7.08 (m, 3 H), 7.01 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 3.82- 3.68 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H).
284		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(3-(metilsulfonyl)fenil)etil) benzamid	524.3	0.51	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 8.74 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.81 (m, 2 H), 7.76 (m, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 5.21 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).
285		4-(3-amino-6-siklopropilpirazin-2-il)-N-(3-kloro-5-(metilsulfonyl)benzil)-2-florobenzamid	475.0	0.78	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.93 -7.84 (m, 3 H), 7.87 (m, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 4.09 (m, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 0.92 (s, 4 H).
286		4-(3-amino-6-siklopropilpirazin-2-il)-2-floro-N-(3-floro-5-(metilsulfonyl)benzil) benzamid	459.2	0.75	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.91-7.84 (m, 2 H), 7.83 (m, 1 H), 7.70-7.57 (m, 3 H), 7.51 (m, 1 H), 4.71 (m, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 2.04 (m, 1 H), 0.91 (s, 4 H)

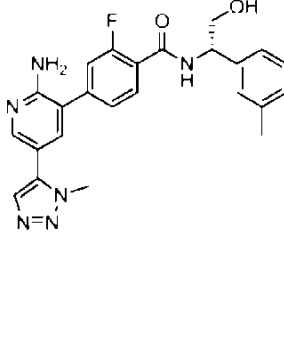
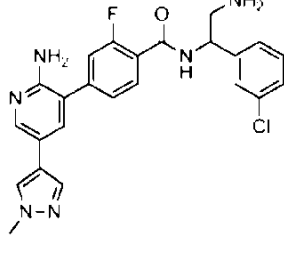
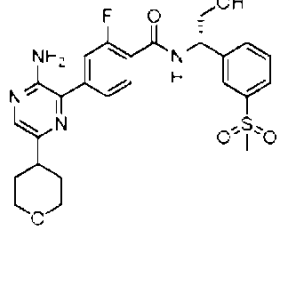
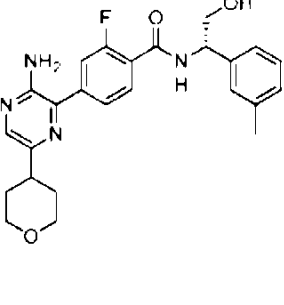
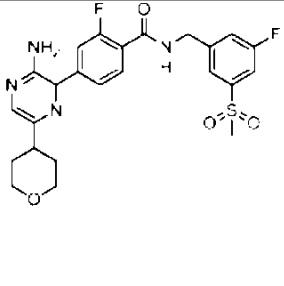
287		(R)-4-(3-amino-6-siklopropilpirazin-2-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(metilsulfonyl)fenil)etil) benzamid	473.3	0.775	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.90- 7.82 (m, 2 H) 7.80-7.72 (m, 1 H) 7.68-7.51 (m, 4 H) 5.32 (q, J = 7.04 Hz, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 2.13-1.99 (m, 1 H) 1.61 (d, J = 7.04 Hz, 3 H) 1.00- 0.87 (m, 4 H)
288		(R)-4-(2-amino-5-siklopropilpiridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(metilsulfonyl)fenil)etil) benzamid	472.3	0.682	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.97 (d, J = 6.26 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.80 (t, J = 7.63 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 11.93, 2.15 Hz, 2 H) 7.63 (dt, J = 7.83, 1.76 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 9.39 Hz, 1 H), 7.45-7.35 (m, 2 H), 5.40-5.25 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.03-1.88 (m, 1 H), 1.61 (d, J = 7.04 Hz, 3 H), 1.07-0.97 (m, 2 H), 0.80-0.69 (m, 2 H)
289		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-kloro-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	484.2	0.68	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 8.16 (m, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.88 (m 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 5.12 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.87 (m, 2 H).
290		(S)-4-(2-amino-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletil)benzamid	418.2	0.53	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.24-8.15 (m, 2 H) 8.06 (s, 2 H) 7.91 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.54-7.22 (m, 7 H) 5.22 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 3.96-3.77 (m, 2 H)
291		(S)-4-(2-amino-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(3-(metilsulfonyl)fenil)etil) benzamid	538.3	0.601	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.17 (s, 3 H) 8.04 (s, 1 H) 7.96-7.86 (m, 3 H) 7.80 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.70-7.61 (m, 1 H) 7.54-7.42 (m, 2 H) 5.31 (t, J = 5.67Hz, 1 H) 4.56 (dt, J = 13.30, 6.65 Hz, 1 H) 4.08-3.74 (m, 2 H) 3.12 (s, 4 H) 1.52 (d, J = 6.65 Hz, 6 H)

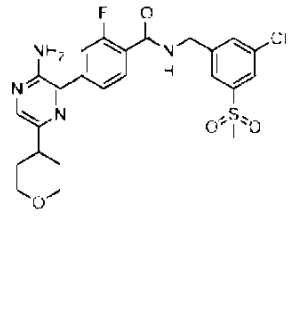
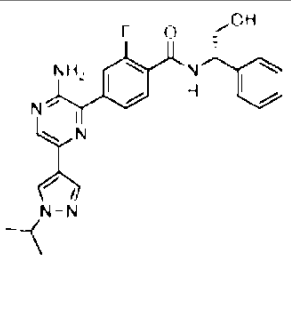
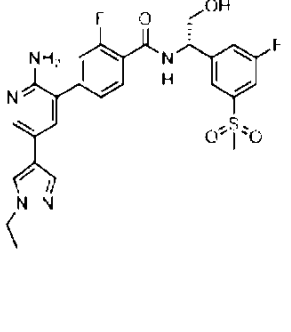
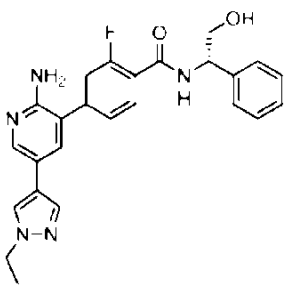
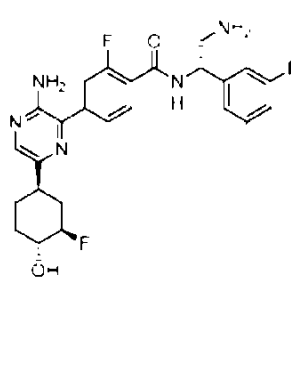


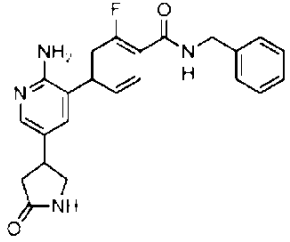
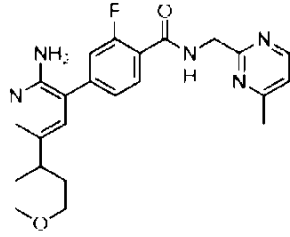
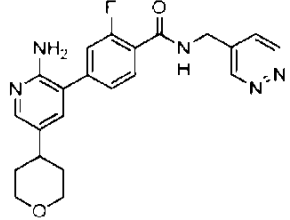
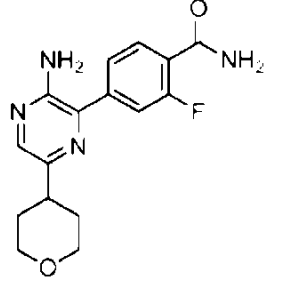
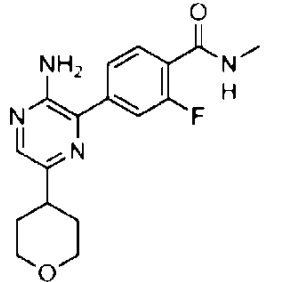
292		(S)-4-(2-amino-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-florofenil)-2-hidroksietil)benzamid	478.2	0.698	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 8.08 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 7.87-7.72 (m, 2 H) 7.42-7.35 (m, 2 H) 7.33-7.23 (m, 1 H) 7.16 (d, J = 7.43 Hz, 1 H) 7.09 (d, J = 10.17 Hz, 1 H) 6.93 (t, J = 8.41 Hz, 1 H) 4.46 (quin, J = 6.65 Hz, 1 H) 5.13 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.92-3.58 (m, 2 H) 1.42 (d, J = 6.65 Hz, 6 H)
293		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-N-(1-sikloheksil-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	444.1	0.74	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.88-7.82 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.72 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.58 (dt, J = 2.5, 11.4 Hz, 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 9H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.38-1.09 (m, 5H)
294		(S)-4-(2-amino-5-(1-izopropil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-fenilet)benzamid	466.2	0.655	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 8.65-8.47 (m, 1 H) 8.13-8.02 (m, 3 H) 7.89-7.71 (m, 2 H) 7.47-7.10 (m, 7H) 5.23-5.05 (m, 1 H) 4.47 (spt, J = 6.65 Hz, 1 H) 3.92-3.68 (m, 2 H) 1.43 (d, J = 6.65 Hz, 6 H)
295		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-florofenil)-2-hidroksietil)benzamid	464.1	0.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 8.00 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.96-7.86 (m, 2 H) 7.65 (s, 1 H) 7.53-7.43 (m, 2 H) 7.42-7.33 (m, 1 H) 7.25 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.17 (d, J = 10.17 Hz, 1 H) 7.02 (td, J = 8.41, 1.96 Hz, 1 H) 5.22 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.84 (s, 5 H) 2.40 (s, 3 H)

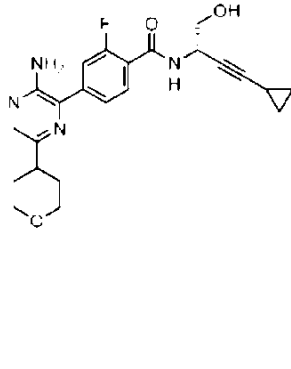
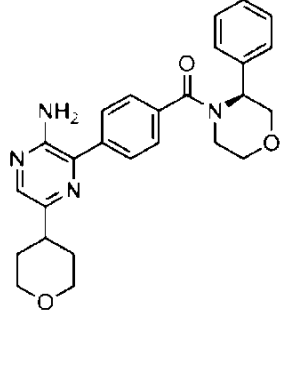
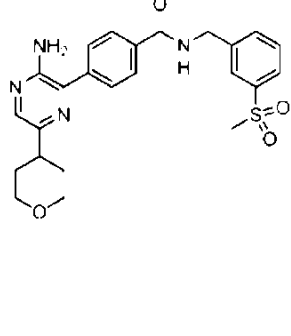
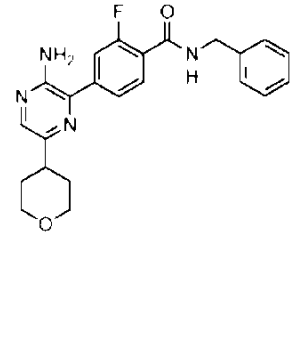
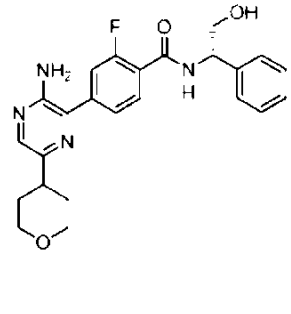
296		(S)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(3-(metilsulfonyl)fenil)etil)benzamid	524.3	0.55	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.20-8.15 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.96-7.87 (m, 3 H) 7.80 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.70-7.60 (m, 1 H) 7.54-7.42 (m, 2 H) 5.31 (t, J = 5.48 Hz, 1 H) 4.22 (q, J = 7.30 Hz, 2 H) 4.05-3.77 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 1.48 (t, J = 7.24 Hz, 3 H)
297		(S)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	480.3 /482.3	0.687	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.08 (s, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 7.89-7.76 (m, 2 H) 7.47-7.33 (m, 3 H) 7.31-7.13 (m, 3 H) 5.11 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.14 (q, J = 7.30 Hz, 2 H) 3.93-3.58 (m, 2 H) 1.40 (t, J = 7.43 Hz, 3 H)
298		(S)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-florofenil)-2-hidroksietil)benzamid	464.3	0.64	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.19-8.14 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 7.95-7.87 (m, 2 H) 7.52-7.44 (m, 2 H) 7.38 (td, J = 7.83, 5.87 Hz, 1 H) 7.25 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.18 (d, J = 10.17 Hz, 1 H) 7.02 (td, J = 8.41, 1.96 Hz, 1 H) 5.22 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.22 (q, J = 7.43 Hz, 2 H) 4.01-3.67 (m, 2 H) 1.48 (t, J = 7.43 Hz, 3 H)
299		(R)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-(metilsulfonyl)fenil)etil)benzamid	508.3	0.624	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.06 (s, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.83-7.65 (m, 4 H) 7.60-7.50 (m, 1 H) 7.42-7.32 (m, 2 H) 5.26 (q, J = 6.52 Hz, 1 H) 4.12 (q, J = 7.04 Hz, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 1.59-1.47 (m, 3 H) 1.43-1.32 (m, 3 H)
300		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	467.2	0.61	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.2 (m, 1 H), 7.95-7.81 (m, 3 H), 7.48 (m, 3 H), 7.35-7.25 (m, 3 H), 5.19 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.86 (m, 2 H)

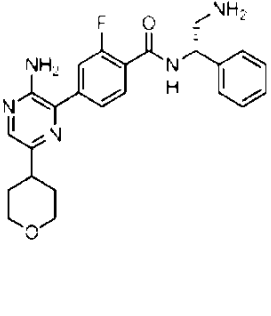
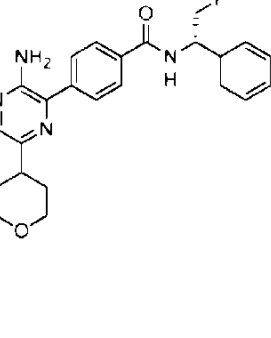
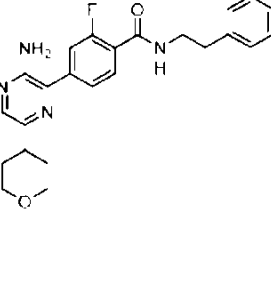
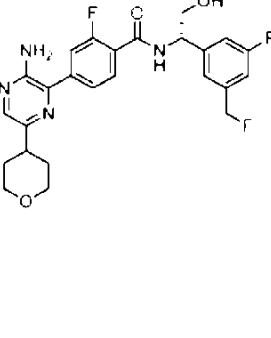
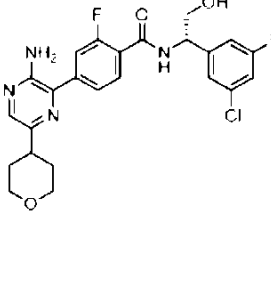
301		4-((1R,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-(diflorometil)-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	483.2	0.58	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.85-8.72 (m, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.71-7.57 (m, 2H), 7.57-7.43 (m, 4H), 6.97-6.62 (m, 1H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 3H), 4.01 - 3.82 (m, 2H)
302		(1-metil-1 H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)-N-(1-(3-kloro-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	485.2	0.62	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.72 (m, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 7.80 (m, 3 H), 7.48 (m, 2 H), 7.3 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 5.19 (m, 1 H), 7.41 (s, 3 H), 3.87 (m, 2 H).
303		(R)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H-1,2,3-triazol-5- il)piridin-3-il)-N-(1-(3-klorofenil)etil)-2-florobenzamid	451.2	0.71	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.7 (m, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 7.79 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.29-7.12 (m, 3 H), 5.15 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 1.47 (m, 3 H).
304		(S)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-fenilet)benzamid	433.3	1.642	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.62 (m, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.89 (m, 3 H), 7.5-7.39 (m 4 H), 7.39-7.22 (m, 2 H), 5.23 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.87 (m, 2 H)
305		(S)-4-(2-amino-5-(1 -metil-1 H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-florofenil)-2-hidroksietil)benzamid	451.1	0.45	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.67 (m, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.87 (m, 3 H), 7.45 (m, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.30-7.20 (m, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 5.22 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.86 (m, 2 H)

306		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1 H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(m-tolil)etil)benzamid	447.1	0.58	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.58 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 7.85 (m, 3 H), 7.46 (m, 2 H), 7.24 (m, 3 H), 7.21 (m, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.84 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H)
307		N-(2-amino-1-(3-klorofenil)etil)-4-(2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-florobenzamid	465.2	0.63	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 8.07 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.35 (m, 5 H), 5.4 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.38 (m, 2 H)
308		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(3-(metilsulfonyl)fenil)etil) benzamid	515.3	0.575	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.05 (s, 1 H) 7.94-7.76 (m, 4 H) 7.73-7.58 (m, 3 H) 5.35-5.25 (m, 1 H) 4.05 (dd, J = 11.54, 2.15 Hz, 2 H) 3.84 (m, 2 H) 3.64-3.49 (m, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.01-2.88 (m, 1 H) 1.75 (m, 4 H) 1.15 (d, J = 5.87 Hz, 1 H)
309		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(m-tolil)etil) benzamid	451.1	0.695	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.83-7.68 (m, 2 H) 7.63-7.42 (m, 2 H) 7.20-7.07 (m, 3 H) 7.00 (d, J = 7.04 Hz, 1 H) 5.08 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 4.07-3.88 (m, 2 H) 3.83-3.64 (m, 2 H) 3.48 (td, J = 11.44, 2.54 Hz, 2 H) 2.96-2.74 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 1.89-1.63 (m, 4 H)
310		4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(3-floro-5-(metilsulfonyl)benzil) benzamid	503.2	0.682	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.98-7.80 (m, 3 H) 7.71 (dd, J = 8.02, 1.37 Hz, 1 H) 7.67-7.59 (m, 2 H) 7.51 (d, J = 9.00 Hz, 1 H) 4.71 (s, 2 H) 4.10-3.99 (m, 2 H) 3.57 (td, J = 11.44, 2.54 Hz, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.01-2.87 (m, 1 H) 1.98-1.74 (m, 5 H)

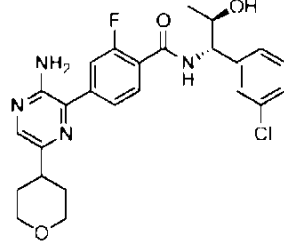
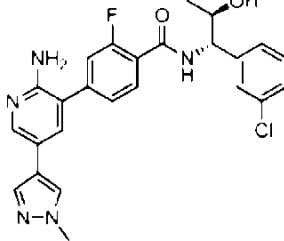
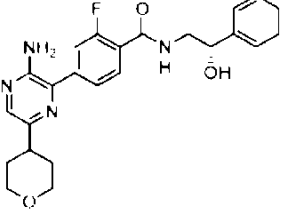
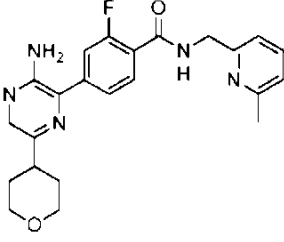
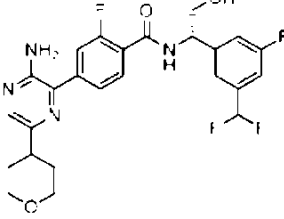
311		4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-N-(3-kloro-5-(metilsulfonyl)benzil)-2-florobenzamid	519.3	0.736	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 7.95-7.84(m, 4 H) 7.79-7.57(m, 3 H) 4.70 (s, 2 H) 4.09-3.98 (m, 2 H) 3.57 (td, J = 11.64, 2.54 Hz, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.00-2.87 (m, 1 H) 1.97-1.76 (m, 4 H)
312		(S)-4-(3-amino-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-fenilet)benzamid	461.3	0.75	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.17 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.83-7.75 (m, 1 H) 7.67-7.54 (m, 2 H) 7.38-7.31 (m, 2 H) 7.27 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.22-7.14(m, 1 H) 5.13 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 4.47 (spt, J = 6.72 Hz, 1 H) 3.85-3.69 (m, 2 H) 1.43 (d, J = 6.65 Hz, 6 H)
313		(R)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(metilsulfonyl)fenil)etil) benzamid	526.3	0.653	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.99 (d, J = 6.26 Hz, 1 H), 8.16 (s, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 7.94-7.78 (m, 3 H) 7.63 (dt, J = 7.83, 1.76 Hz, 1 H) 7.56 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.51-7.42 (m, 2 H) 5.40-5.26 (m, 1 H) 4.22 (q, J = 7.17 Hz, 2 H) 3.16 (s, 3 H) 1.62 (d, J = 7.04 Hz, 3 H) 1.52-1.41 (m, 3 H)
314		(S)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-fenilet)benzamid	446.3	0.616	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ ppm 8.10-8.05 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 7.87-7.73 (m, 2 H) 7.44-7.10 (m, 7H) 5.30-4.94 (m, 1 H) 4.13 (q, J = 7.17 Hz, 2 H) 3.89-3.54 (m, 2 H) 1.39 (t, J = 7.24 Hz, 3 H)
315		N-((S)-2-amino-1-(3-floro-5-iodofenil)etil)-4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	612.1	0.66	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) $\delta$ ppm 7.81 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.65-7.46 (m, 3H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.44-4.09 (m, 1H), 3.67-3.45 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.75 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.28-2.08 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 2H), 1.56 (dq, J = 3.3, 13.0 Hz, 1H), 1.46-1.29 (m, 1H)

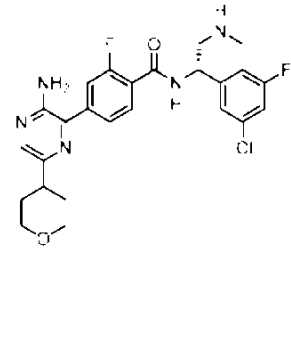
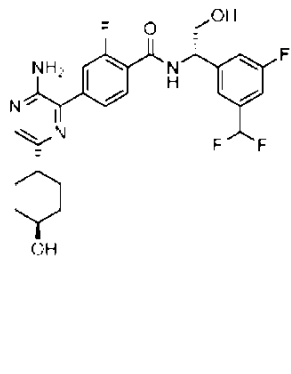
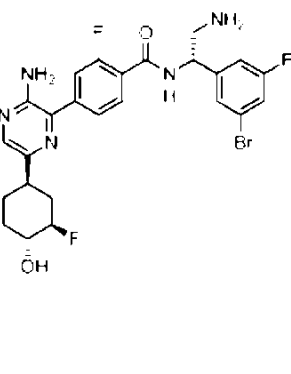
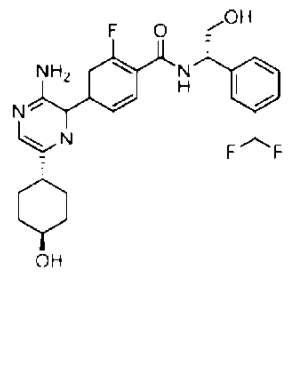
316		4-(2-amino-5-(5-oksopirolidin-3-il)piridin-3-il)-N-benzil-2-florobenzamid	405.2	0.54	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.97 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.93-7.83 (m, 2 H), 7.49-7.31 (m, 6 H), 7.30-7.22 (m, 1 H), 4.64-4.57 (m, 2 H), 3.82- 3.68 (m, 2 H), 3.46-3.38 (m, 1 H), 2.76-2.65 (m, 1 H), 2.56-2.44 (m, 1 H)
317		4-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-((4-metilpirimidin-2-il)metil)benzamid	422.3	0.51	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.78-4.82 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 2H), 3.55 (td, J = 11.4, 2.5 Hz, 2H), 2.81 -2.95 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.69-1.89 (m, 4H)
318		4-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(piridazin-4-ilmetil)benzamid	408.2	0.42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) S 9.26-9.11 (m, 2 H), 9.08-8.98 (m, 1 H), 7.96-7.76 (m, 3 H), 7.69- 7.44 (m, 3 H), 7.40 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1 H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.02- 3.77 (m, 3H), 3.37 (dt, J = 2.7, 11.3 Hz, 2 H), 2.77 (s, 1 H), 1.78- 1.54 (m, 4H)
319		4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	317.2	0.45	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 3H), 3.57 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 3H), 2.89-3.01 (m, 1H), 1.77-1.97 (m, 6H)
320		4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-metilbenzamid	331.2	0.49	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.83-7.91 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 2H), 3.57 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 2H), 2.88 - 3.01 (m, 4H), 1.74- 1.96 (m, 4H)

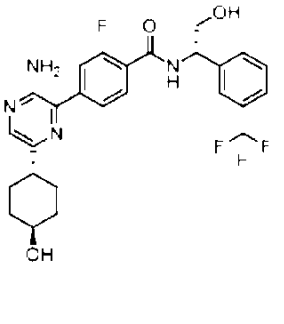
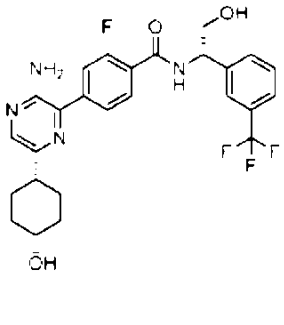
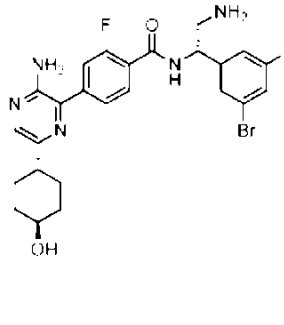
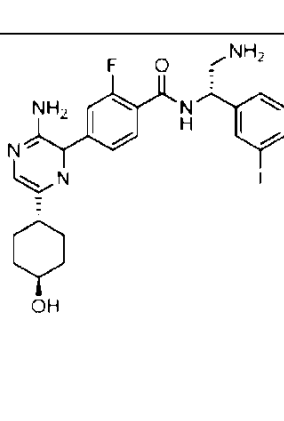
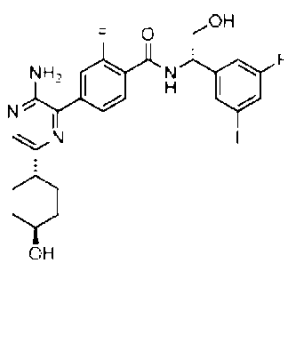
321		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(4-siklopropil-1-hidroksibut-3-il-2-il)-2-florobenzamid	425.1	0.64	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 5 ppm 0.47-0.55 (m, 2 H) 0.64-0.73 (m, 2 H) 1.21-1.30 (m, 1 H) 1.62-1.73 (m, 4 H) 2.72-2.86 (m, 1 H) 3.30-3.41 (m, 2 H) 3.45 (d, J = 6.26 Hz, 3 H) 3.87 (d, J = 10.96 Hz, 2 H) 4.66 (q, J = 6.65 Hz, 1 H) 7.52 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 7.55- 7.59 (m, 1 H) 7.61-7.68 (m, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.35-8.42 (m, 1 H)</p>
322		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)fenil(3-fenilmorfolino)metanon	445.3	0.7	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) Δ 7.77-7.88 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (br. s., 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28- 7.36 (m, 1H), 4.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.95- 4.11 (m, 3H), 3.88 (br. s., 1H), 3.68 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 11.4, 2.5 Hz, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 2.85-3.01 (m, 1H), 1.73-1.99 (m, 4H)</p>
323		4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(3-(metilsulfonyl)benzil) benzamid	467.3	0.58	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) Δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83-7.91 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.57 (td, J = 11.3, 2.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.90- 3.03 (m, 1H), 1.78-1.99 (m, 4H)</p>
324		4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-benzil-2-florobenzamid	407.2	0.73	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.86 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.76- 7.51 (m, 2 H), 7.32 (m, 4 H), 7.23 (m, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.26 (m, 1H), 2.78 (m, 1 H), 1.71 (m, 4 H)</p>
325		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-feniletil) benzamid	473.2	0.61	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.86 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.78- 7.51 (m, 5 H), 6.12 (s, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 1.73 (m, 4 H)</p>

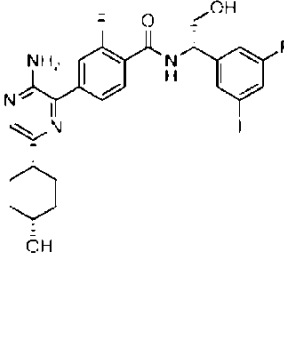
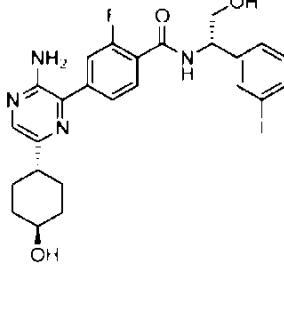
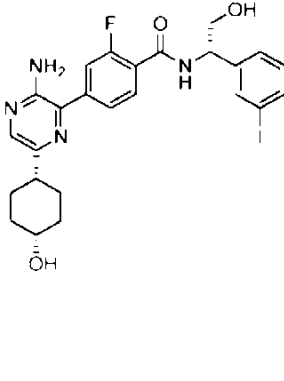
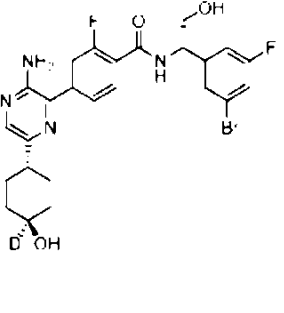
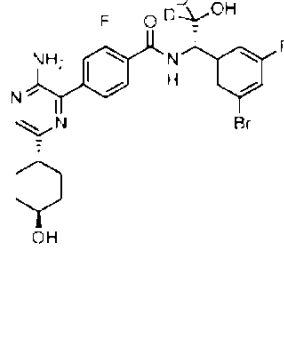
326		(S)-N-(2-amino-1-phenylethyl)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pirazin-2-yl)-2-florobenzamid	436.3	0.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.90 (s, 1 H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1 H), 7.49-7.36 (m, 4 H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.20 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J = 2.9, 11.2 Hz, 2 H), 3.58 (dt, J = 2.3, 11.7 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.94 (s, 1 H), 2.00- 1.77 (m, 4 H).
327		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(2-floro-1-phenylethyl)benzamid	421.1	0.72	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 9.8 Hz, 3 H), 7.40-7.32 (m, 2 H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.26-7.18 (m, 1 H), 5.41 (dd, J = 7.4, 15.7 Hz, 1 H), 4.71-4.66 (m, 1 H), 4.62-4.53 (m, 1 H), 4.00-3.89 (m, 2 H), 3.48 (dt, J = 2.7, 11.5 Hz, 2 H), 2.92- 2.74 (m, 1 H), 1.88-1.68 (m, 4 H).
328		4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pirazin-2-yl)-2-floro-N-fenetil benzamid	421.2	0.77	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.35 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.70-7.51 (m, 3 H), 7.35 - 7.12 (m, 4 H), 6.10 (s, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.53- 3.35 (m, 4 H), 2.82 (m, 2 H), 1.72 (m, 4 H)
329		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pirazin-2-yl)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(florometil)fenil)-2-hidroksietil)benzamid	487.2	0.67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.91-7.84 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 2.3, 11.3 Hz, 2H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.58 (dt, J = 2.5, 11.4 Hz, 2H), 3.00 -2.90 (m, 1H),
330		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(1-(3-kloro-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	489.1	0.74	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.09 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.88 (m, 4H)

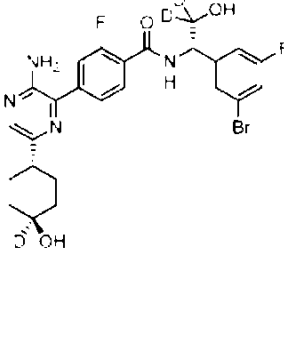
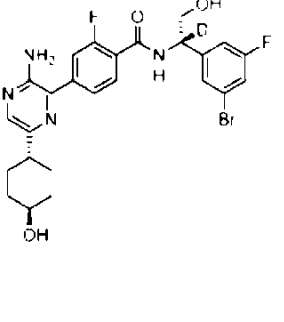
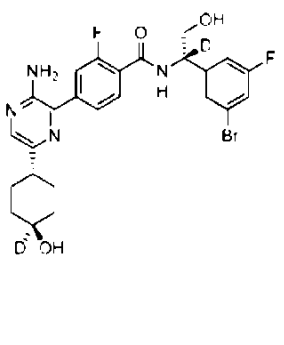
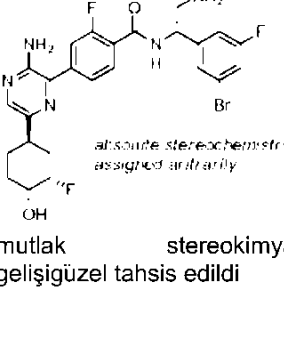
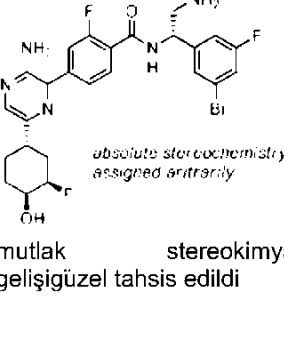


331		4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-((1S,2R)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksipropil)-2-florobenzamid	485.1	0.76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 8.72 (br.s., 1H), 7.94 -7.77 (m, 2H), 7.74-7.59 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.42-7.23 (m, 3H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.14 (quin, J = 6.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.6, 11.5 Hz, 2H), 3.66 -3.51 (m, 2H), 2.95 (ddd, J = 3.5, 7.9, 15.4 Hz, 1H), 2.02- 1.75 (m, 4H), 1.30 -1.13 (m, 3H)
332		4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)piridin-3-yl)-N-((1S,2R)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksipropil)-2-florobenzamid	480.1	0.66	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.80 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.39-7.23 (m, 3H), 5.48 (s, 1H), 4.99 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.29-1.11 (m, 3H)
333		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-2-floro-N-(2-hidroksi-2-feniletil)benzamid	437.2	0.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.16(m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.76-7.53 (m, 3 H), 7.48-7.20 (m, 6 H), 6.11 (s, 2H), 5.54 (d, J = 4 Hz, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.58-3.28 (m, 4 H), 2.82 (m, 1 H), 1.71 (m, 4 H)
334		4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-2-floro-N-((6-metilpiridin-2-yl)metil)benzamid	422.2	0.46	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.796 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.70-7.57 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 4.62 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.72 (m, 4 H)
335		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(1-(3-(diflorometil)-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	505.1	0.73	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.95-7.79 (m, 2H), 7.77-7.58 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98-6.58 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.25 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.57 (dt, J = 2.3, 11.5 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 4H)

336		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(1-(3-kloro-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	502.2	0.69	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.98-7.90 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 5.33 (dd, J = 5.2, 9.0 Hz, 1H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.60 (dt, J = 2.2, 11.7 Hz, 2H), 3.14-2.86 (m, 3H), 2.54-2.43 (m, 3H), 1.99-1.79 (m, 4H)
337		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-(diflorometil)-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	519.2	0.67	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.76 (br. s., 1H), 7.92-7.78 (m, 2H), 7.74-7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99-6.59 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.26 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 8H), 3.89 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.64 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.12-1.88 (m, 4H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 2H).
338		N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-florofenil)etil)-4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	564.0 /566.1	0.62	1H NMR (400 MHz, CD3OD) d = 7.96-7.82 (m, 2H), 7.76-7.59 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51-4.24 (m, 1H), 3.74-3.55 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 2H), 2.84 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.27 (td, J = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 2.14-1.96 (m, 1H), 1.96-1.73 (m, 2H), 1.64 (dq, J = 2.9, 13.0 Hz, 1H), 1.56-1.39 (m, 1H)
339		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-(diflorometil)fenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	501.1	0.65	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.84-7.69 (m, 1H), 7.63-7.44 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 1H), 6.91-6.44 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.25-5.10 (m, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.60-3.42 (m, 1H), 2.67-2.43 (m, 1H), 2.03-1.78 (m, 4H), 1.68-1.44 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 2H)

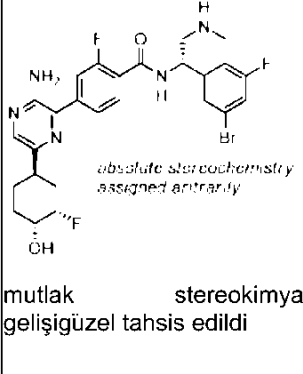
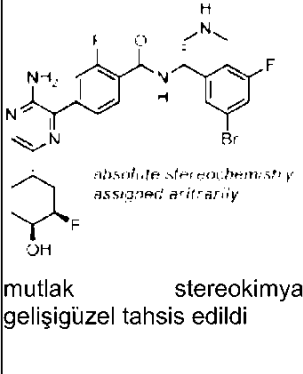
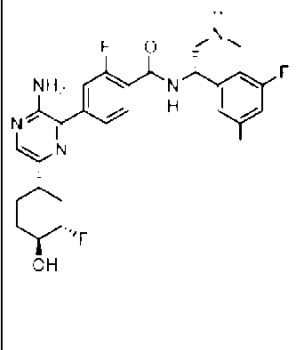
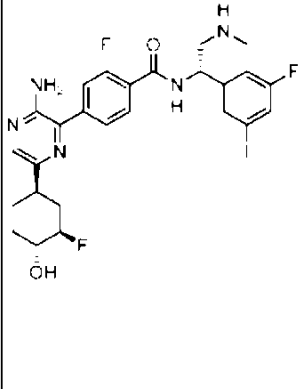
340		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-2-hidroksi-1-(3-(triflorometil)fenil)etil) benzamid	519.2	0.71	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.86 (br. s., 1H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 3H), 5.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.01-3.82 (m, 2H), 3.71-3.55 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.80- 1.60 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H)
341		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-2-hidroksi-1-(3-(triflorometil)fenil)etil) benzamid	519.2	0.74	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.86 (br. s., 1H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.70-7.56 (m, 3H), 5.36-5.24 (m, 1H), 4.04 (br. s., 2H), 3.96-3.81 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.90 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.77- 1.65 (m, 4H)
342		N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-florofenil)etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	546.1 /548. 1	0.66	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.95-7.84 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.5, 12.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (td, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 5.55-5.40 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.06 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 2H)
343		N-((S)-2-amino-1-(3-iodofenil)etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	576.2	0.65	N/A
344		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil) benzamid	595.1	0.73	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.76 (br. s., 1H), 7.92-7.80 (m, 2H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.23-5.11 (m, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.44 (m, 2H).

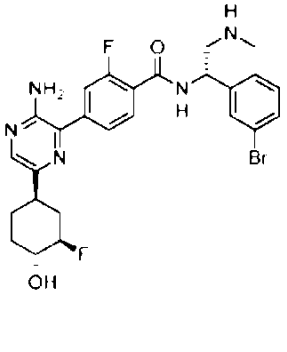
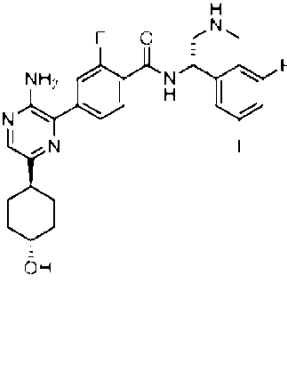
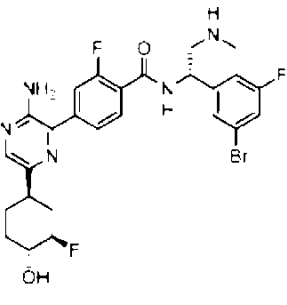
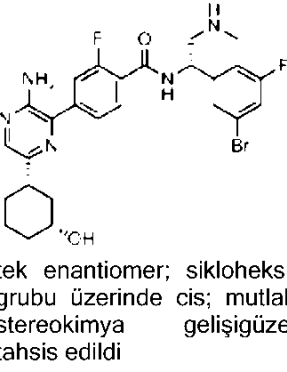
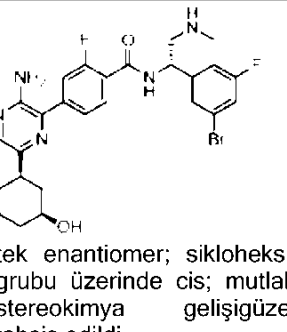
345		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	595.2	0.76	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.75 (br. s., 1H), 7.95-7.79 (m, 2H), 7.77-7.58 (m, 3H), 7.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.85 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 4H)
346		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-2-hidroksi-1-(3-iodofenil)etil)benzamid	577.1	0.7	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.73 (br. s., 1H), 7.92-7.77 (m, 3H), 7.71-7.56 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.46 (m, 2H).
347		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-2-hidroksi-1-(3-iodofenil)etil)benzamid	577.4	0.76	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.74 (br. s., 1H), 7.91-7.76 (m, 3H), 7.76-7.56 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.84 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 4H)
348		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-döterido-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	548.1	0.71	1H NMR (500MHz, CD3OD) Δ ppm 7.93-7.79 (m, 2H), 7.73-7.57 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.14 (m, 2H), 5.18 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.93-3.78 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.06 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.48- 1.35 (m, 2H)
349		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksi, 2,2-döteridoetil)-2-florobenzamid	549.1 / 551.0	0.71	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.72-8.56 (m, 1H), 7.84-7.67 (m, 2H), 7.67-7.45 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.03 (m, 2H), 5.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.82- 3.68 (m, 0.15H), 3.59-3.41 (m, 1H), 2.67- 2.44 (m, 1H), 2.05-1.79 (m, 2H), 1.57 (dq, J = 2.7, 13.0 Hz, 2H), 1.39 -1.24 (m, 2H)

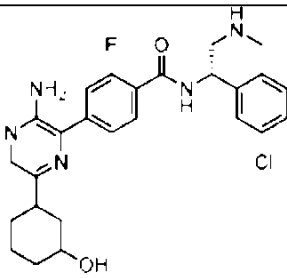
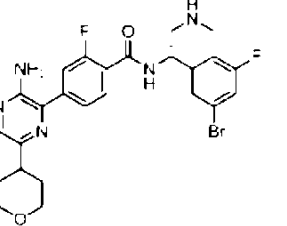
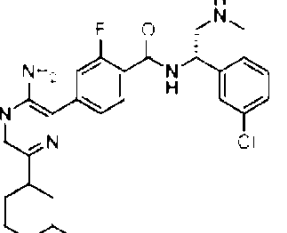
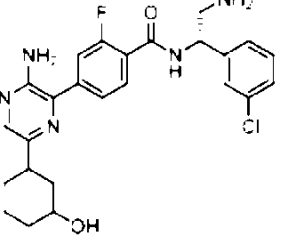
350		4-(3-amino-6-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-(( <i>S</i> )-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksi, 2,2-di-döteridoetil)-2-florobenzamid	550.0 /552.1	0.71	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.64 (br. s., 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.63-7.47 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.03 (m, 2H), 5.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 0.15H), 2.63-2.45 (m, 1H), 2.05-1.78 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 2H)
351		4-(3-amino-6-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-(( <i>S</i> )-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksi, 1-döteridoetil)-2-florobenzamid	548.1 /550.1	0.72	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H)
352		4-(3-amino-6-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-(( <i>S</i> )-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksi, 1-döteridoetil)-2-florobenzamid	549.1 /551.0	0.72	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.76 (br. s., 1H), 7.92-7.80 (m, 2H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.23-5.11 (m, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.44 (m, 2H).
353	 <p>absolute stereochemistry assigned arbitrarily</p>	N-(( <i>S</i> )-2-amino-1-(3-bromo-5-florofenil)etil)-4-(3-amino-6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	564.1 /566.3	0.61	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.97-7.82 (m, 2H), 7.77-7.58 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77-3.56 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.31-2.14 (m, 1H), 2.09-1.78 (m, 4H), 1.77-1.60 (m, 1H)
354	 <p>absolute stereochemistry assigned arbitrarily</p>	N-(( <i>S</i> )-2-amino-1-(3-bromo-5-florofenil)etil)-4-(3-amino-6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	564.2.1/5 66.2	0.62	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.85-7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66-3.46 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 1H), 1.97-1.70 (m, 4H), 1.69-1.49 (m, 1H)

mutlak stereokimya gelişigüzel tahsis edildi

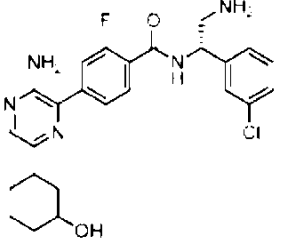
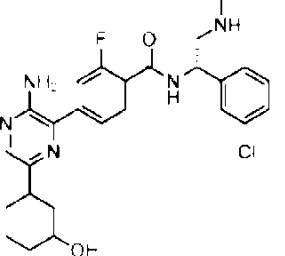
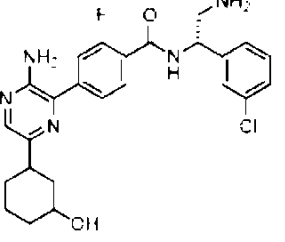
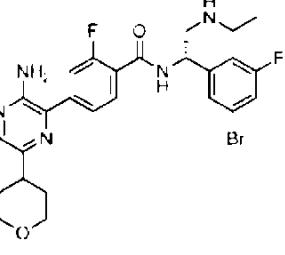
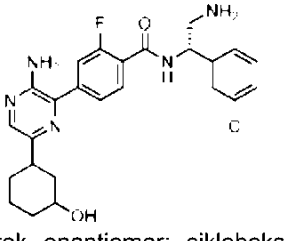
mutlak stereokimya gelişigüzel tahsis edildi

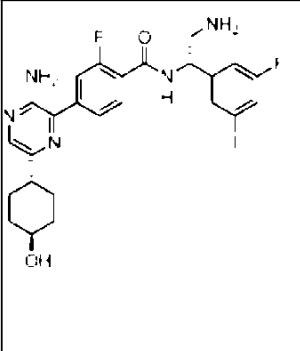
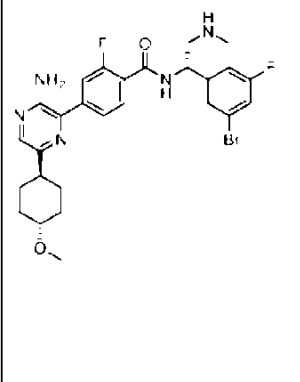
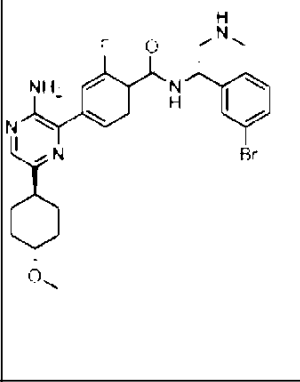
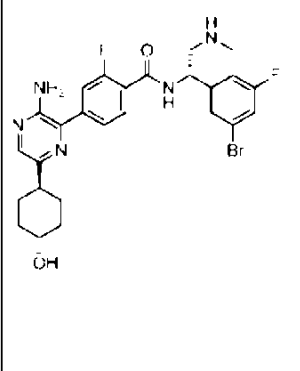
355	 <p>mutlak stereokimya gelişigüzel tahsis edildi</p>	4-(3-amino-6-((1 R,3S,4R)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	578/5 80.1	0.63	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.88-7.69 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.59- 7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 -7.28 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 9.0, 14.9 Hz, 2H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.67-3.49 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.14 (dt, J = 3.9, 10.8 Hz, 1H), 1.99-1.71 (m, 4H), 1.70-1.49 (m, 1H)
356	 <p>mutlak stereokimya gelişigüzel tahsis edildi</p>	4-(3-amino-6-((1S,3R,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	578/5 80.2	0.63	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.87-7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 12.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (td, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.55-5.40 (m, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.97-1.69 (m, 5H), 1.68-1.50 (m, 1H)
357		4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-(metilamino)etil)benzamid	626.1	0.68	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.87-7.76 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.14 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81-2.66 (m, 4H), 2.25-2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 1H), 1.87- 1.63 (m, 2H), 1.64- 1.30 (m, 2H)
358		4-(3-amino-6-((1 R,3R,4R)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-(metilamino)etil)benzamid	626.1	0.67	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.98-7.84 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.68-7.53 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 5.5, 9.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.25 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.89-2.74 (m, 4H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.05 (br. s., 1H), 1.96- 1.73 (m, 2H), 1.73- 1.56 (m, 1H), 1.55- 1.40 (m, 1H)

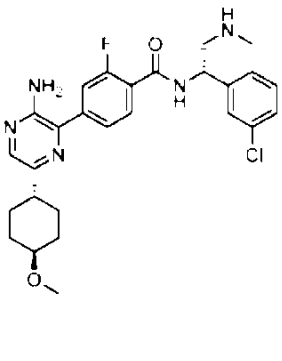
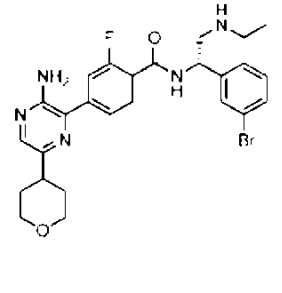
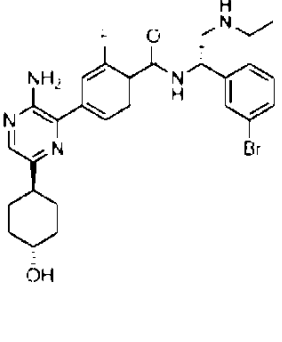
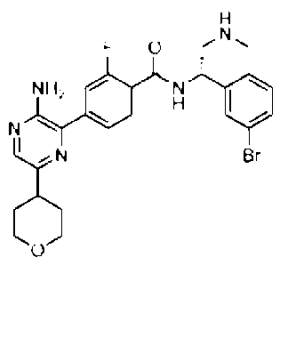
359		4-(3-amino-6-((1 R,3R,4R)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	560.2 /562.2	0.64	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.00-7.85 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.68-7.53 (m,2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 5.5, 9.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.24 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 2H), 2.87-2.74 (m, 4H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.96- 1.75 (m, 2H), 1.73-1.40 (m, 2H)
360		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-(metilamino)etil)benzamid	608.1	0.68	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.71 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 3.52-3.71 (m, 1H), 2.88-3.08 (m, 2H), 2.62 (tt, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.66 (qd, J = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 1.32-1.50 (m, 2H)
361		4-(3-amino-6-((1 R,3R,4R)-3- floro-4-hidroksisikloheksil)pira zin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	578.2 /580.1	0.65	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d = 7.88-7.75 (m, 2H), 7.69-7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.13 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.46 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80-2.65 (m,4H), 2.17 (br. s., 1H), 2.05- 1.89 (m, 1H), 1.86- 1.64 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 1H), 1.46-1.29 (m, 1H)
362	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde cis; mutlak stereokimya gelişigüzel tahsis edildi</p>	4-(3-amino-6-((1S,3R)-3-hidroksisikloheksil)pira zin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	560/562	0.68	1H NMR (500MHz, METANOL-d4) 5 ppm 8.01-7.88 (m, 2H), 7.84-7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1 H),5.73-5.49 (m, 1H), 3.81-3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 1H), 2.08-1.76 (m, 3H), 1.63-1.39 (m,3H), 1.39-1.16 (m, 1H)
363	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde cis; mutlak stereokimya gelişigüzel tahsis edildi</p>	4-(3-amino-6-((1R,3S)-3-hidroksisikloheksil)pira zin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	560/562	0.67	1H NMR (500MHz, METANOL- d4) 5 ppm 8.01-7.86 (m, 2H), 7.81 - 7.55 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 -7.25 (m, 1H), 5.71 -5.51 (m, 1H), 3.80-3.46 (m, 3H), 2.84 (s, 4H), 1.91 (br. s., 4H), 1.63-1.37 (m, 3H), 1.35-1.13 (m, 1H)

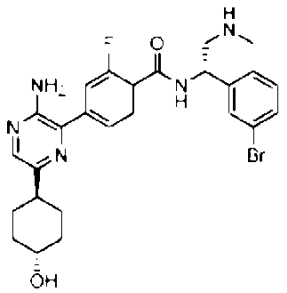
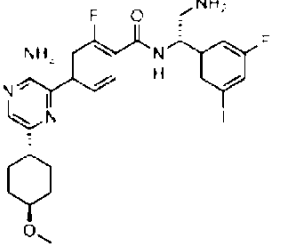
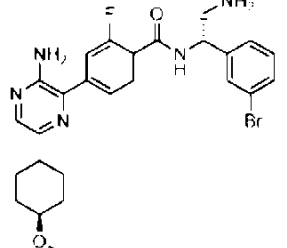
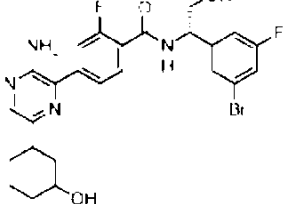
364	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde cis; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	498.2	0.64	1H NMR (500MHz, METANOL-d4) 5 ppm 8.01-7.86 (m, 2H), 7.60 (s, 3H), 7.48 (s, 3H), 5.72-5.46 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.65-3.49 (m, 2H), 2.84 (s, 4H), 2.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.08-1.80 (m, 3H), 1.63- 1.39 (m, 3H), 1.33 -1.19 (m, 1H)
365		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	546/548	0.69	1H NMR (500MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.99-7.79 (m, 2H), 7.77 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37-7.07 (m, 2H), 5.41 -5.21 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.8, 11.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 2.98 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.99- 1.66 (m, 4H)
366	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde cis; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	498.2	0.67	1H NMR (500MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.90 (s, 2H), 7.74 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.4, 11.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 5.69-5.47 (m, 1H), 3.70 (tt, J = 4.2, 11.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.03 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 3H), 1.34-1.24 (m, 1H)
367	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde cis; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	N-((S)-2-amino-1-(3-klorofenil)etil)-4-(3-amino-6-(3-hidroksisiklohexil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	484.3	0.61	1H NMR (500MHz, ETANOL-d4) 5 ppm 8.01-7.82 (m, 2H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.52-7.35 (m, 3H), 5.65-5.42 (m, 1 H), 3.77-3.66 (m, 1 H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.97- 1.83 (m, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 3H), 1.34-1.22 (m, 1H)

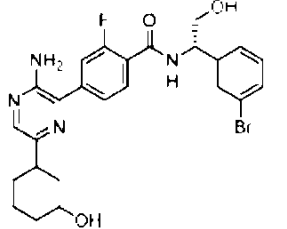
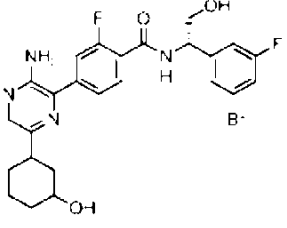
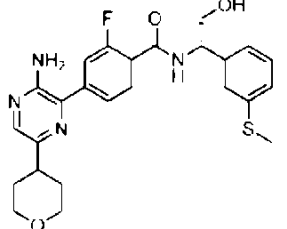
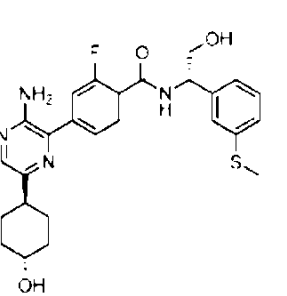
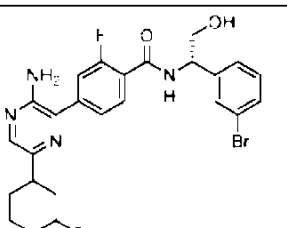


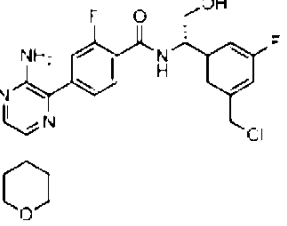
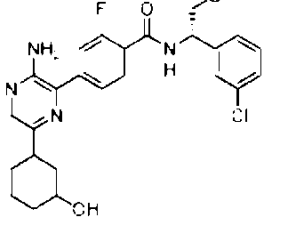
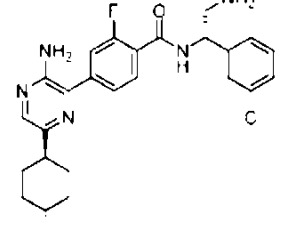
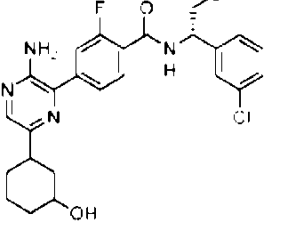
368	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde cis; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	N-((S)-2-amino-1-(3-klorofenil)etil)-4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	484	0.67	1H NMR (500MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.89 (s, 2H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.47 (s, 3H), 5.62-5.43 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.59-3.40 (m, 2H), 2.77 (br. s., 1H), 2.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.07-1.77 (m, 3H), 1.65-1.40 (m, 3H), 1.36-1.16 (m, 1H)
369	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde trans; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	498	0.69	1H NMR (500MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.89 (s, 2H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.48 (s, 3H), 5.67-5.50 (m, 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.02-1.74 (m, 5H), 1.70-1.46 (m, 3H)
370	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde trans; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	N-((S)-2-amino-1-(3-klorofenil)etil)-4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	484.2	0.68	1H NMR (500MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.97-7.84 (m, 2H), 7.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50-7.37 (m, 3H), 5.62-5.44 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.17 (br. s., 1H), 2.05-1.72 (m, 5H), 1.68-1.53 (m, 3H)
371		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(etilamino)etil)-2-florobenzamid	560, 562	0.72	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.87-7.71 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.52-5.36 (m, 1H), 4.01-3.82 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 1.73 (br. s., 3H), 1.31-1.18 (m, 3H)
372	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde trans; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	N-((S)-2-amino-1-(3-klorofenil)etil)-4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	484.2	0.66	1H NMR (500MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.88 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 1.3, 11.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 5.59-5.43 (m, 1H), 4.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 5H), 1.69-1.55 (m, 3H)

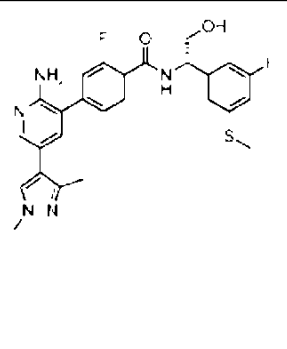
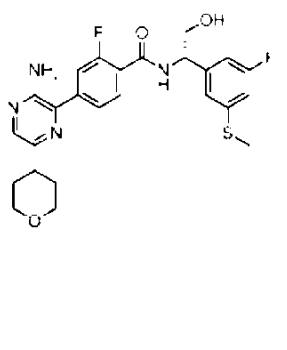
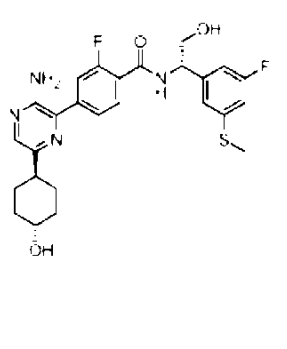
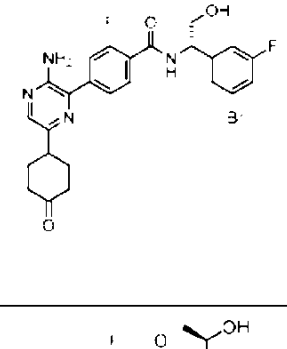
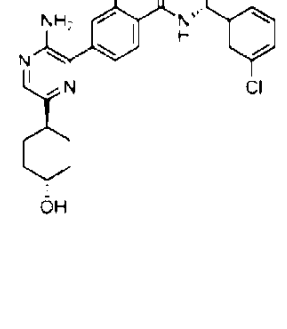
373		N-((S)-2-amino-1-(3-floro-5-iodofenil)etil) 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	594	0.66	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.92-7.81 (m, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.66-7.47 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 3.68-3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.14-1.86 (m, 4H), 1.66 (dq, J = 2.9, 13.0 Hz, 2H), 1.50-1.33 (m, 2H)
374		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	574/576	0.76	1H NMR (500MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.91 (s, 2H), 7.76-7.58 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 1H), 5.36-5.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.12-2.89 (m, 2H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.14 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.44- 1.23 (m, 2H)
375		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	556/558	0.76	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) 5 ppm 7.99-7.83 (m, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.65-7.44 (m, 3H), 7.42-7.32 (m, 1H), 5.63-5.49 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.20 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.65 (dq, J = 2.9, 13.0 Hz, 2H), 1.44- 1.25(m, 2H)
376		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	560/562	0.64	1H NMR (500MHz, METANOL- d4) 5 ppm 7.97-7.83 (m, 2H), 7.79-7.57 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 5.39-5.28 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.13-2.91 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.15-1.88 (m, 4H), 1.69 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 13.6 Hz, 2H)

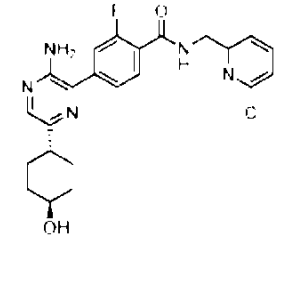
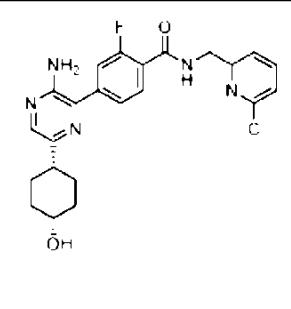
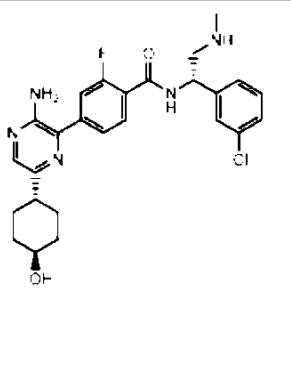
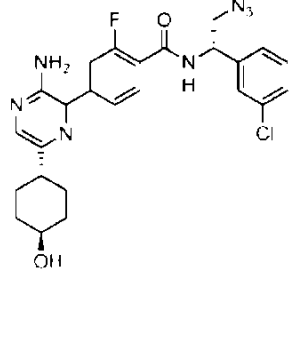
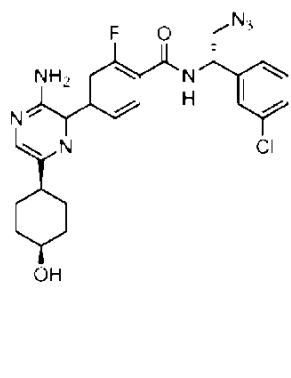
377		4-(3-amino-6-((1R,4S)-4-metoksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	512.4	0.74	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) 5 ppm 7.93-7.90 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 5.57 (dd, J = 5.3, 9.2 Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.20 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.47-1.23 (m, 2H)
378		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-2-(etilamino)etil)-2-florobenzamid	542/544	0.69	1H NMR (500MHz, METANOL- d4) 5 ppm 7.98-7.90 (m, 2H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42(s, 1H), 5.65-5.45 (m, 1H), 4.11 -3.99 (m,2H), 3.69-3.50 (m, 4H), 3.26-3.16 (m, 3H), 3.05-2.87 (m, 1H), 1.85 (br. s., 4H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
379		4-(3-amino-6-((1R,4S)-4-hidroksikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-2-(etilamino)etil)-2-florobenzamid	556/558	0.65	1H NMR (500MHz, METANOL- d4) 5 ppm 7.90 (s, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.67-5.49 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.47 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 3H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.09 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
380		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	528/530	0.69	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) 5 ppm 7.88 (s, 2H), 7.77-7.45 (m, 5H), 7.43-7.29 (m, 1H), 5.63-5.47 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 2.7, 11.3 Hz, 2H), 3.66 -3.48 (m, 4H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.97-1.74 (m, 4H)

381		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	542/544	0.65	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) 5 ppm 7.89-7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 5.1,9.4 Hz, 1H), 3.60-3.41 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.61-2.43 (m, 1H), 2.05-1.76 (m, 4H), 1.57 (dq, J = 2.9, 13.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 13.7 Hz, 2H)
382		N-((S)-2-amino-1-(3-floro-5-iodofenil)etil) 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	608	0.77	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) 5 ppm 7.94-7.81 (m, 2H), 111 -7.51 (m,4H), 7.37-7.21 (m, 1H), 5.59-5.32 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.37 (s, 3H),3.27-3.20 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 1H), 2.20 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.65 (dd, J = 2.7, 12.5 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 13.7 Hz, 2H)
383		N-((S)-2-amino-1-(3-bromofenil)etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	542/544	0.73	NA
384	 <p data-bbox="276 1619 579 1697">tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde cis; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	547/549	0.77	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 8.76-8.55 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 -7.53 (m, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.05 (q, J = 6.5 Hz,1H), 3.58-3.37 (m, 3H), 2.72-2.56 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.90- 1.64 (m, 3H), 1.49- 1.24 (m, 3H), 1.17-0.97 (m, 1H)

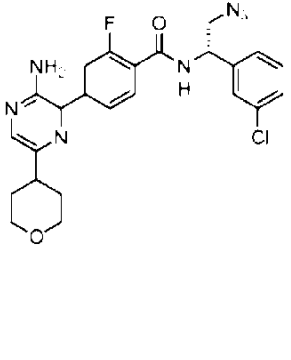
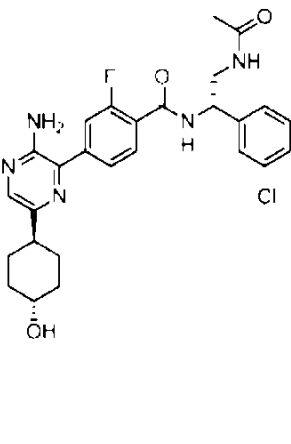
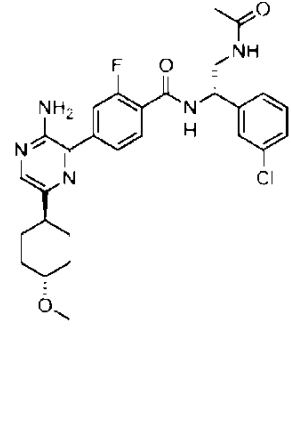
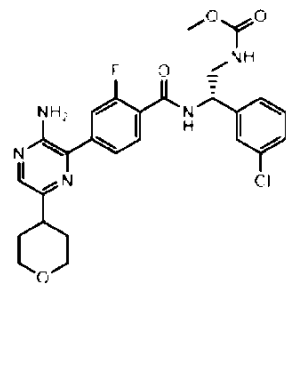
385	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde cis; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	529/5 31	0.74	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 8.76-8.59 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76-7.53 (m, 4H), 7.50-7.21 (m, 3H), 5.03 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.80-3.68 (m, 4H), 2.75-2.57 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.89-1.62 (m, 3H), 1.47-1.21 (m, 3H), 1.16-0.96 (m, 1H)
386	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde cis; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	547/5 49	0.77	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 8.76-8.55 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73-7.50 (m, 3H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 1H), 1.93 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.86-1.60 (m, 3H), 1.41-1.18 (m, 3H), 1.12-0.93 (m, 1H)
387		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(2-hidroksi-1-(3-(metiltiyo)fenil)etil)benzamid	483	0.75	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 8.70-8.58 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76-7.52 (m, 3H), 7.37-7.21 (m, 2H), 7.18-7.04 (m, 2H), 5.09-4.92 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.64 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.50-3.29 (m, 2H), 2.94-2.75 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 4H)
388		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-2-hidroksi-1-(3-(metiltiyo)fenil)etil)benzamid	497	0.69	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 8.69-8.56 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76-7.49 (m, 3H), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.18-7.02 (m, 2H), 5.02 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.49-3.29 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.02-1.76 (m, 4H), 1.59-1.43 (m, 2H), 1.35-1.12 (m, 2H)
389	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde cis; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	529/5 31	0.74	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 8.78-8.55 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 1H), 5.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.55-3.24 (m, 1H), 2.79-2.56 (m, 1H), 1.98 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.48-1.22 (m, 3H), 1.09 (d, J = 11.3 Hz, 1H)

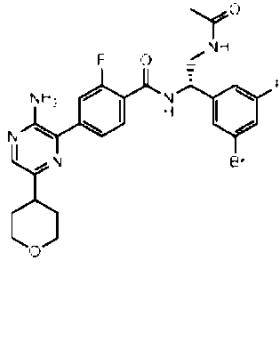
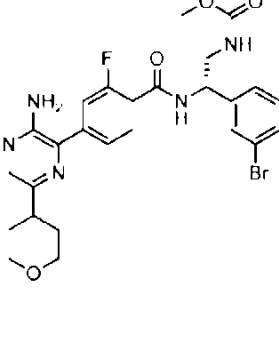
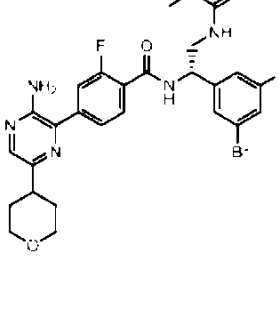
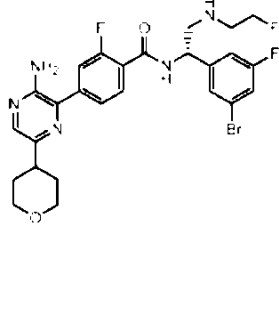
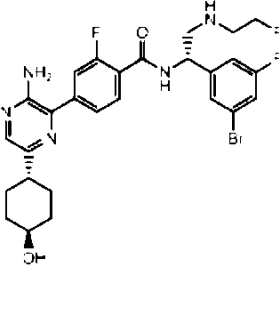
390		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(1-(3-(klorometil)-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	503	0.76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 8.79-8.55 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78-7.48 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.13-4.95 (m, 1H), 4.82-4.66 (m, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 2.7, 5.9 Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 1.78-1.64 (m, 4H)
391	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde trans; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-yl)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	485.3	0.73	1H NMR (500 MHz, METANOL-d4) 5 ppm 8.06-7.82 (m, 2 H) 111 - 7.58 (m, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.46-7.13 (m, 3 H) 5.30-5.13 (m, 1 H) 4.19 (br. s., 1 H) 3.88 (dd, J = 8.98, 6.15 Hz, 2 H) 3.18 (d, J = 4.41 Hz, 1 H) 2.08-1.74 (m, 5 H) 1.71-1.50 (m, 3 H)
392		N-((S)-2-amino-1-(3-klorofenil)etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-yl)-2-florobenzamid	484.3	0.62	1H NMR (500 MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.90 (s, 2 H) 7.75-7.71 (m, 1 H) 7.65 (dd, J = 11.98, 1.26 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.47 (s, 3 H) 5.63-5.42 (m, 1 H) 3.67-3.58 (m, 1 H) 3.54-3.42 (m, 2 H) 2.70-2.62 (m, 1 H) 2.09 (d, J = 9.46 Hz, 2 H) 1.97 (d, J = 14.82 Hz, 2 H) 1.74-1.63 (m, 2 H) 1.50-1.39 (m, 2 H)
393	 <p>tek enantiomer; sikloheksil grubu üzerinde trans; mutlak stereokimya bilinmiyor</p>	4-(3-amino-6-(3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-yl)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	485.3	0.73	1H NMR (500 MHz, METANOL-d4) 5 ppm 8.00-7.81 (m, 2 H) 7.75-7.57 (m, 2 H) 7.57-7.47 (m, 1 H) 7.42-7.13 (m, 3 H) 5.22 (s, 1 H) 4.19 (br.s., 1 H) 3.88 (dd, J = 8.83, 5.99 Hz, 2 H) 3.23-3.07 (m, 1 H) 2.12-1.75 (m, 5 H) 1.71-1.49 (m, 3 H)

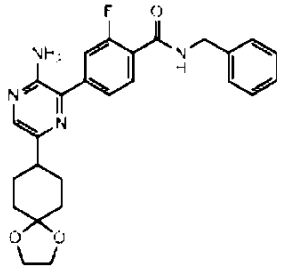
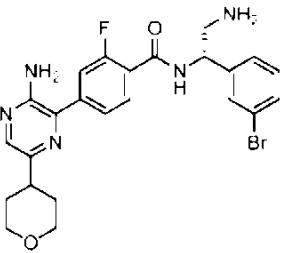
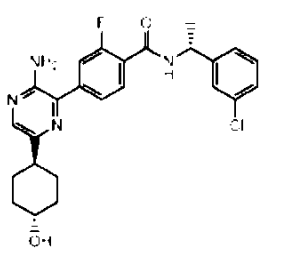
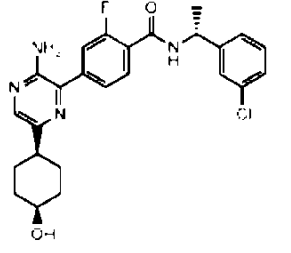
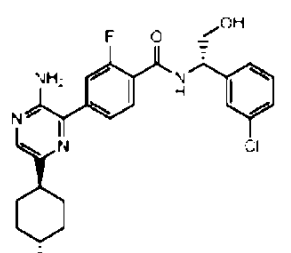
394		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(metiltiyo)fenil)-2-hidroksietil) benzamid	510.3	0.72	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 8.74 (d, J = 7.88 Hz, 1 H) 8.16-7.74 (m, 4 H) 7.61- 7.33 (m, 2 H) 7.19-6.86 (m, 3 H) 5.19-4.97 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.71 -3.64 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H)
395		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(metiltiyo)fenil)-2-hidroksietil) benzamid	501.2	0.77	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 8.71 (d, J = 7.88 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.79-7.44 (m, 3 H) 7.17-6.91 (m, 3 H) 5.05(q, J = 6.83 Hz, 1 H) 3.97- 3.87 (m, 4 H) 3.67 (d, J = 6.31 Hz, 3 H) 3.44 (br. s., 2 H) 2.95-2.75 (m, 1 H) 1.80 -1.68 (m, 4 H)
396		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-(metiltiyo)fenil)-2-hidroksietil) benzamid	515	0.72	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 8.70 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.77- 7.46 (m, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 7.01 (t, J = 10.25 Hz, 2 H) 5.05 (d, J = 7.57 Hz, 1 H) 3.50 -3.33 (m, 1 H) 2.60 -2.53 (m, 1 H) 2.47 -2.42 (m, 1 H) 2.02-1.80 (m, 4 H) 1.5 5 (d, J = 15.13 Hz, 2 H) 1.28 (d, J = 13.24 Hz, 2 H)
397		(S)-4-(3-amino-6-(4-okso-6-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	545/547	0.77	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) 5 ppm 7.83-7.70 (m, 2 H) 7.65- 7.45 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.22-7.00 (m, 2 H) 5.08 (t, J = 5.67 Hz, 1 H) 3.76 (t, J = 5.67 Hz, 2 H) 2.74-2.58 (m, 1 H) 2.04 (d, J = 12.13 Hz, 2 H) 1.80 -1.58 (m, 4 H) 1.41 (td, J = 13.11,4.30 Hz, 2H)
398		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksipropil)-2-florobenzamid	499.1	0.69	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) 5 ppm 8.73-8.63 (m, 1 H) 7.88 -7.77 (m, 2 H) 7.70 -7.56 (m, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.40-7.23 (m, 3 H) 5.03-4.94 (m, 1 H) 4.13 (quin, J = 6.26 Hz, 1 H) 3.66-3.54 (m, 1 H) 2.74-2.57 (m, 1 H) 2.06(d, J = 9.78 Hz, 2 H) 1.96 (d, J = 12.91 Hz, 2 H) 1.74-1.58 (m, 2 H) 1.51- 1.35 (m, 2 H) 1.20 (d, J = 6.26 Hz, 3 H)

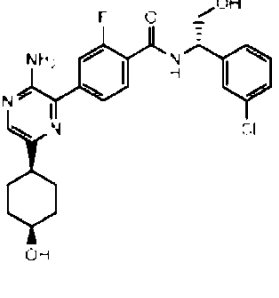
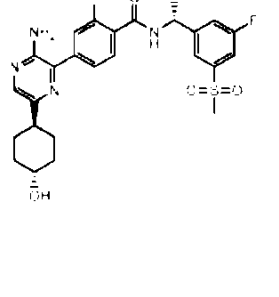
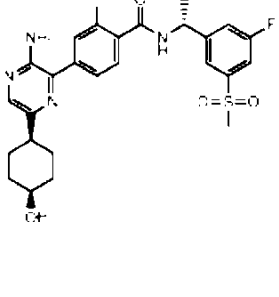
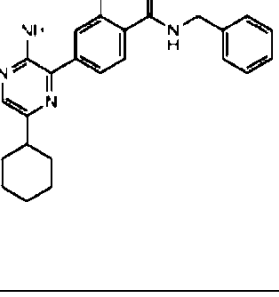
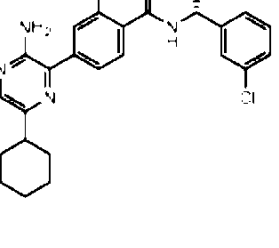
399		4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((6-kloropiridin-2-il)metil)-2-florobenzamid	498.2	0.63	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 -7.76 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.67-3.54 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.07 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.74- 1.56 (m, 2H), 1.50- 1.35 (m, 2H)
400		4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((6-kloropiridin-2-il)metil)-2-florobenzamid	498.2	0.65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.4, 11.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.01 (br. s., 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.77- 1.64 (m, 4H)
401		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-Hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid	498.3	0.60	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, METANOL- d <sub>4</sub> ) 5 ppm 7.90 (s, 1H), 7.84 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.3, 11.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 9.0, 12.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 2.71 -2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.13- 2.04 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.51 -1.37 (m, 2H)
402		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-2-azido-1-(3-klorofenil)etil)-2-florobenzamid	510.2	0.83	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.89-7.75 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.61 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 5.43-5.28 (m, 1H), 3.74 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.68-3.50 (m, 1H), 2.64 (tt, J = 3.6, 12.2 Hz, 1H), 2.14- 1.99 (m, 2H), 1.96 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.77-1.56 (m, 2H), 1.51 -1.31 (m, 2H)
403		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-2-azido-1-(3-klorofenil)etil)-2-florobenzamid	510.2	0.86	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 3H), 5.44-5.30 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 4H), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.76 -1.61 (m, 5H)

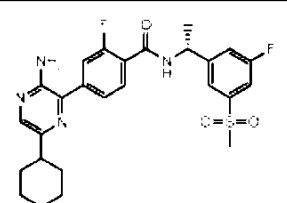
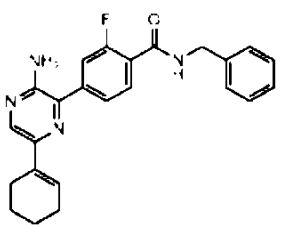
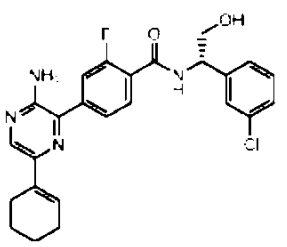
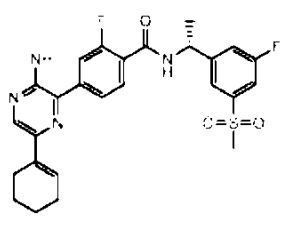
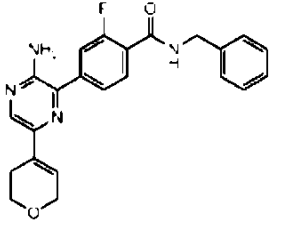


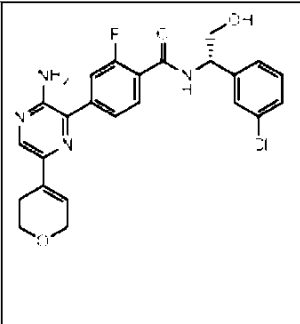
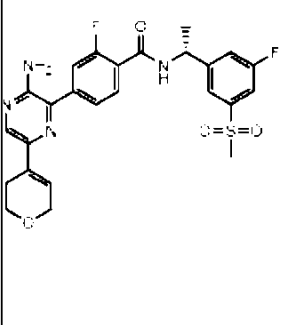
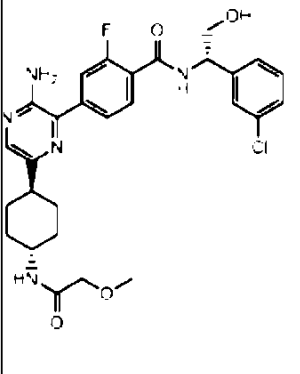
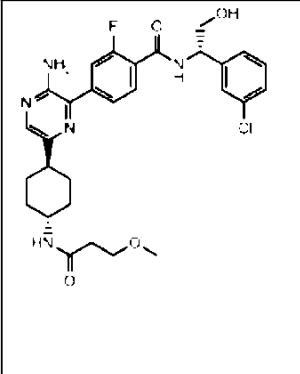
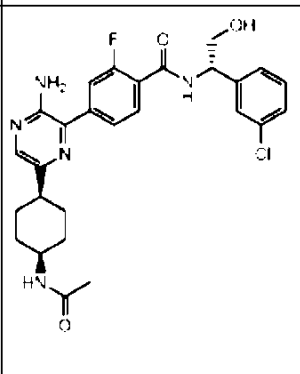
404		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(2-azido-1-(3-klorofenil)etil)-2-florobenzamid	496.2	0.93	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.94-7.75 (m, 2H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 3H), 5.35 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.13- 3.96 (m, 2H), 3.74 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 2.3, 11.5 Hz, 2H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.00 -1.71 (m, 4H)
405		N-((S)-2-asetamido-1-(3-klorofenil)etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	526.2	0.67	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 8.85 (br.s., 1H), 7.89-7.76 (m, 2H), 7.71 -7.55 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 5.26 (br. s., 1H), 3.71 -3.51 (m,3H), 2.75- 2.53 (m, 1H), 2.06 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.00-1.86 (m, 5H), 1.78-1.56 (m,2H), 1.53-1.31 (m, 2H)
406		N-((S)-2-asetamido-1-(3-klorofenil)etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	540.3	0.81	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.93-7.79 (m, 2H), 7.73-7.57 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.14 (m, 2H), 5.18 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.93- 3.78 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.06 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.48- 1.35 (m, 2H)
407		(S)-metil (2-(4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-il)-2-florobenzamido)-2-(3-klorofenil)etil)karbamat	528.2	0.76	1H NMR (500MHz, METANOL-d4) 5 ppm 7.90 (s, 1H), 7.85 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 1H), 5.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 3.8, 11.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (dt, J = 2.0, 11.7 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.02-1.81 (m, 4H)

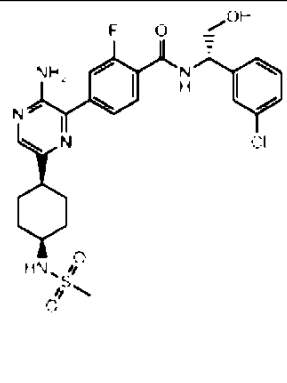
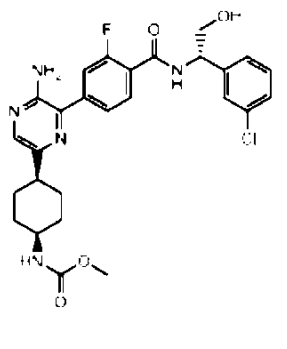
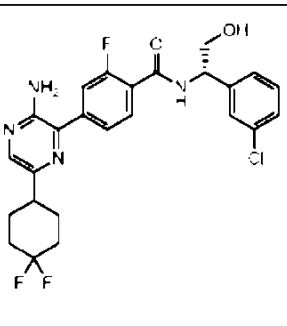
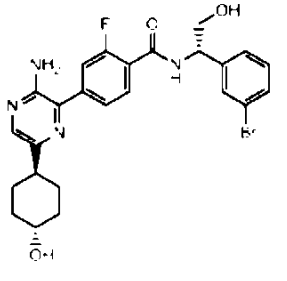
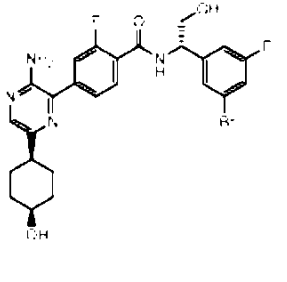
408		(S)-N-(2-asetamido-1-(3-florofenil)etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	574.2 /576.2	0.76	1H NMR (500MHz, METANOL- d4) 5 8.92 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.5, 11.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 3.01-2.88 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.94-1.80 (m, 4H)
409		(S)-metil (2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-florobenzamido)-2-(3-bromofenil)etil) karbamat	572.1 /574.1	0.79	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 5.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.62-3.49 (m, 4H), 2.99-2.89 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 4H)
410		(S)-metil (2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-florobenzamido)-2-(3-bromo-5-florofenil)etil) karbamat	590.1 /592.1	0.83	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.31 -5.19(m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.62-3.46 (m, 4H), 3.01 -2.87 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 4H)
411		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-((2-floroetil)amino)etil)-2-florobenzamid	578.2 /580.2	0.72	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.99-7.88 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.72- 7.63 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 5.5, 9.0 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.1, 11.0 Hz, 2H), 3.72-3.53 (m, 5H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.04-2.86 (m, 1H), 2.01-1.72 (m, 4H)
412		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4- hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-((2-floroetil)amino)etil)-2-florobenzamid	592.2 /594.5	0.67	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 7.99-7.87 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.73-3.49 (m, 6H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.07 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.52- 1.34 (m, 2H)

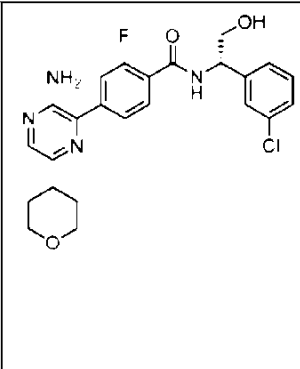
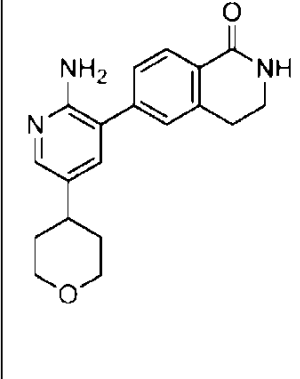
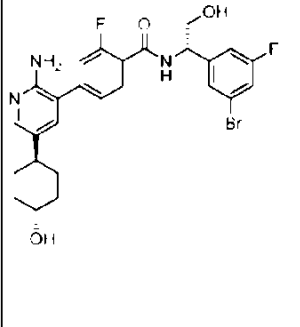
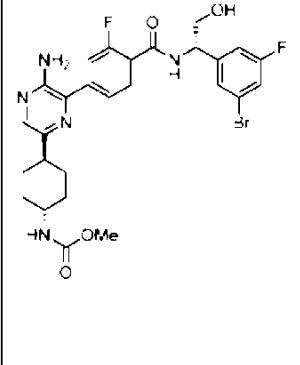
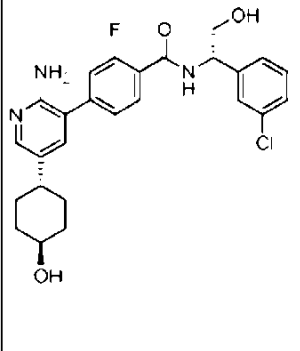
413		4-(3-amino-6-((1,4-dioxaspiro[4.5]dekan-8-il)pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	463.3	0.82	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.81-8.94 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69-7.80 (m, 1H), 7.52-7.67 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.18-7.27 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.61-2.70 (m, 1H), 1.67-1.84 (m, 6H), 1.48-1.65 (m, 2H)
414		(S)-N-(2-amino-1-(3-bromofenil)etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-florobenzamid	514, 516	0.64	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.97-7.85 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 3.1, 11.3 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 2.2, 11.6 Hz, 2H), 3.52-3.39 (m, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 4H)
415		4-(3-amino-6-((1r,4R)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((R)-1-(3-klorofenil)etil)-2-florobenzamid	469.2	0.79	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.81 (s, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 11.3, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 5.23 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.54-3.67 (m, 1H), 2.65 (tt, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.66 (qd, J = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32-1.49 (m, 2H)
416		4-(3-amino-6-((1s,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((R)-1-(3-klorofenil)etil)-2-florobenzamid	469.3	0.82	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.75 (s, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H), 5.09-5.19 (m, 1H), 3.92 (br. s., 1H), 2.59-2.70 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.61 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
417		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	485.3	0.66	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.61 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.69-3.85 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 1H), 2.56 (tt, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.57 (qd, J = 12.9, 2.7 Hz, 2H), 1.25-1.41 (m, 2H)

418		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	485.3	0.69	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 7.70-7.85 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.65-3.83 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 1H), 1.86-2.07 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.1 Hz, 4H)
419		4-(3-amino-6-((1r,4R)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((R)-1-(3-floro-5-(metilsulfonyl)fenil)etil)benzamid	531.3	0.64	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.52-7.69 (m, 4H), 5.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.54-3.67 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.07 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33-1.50 (m, 2H)
420		4-(3-amino-6-((1s,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((R)-1-(3-floro-5-(metilsulfonyl)fenil)etil)benzamid	531.3	0.67	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 7.82-7.90 (m, 2H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 1H), 3.16 (s, 3H), 2.73 (tt, J = 11.2, 3.3 Hz, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 4H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
421		4-(3-amino-6-sikloheksilpirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	405.3	0.97	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.5, 1.4 Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.50-2.67 (m, 1H), 1.73-1.89 (m, 4H), 1.66 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.27-1.55 (m, 4H), 1.12-1.27 (m, 1H)
422		(S)-4-(3-amino-6-sikloheksilpirazin-2-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	469.2	0.93	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.69-3.86 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H), 1.73-1.93 (m, 4H), 1.67 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.28-1.57 (m, 4H), 1.12-1.27 (m, 1H)

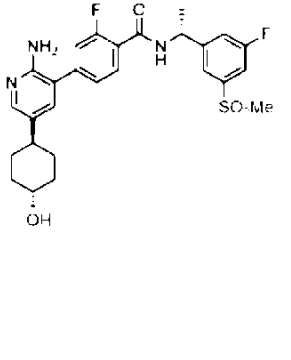
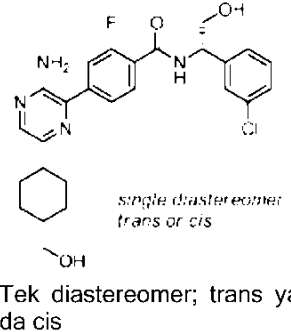
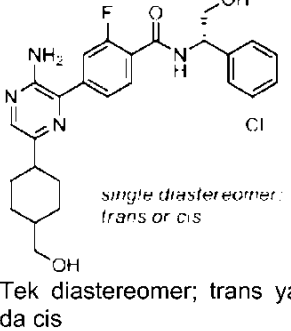
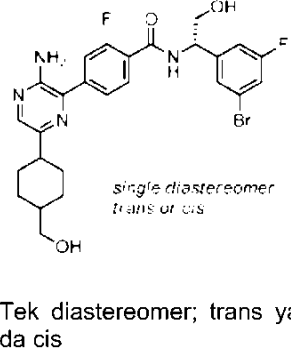
423		(R)-4-(3-amino-6-sikloheksilpirazin-2-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(metilsulfonyl)fenil)etil)benzamid	515.3	0.92	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 5.27-5.38 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 1H), 1.82-1.97 (m, 4H), 1.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37-1.58 (m, 4H), 1.23-1.37 (m, 1H)
424		4-(3-amino-6-(sikloheks-1-en-1-il)pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	403.2	0.98	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.98 (s, 1H), 7.70-7.79 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.08-7.20 (m, 1H), 6.36-6.48 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.39 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 2H)
425		(S)-4-(3-amino-6-(siklohex-1-en-1-il)pirazin-2-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	467.2	0.94	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.98 (s, 1H), 7.71-7.80 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 5.09 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.08-2.21 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H)
426		(R)-4-(3-amino-6-(siklohex-1-en-1-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(metilsulfonyl)fenil)etil)benzamid	513.2	0.92	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.41-6.48 (m, 1H), 5.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.15 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 3H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
427		4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-N-benzil-2-florobenzamid	405.2	0.79	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ 7.99 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 4H), 7.10-7.19 (m, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 4.52 (s, 2H), 4.23 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 1.6 Hz, 2H)

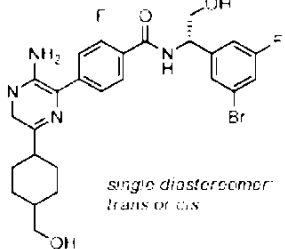
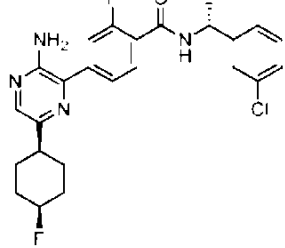
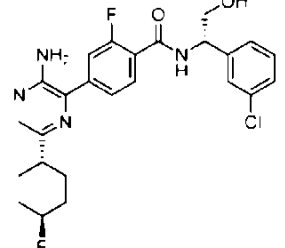
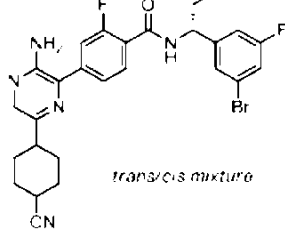
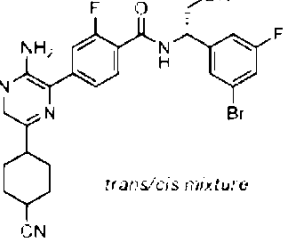
428		(S)-4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	469.1	0.77	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 8.01 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 2.0 Hz, 2H)
429		(R)-4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)-2-floro-N-(1-(3-floro-5-(metilsulfonil)fenil)etil)benzamid	515.1	0.75	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.59 (br. s., 1H), 5.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.59 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
430		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-(2-metoksiasetamido)sikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	556.3	0.71	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.70-7.82 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.62-3.85 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 2.52-2.65 (m, 1H), 1.91 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.33-1.48 (m, 2H)
431		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-(3-metoksipropanamido)sikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	570.3	0.70	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.79-7.91 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 5.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.80-3.92 (m, 2H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.66 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.01 (t, J = 15.1 Hz, 4H), 1.62-1.80 (m, 2H), 1.33-1.48 (m, 2H)
432		4-(6-((1s,4R)-4-asetamidosisikloheksil)-3-aminopirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	526.3	0.69	1H NMR (400 MHz, CD3OD) $\Delta$ 7.75-7.83 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.69-3.84 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 4H), 1.55-1.67 (m, 2H)

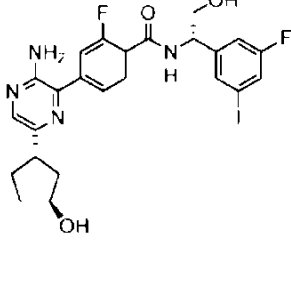
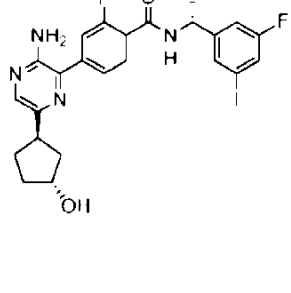
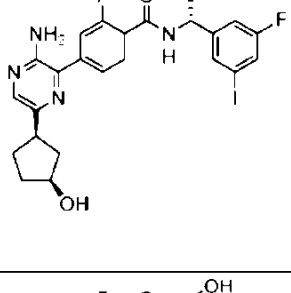
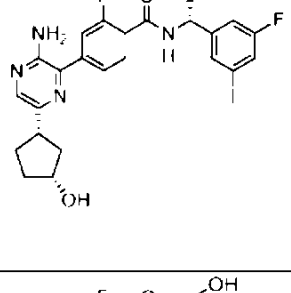
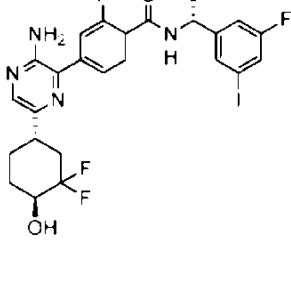
433		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-(metilsulfonamido)sikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	562.3	0.72	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\Delta$ 7.72-7.84 (m, 2H), 7.49-7.64 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.04-5.15 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 2H), 3.57 (br. s., 1H), 2.86 (s, 3H), 2.62-2.76 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 1.55-1.75 (m, 4H)
434		metil ((1 R,4s)-4-(5-amino-6-(4-(((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)karbamoil)-3-florofenil)pirazin-2-il)sikloheksil)karbamat	542.3	0.76	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\Delta$ 7.81 (s, 1H), 7.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47-7.63 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 1H), 5.04-5.15 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.62-2.74 (m, 1H), 1.53-1.92 (m, 8H)
435		(S)-4-(3-amino-6-(4,4-diflorosikloheksil)pirazin-2-il)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	505.2	0.87	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\Delta$ 7.79-7.92 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 5.19 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.78-3.94 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 2H), 1.78-2.05 (m, 6H)
436		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	529.2 /531.1	0.66	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\Delta$ 7.68-7.82 (m, 2H), 7.47-7.62 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 12.9, 7.8$ Hz, 2H), 7.10-7.27 (m, 1H), 5.09 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.48-1.66 (m, 2H), 1.21-1.41 (m, 2H)
437		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	547.1 /549.1	0.71	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\Delta$ 7.79-7.91 (m, 2H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.01 (br. s., 1H), 3.86 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.68-2.80 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 4H)

438		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-yl)-N-(1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	471.1	0.7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.69 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.78-7.54 (m, 3 H), 7.45 (s, 1 H), 7.44-7.21 (m, 3 H), 6.13 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 1.74 (m, 4 H)
439		6-(2-amino-5-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)piridin-3-yl)-3,4-dihidroizokuinolin-1(2H)-on	324.1	0.47	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\Delta$ ppm 1.59-1.80 (m, 4 H) 2.70-2.85 (m, 1 H) 2.98 (t, J = 6.65 Hz, 2 H) 3.40-3.54 (m, 4 H) 3.95 (dd, J = 11.15, 3.33 Hz, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.36-7.42 (m, 1 H) 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.82 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.99 (d, J = 7.83 Hz, 1 H)
440		4-(2-amino-5-((1S,4R)-4-hidroksisikloheksil)piridin-3-yl)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	484.2	0.67	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\Delta$ ppm 7.75-7.86 (m, 2 H) 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.14-7.40 (m, 6 H) 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.95 (br. s., 1 H) 3.65-3.83 (m, 2 H) 2.34-2.65 (m, 1 H) 1.49-1.91 (m, 8 H)
441		Metil ((1S,4r)-4-(5-amino-6-(4-(((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)karbamoil)-3-florofenil)pirazin-2-yl)sikloheksil)karbammat	606.1	0.83	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\Delta$ ppm 7.79-7.92 (m, 1 H) 7.57-7.71 (m, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.14-7.31 (m, 2 H) 5.17 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.83-3.98 (m, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.39-3.50 (m, 1 H) 2.65 (t, J = 12.13 Hz, 1 H) 1.90-2.14 (m, 4 H) 1.61-1.79 (m, 2 H) 1.25-1.52 (m, 2 H).
442		4-(2-amino-5-((1r,4S)-4-hidroksisikloheksil)piridin-3-yl)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	484.2	0.63	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\Delta$ ppm 7.77-7.85 (m, 2 H) 7.69 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.18-7.38 (m, 6 H) 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.70-3.86 (m, 2 H) 3.45-3.60 (m, 1 H) 2.40-2.54 (m, 1 H) 1.97 (d, J = 9.78 Hz, 2 H) 1.85 (d, J = 12.52 Hz, 2 H) 1.40-1.57 (m, 2 H) 1.23-1.39 (m, 2 H)



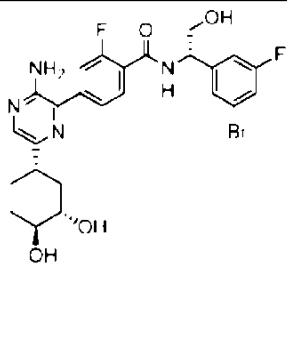
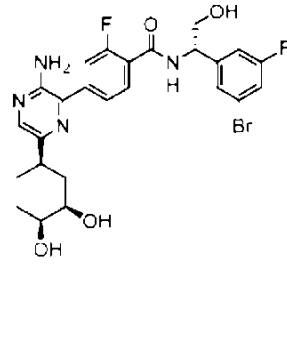
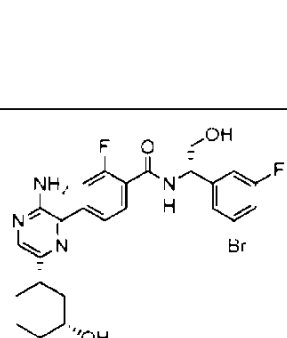
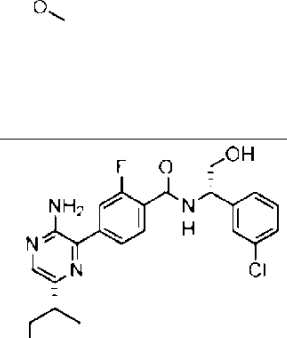
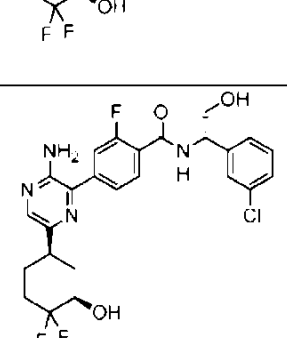
443	 <p>4-(2-amino-5-((1r,4R)-4-hidroksisikloheksil)piridin-3-il)-2-floro-N-((R)-1-(3-floro-5-(metilsulfonyl)fenil)etil)benzamid</p>	530.2	0.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.85-7.91 (m, 2 H) 7.81 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 111 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.63 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.55 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.37-7.45 (m, 2 H) 5.33 (q, J = 7.04 Hz, 1 H) 3.54 - 3.74 (m, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 2.48-2.63 (m, 1 H) 2.06 (d, J = 9.78 Hz, 2 H) 1.94 (d, J = 12.52 Hz, 2 H) 1.61 (d, J = 7.43 Hz, 3 H) 1.49-1.58 (m, 2 H) 1.34- 1.48 (m, 2 H).
444	 <p>single diastereomer trans or cis</p> <p>Tek diastereomer; trans ya da cis</p>	499.1	0.74	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.79-7.91 (m, 2 H) 7.58-7.71 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.24-7.40 (m, 3 H) 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.76 - 3.98 (m, 2 H) 3.41 (d, J = 6.26 Hz, 2 H) 2.56-2.75 (m, 1 H) 1.88-2.14 (m, 4 H) 0.99-1.81 (m, 6 H)
445	 <p>single diastereomer; trans or cis</p> <p>Tek diastereomer; trans ya da cis</p>	499.1	0.75	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.69-7.82 (m, 1 H) 7.50-7.62 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.15-7.31 (m, 3 H) 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.68 - 3.86 (m, 2 H) 3.47 (d, J = 7.04 Hz, 1 H) 2.74 (td, J = 8.71, 4.50 Hz, 1 H) 1.46- 1.97 (m, 11 H).
446	 <p>single diastereomer trans or cis</p> <p>Tek diastereomer; trans ya da cis</p>	561/563	0.76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.79-7.91 (m, 2 H) 7.58-7.71 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.24-7.40 (m, 3 H) 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.76-3.98 (m, 2 H) 3.41 (d, J = 6.26 Hz, 2 H) 2.56-2.75 (m, 1 H) 1.88-2.14 (m, 4 H) 0.99-1.81 (m, 6 H)

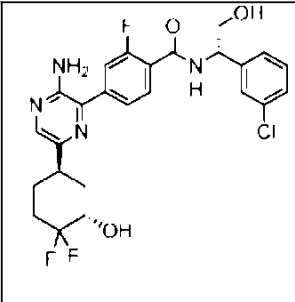
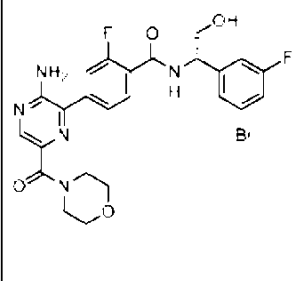
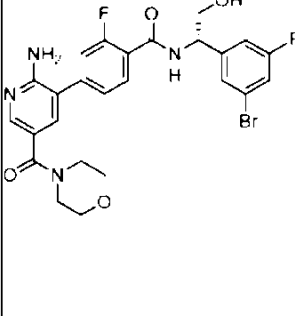
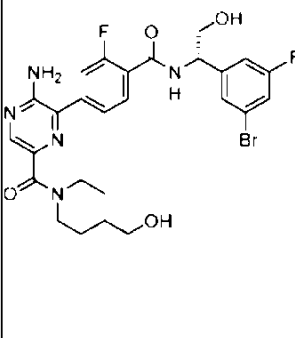
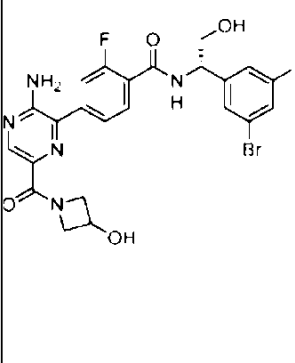
447	 <p>single diastereomer: trans or cis</p> <p>Tek diastereomer; trans ya da cis</p>	(S)-4-(3-amino-6-(4-(hidroksimetil) sikloheksil)pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	561/563	0.77	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.69-7.82 (m, 1 H) 7.50-7.62 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.15-7.31 (m, 3 H) 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.68- 3.86 (m, 2 H) 3.47 (d, J = 7.04 Hz, 1 H) 2.74 (td, J = 8.71,4.50 Hz, 1 H) 1.46- 1.97 (m, 11 H).
448		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-florosikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	487.2	0.86	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.77 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.50-7.63 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.17-7.33 (m, 3 H) 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.65-3.85 (m, 2 H) 2.68 (t, J = 11.74 Hz, 1 H) 1.96- 2.13 (m, 2 H) 1.46- 1.90 (m, 7 H).
449		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-florosikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	487.2	0.88	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.80-7.90 (m, 2 H) 7.55-7.71 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.20-7.41 (m, 3 H) 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.42- 4.71 (m, 1 H) 3.76- 3.96 (m, 2 H) 2.57-2.82 (m, 1 H) 2.19 (d, J = 5.87 Hz, 2 H) 2.00 (d, J = 11.74 Hz, 2 H) 1.50- 1.79 (m, 4H)
450	 <p>trans/cis mixture</p> <p>Trans / cis karışımı</p>	(S)-4-(3-amino-6-(4-siyanosikloheksil)pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	556/558.0	0.85	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.80-7.95 (m, 2 H) 7.59-7.72 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.14-7.30 (m, 2 H) 5.17 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.74- 3.97 (m, 2 H) 3.14 (d, J = 3.13 Hz, 1 H) 2.67-2.85 (m, 1 H) 1.68-2.18 (m, 9 H)
451	 <p>trans/cis mixture</p> <p>Trans / cis karışımı</p>	(S)-4-(3-amino-6-(4-siyanosikloheksil)pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	556/558.0	0.84	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 7.80-7.95 (m, 2 H) 7.59-7.72 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.14-7.30 (m, 2 H) 5.17 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.74- 3.97 (m, 2 H) 3.14 (d, J = 3.13 Hz, 1 H) 2.67-2.85 (m, 1 H) 1.68-2.18 (m, 9 H)

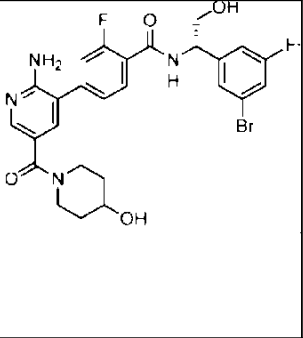
452		4-(3-amino-6-((1S,3S)-3-hidroksisiklopentil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	581.0	0.73	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN), Δ ppm 1.76 (s, 2H) 2.15 (s, 3 H) 3.34 - 3.57 (m, 3 H) 3.74-3.96 (m, 4 H) 4.39 (d, J = 5.48 Hz, 2 H) 5.12 (d, J = 6.65 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J = 9.78, 1.96 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J = 8.22, 1.56 Hz, 1 H) 7.56-7.72 (m, 4 H) 7.81 (s, 1 H) 7.96 (t, J = 7.82 Hz, 1 H)
453		4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroksisiklopentil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	581.1	0.73	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN), Δ ppm 1.56-1.82 (m, 2 H) 2.01-2.30 (m, 3 H) 3.47 (t, J = 8.61 Hz, 1 H) 3.73 - 3.92 (m, 3 H) 4.32-4.45 (m, 2 H) 5.05-5.19 (m, 1 H) 7.16-7.27 (m, 1 H) 7.48 (dt, J = 8.12, 1.81 Hz, 1 H) 7.56-7.71 (m, 4 H) 7.74-7.81 (m, 1 H) 7.97 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)
454		4-(3-amino-6-((1R,3S)-3-hidroksisiklopentil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	581.0	0.73	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN), Δ ppm 1.65-1.91 (m, 4 H) 2.03-2.39 (m, 3 H) 3.33 (t, J = 7.24 Hz, 1 H) 3.70 - 3.92 (m, 2 H) 4.30 (br. s., 1 H) 5.03 - 5.19 (m, 2 H) 7.22 (d, J = 9.78 Hz, 1 H) 7.40-7.71 (m, 5 H) 7.81 - 7.90 (m, 1 H) 7.97 (td, J = 7.83, 1.96 Hz, 1 H)
455		4-(3-amino-6-((1S,3R)-3-hidroksisiklopentil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	581.0	0.74	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) Δ ppm 1.67-1.92 (m, 4 H) 2.02-2.17 (m, 2 H) 2.22-2.43 (m, 1 H) 3.33 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 3.69-3.92 (m, 2 H) 4.24-4.34 (m, 1 H) 5.03-5.18 (m, 3 H) 7.22 (dt, J = 9.78, 1.96 Hz, 1 H) 7.44-7.53 (m, 1 H) 7.57-7.70 (m, 4 H) 7.84 (s, 1 H) 7.92-8.04 (m, 1 H)
456		4-(3-amino-6-((1S,4S)-3,3-difloro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	631.1	0.77	1H NMR (400 MHz, DMSO), Δ ppm 1.46-1.69 (m, 2 H) 1.71-2.26 (m, 4 H) 2.79-3.02 (m, 1 H) 3.58-3.83 (m, 2 H) 4.94-5.15 (m, 2 H) 5.25 - 5.45 (m, 1 H) 6.11 - 6.26 (m, 1 H) 7.19-7.34 (m, 1 H) 7.46-7.56 (m, 1 H) 7.56-7.66 (m, 2 H) 7.66-7.77 (m, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.66-8.79 (m, 1 H)

457		4-(3-amino-6-((1R,4R)-3,3-difloro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	631.1	0.77	1H NMR (400 MHz, DMSO), Δ ppm 1.15-1.30 (m, 1 H) 1.48- 1.69 (m, 2 H) 1.72-2.25 (m, 5 H) 2.77-2.97 (m, 2 H) 3.57-3.84 (m, 3 H) 4.92 - 5.14 (m, 2 H) 5.27-5.42 (m, 1 H) 6.10-6.24 (m, 2 H) 7.16-7.34 (m, 1 H) 7.46-7.57 (m, 1 H) 7.57-7.67 (m, 2 H) 7.67- 7.77 (m, 1 H) 7.95 (s, 1H) 8.63-8.80 (m, 1 H)
458		4-(3-amino-6-((1S,4S)-3,3-difloro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-metilaminoetil)benzamid	598.0	0.66	1H NMR (400 MHz, DMSO) Δ ppm 1.56 (d, J = 10.56 Hz, 2 H) 1.76-1.94 (m, 2 H) 1.96-2.28 (m, 2 H) 2.63 (t, J = 5.28 Hz, 3 H) 2.88 (br. s., 1 H) 3.33-3.41 (m, 4 H) 3.66 (d, J = 4.30 Hz, 3 H) 5.44 (d, J = 7.82 Hz, 1 H) 6.07-6.30 (m, 2 H) 7.26-7.40 (m, 1 H) 7.50-7.84 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H) 8.45-8.70 (m, 2 H) 8.98 (d, J = 8.22 Hz, 1 H)
459		4-(3-amino-6-((1R,4R)-3,3-difloro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-bromofenil)-2-hidroksietil)benzamid	585.0	0.73	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) Δ ppm 1.58- 1.77 (m, 2 H) 1.85-2.12 (m, 3 H) 2.27-2.37 (m, 1 H) 2.88-3.05 (m, 1 H) 3.40 (br. s., 2H) 3.70-3.94 (m, 3 H) 5.08-5.22 (m, 2 H) 7.21 (d, J = 9.78 Hz, 1 H) 7.30 (d, J = 8.61 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.59-7.76 (m, 3 H) 7.86- 8.00 (m, 2H).
460		4-(3-amino-6-((1S,4S)-3,3-difloro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-bromofenil)-2-hidroksietil)benzamid	585.0	0.73	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) Δ ppm 1.45- 1.66 (m, 2 H) 1.71 -1.87 (m, 3 H) 1.87- 1.97 (m, 2 H) 2.13-2.30 (m, 2 H) 2.89 (t, J = 11.35 Hz, 1 H) 3.11-3.37 (m, 2 H) 3.61-3.83 (m, 3 H) 4.96-5.14 (m, 3 H) 7.10 (d, J = 9.78 Hz, 1 H) 7.20 (dt, J = 8.31, 1.71 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.46 - 7.64 (m, 3 H) 7.78-7.92 (m, 2 H)
461		4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3,4-dihidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	611.1	0.67	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 1.35- 1.55 (m, 1 H) 1.57- 1.74 (m, 2 H) 1.84-1.98 (m, 1 H) 1.98-2.23 (m, 2 H) 2.72-2.91 (m, 1 H) 3.34 - 3.54 (m, 3 H) 3.74-3.93 (m, 2 H) 5.06-5.23 (m, 1 H) 7.10-7.30 (m, 1 H) 7.36-7.52 (m, 1 H) 7.64 (s, 3 H) 7.78-7.95 (m, 2 H)

462		4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3,4-dihidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	611.1	0.67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 1.53-1.75 (m, 2 H) 1.78-2.09 (m, 5 H) 2.71-2.89 (m, 1 H) 3.64-3.77 (m, 1 H) 3.84 (s, 2 H) 3.91-4.04 (m, 1 H) 5.06-5.23 (m, 1 H) 7.10-7.27 (m, 1 H) 7.36-7.51 (m, 1 H) 7.57-7.74 (m, 3 H) 7.84 (s, 2 H)
463		4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3,4-dihidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	611.1	0.67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 1.37- 1.73 (m, 4 H) 1.83-1.96 (m, 1 H) 1.98-2.21 (m, 2H) 2.71 -2.91 (m, 1 H) 3.34-3.55 (m, 3 H) 3.85 (s, 2 H) 5.05-5.26 (m, 1 H) 7.08-7.28 (m, 1 H) 7.34-7.51 (m, 1 H) 7.64 (s, 3 H) 7.84 (s, 2 H)
464		4-(3-amino-6-((1S,3S,4R)-3,4-dihidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-iodofenil)-2-hidroksietil)benzamid	611.1	0.67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) Δ ppm 0.72-0.91 (m, 2 H) 0.96-1.25 (m, 5 H) 1.89-2.05 (m, 1 H) 2.81-2.95 (m, 1 H) 3.03 (s, 2 H) 3.09-3.21 (m, 1 H) 4.25-4.42 (m, 1 H) 6.30 - 6.47 (m, 1 H) 6.55-6.69 (m, 1 H) 6.77-6.94 (m, 3 H) 7.03 (s, 2 H)
465		4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3,4-dihidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-bromofenil)-2-hidroksietil)benzamid	563.0	0.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) Δ ppm 1.19-1.59 (m, 3 H) 1.68 -2.07 (m, 4 H) 3.13-3.39 (m, 4 H) 3.62-3.88 (m, 3 H) 4.95-5.14 (m, 1 H) 7.10 (d, J = 9.78 Hz, 1 H) 7.20 (dt, J = 8.31, 1.91 Hz, 1 H) 7.29-7.74 (m, 5 H) 7.86 (t, J = 8.02 Hz, 1 H)
466		4-(3-amino-6-((1S,3S,4R)-3,4-dihidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-bromofenil)-2-hidroksietil)benzamid	563.0	0.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) Δ ppm 1.42-1.95 (m, 7 H) 3.48-3.86 (m, 5 H) 4.97-5.12 (m, 1 H) 7.10 (d, J = 9.78 Hz, 1 H) 7.20 (d, J = 8.22 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.44-7.60 (m, 3 H) 7.68 (d, J = 5.09 Hz, 1 H) 7.86 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)

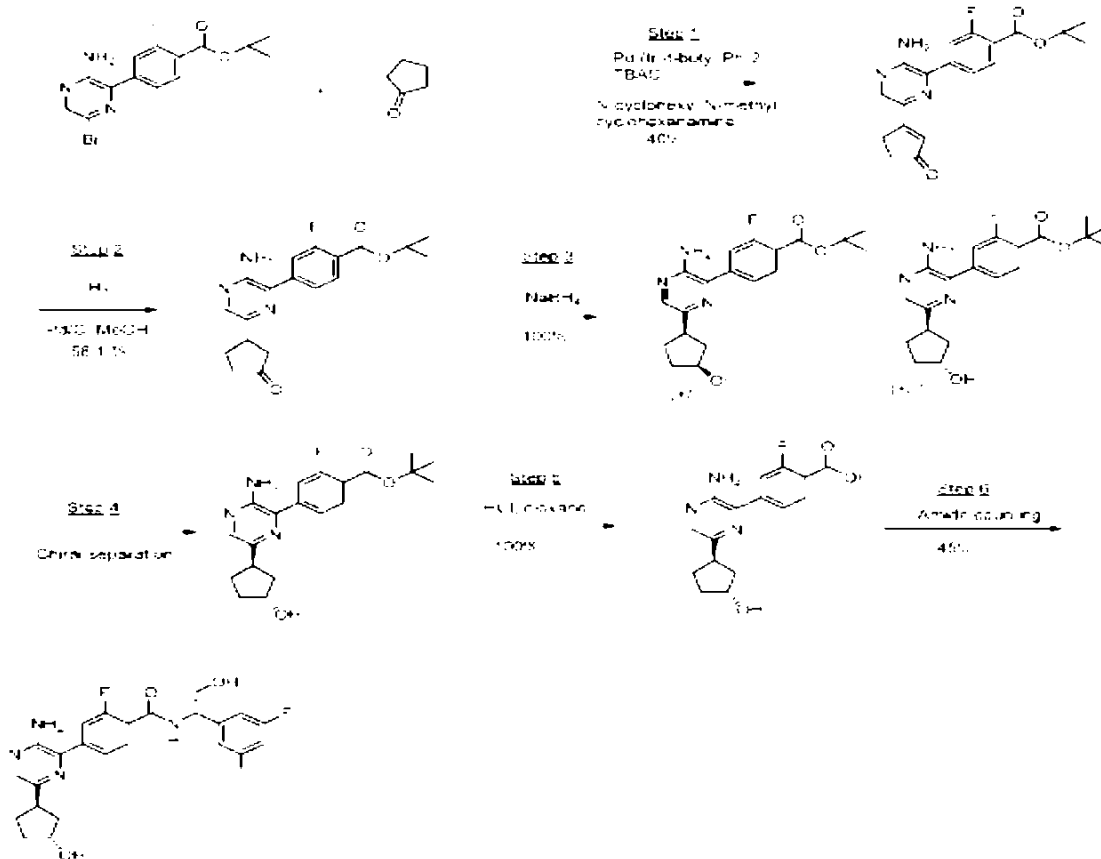
467		4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3,4-dihidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-bromofenil)-2-hidroksietil)benzamid	563.0	0.64	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) Δ ppm 1.19-1.58 (m, 4 H) 1.69-2.08 (m, 5 H) 2.65-2.79 (m, 5 H) 3.12-3.36 (m, 5 H) 3.63-3.87 (m, 3 H) 4.94-5.14 (m, 1 H) 7.10 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.15-7.26 (m, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.42-7.70 (m, 3 H) 7.79-7.95 (m, 1 H)
468		4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3,4-dihidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-bromofenil)-2-hidroksietil)benzamid	565.0	0.65	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) Δ ppm 1.49-2.02 (m, 7 H) 3.55-3.94 (m, 4 H) 5.04-5.26 (m, 1 H) 7.21 (d, J = 9.00 Hz, 1 H) 7.30 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.54-8.03 (m, 4 H)
469		4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-hidroksi,4-metoksisikloheksil)pirazin-2-il)-2-floro-N-((S)-1-(3-floro-5-bromofenil)-2-hidroksietil)benzamid	579.0	0.71	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) Δ ppm 1.18-1.35 (m, 2 H) 1.49-1.68 (m, 3 H) 1.86-2.00 (m, 5 H) 2.04-2.15 (m, 3 H) 2.17-2.25 (m, 3 H) 2.72-2.89 (m, 2 H) 2.94-3.08 (m, 2 H) 3.41 (d, J = 1.17 Hz, 3 H) 3.46-3.60 (m, 1 H) 3.72-3.91 (m, 2 H) 4.01-4.14 (m, 1 H) 4.70 (t, J = 8.22 Hz, 1 H) 5.03-5.24 (m, 2 H) 7.14-7.26 (m, 1 H) 7.27-7.35 (m, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.56-7.74 (m, 2 H) 7.82-8.03 (m, 2 H)
470		4-(3-amino-6-((1S,3R)-4,4-difloro-3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	521.1	0.76	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 1.16-1.28 (m, 1 H) 1.75-1.98 (m, 4 H) 2.07-2.28 (m, 2 H) 2.83-3.06 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.03-4.19 (m, 1 H) 5.11-5.27 (m, 1 H) 7.21-7.32 (m, 1 H) 7.35 (d, J = 6.26 Hz, 2 H) 7.42-7.49 (m, 1 H) 7.57-7.65 (m, 1 H) 7.66-7.73 (m, 1 H) 7.79-7.88 (m, 1 H) 7.90 (s, 1 H)
471		4-(3-amino-6-((1R,3R)-4,4-difloro-3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	521.1	0.76	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) Δ ppm 1.07-1.37 (m, 3 H) 1.74-2.12 (m, 6 H) 2.12-2.41 (m, 3 H) 3.04-3.24 (m, 3 H) 3.75-3.90 (m, 2 H) 3.92-4.05 (m, 2 H) 5.10-5.27 (m, 2 H) 7.35 (d, J = 6.65 Hz, 3 H) 7.40-7.52 (m, 1 H) 7.56-7.75 (m, 2 H) 7.78-7.99 (m, 2 H)

472		4-(3-amino-6-((1 R,3S)-4,4-difloro-3-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-klorofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	521.1	0.76	1H NMR (400 MHz, CD3OD) Δ ppm 1.23 (s, 2H) 1.71 -2.04 (m, 5 H) 2.06-2.24 (m, 2 H) 2.26-2.46 (m, 1 H) 2.82-3.05 (m, 2 H) 3.86 (t, J = 5.67Hz, 3 H) 4.01 -4.18 (m, 1 H) 5.19 (s, 2 H) 7.18-7.41 (m, 3 H) 7.46 (s, 1 H) 7.70 (d, J = 0.78 Hz, 2 H) 7.77-7.99 (m, 2 H)
473		(S)-4-(3-amino-6-(morfolin-4-karbonil)pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	563.9	0.71	1H NMR (500 MHz, ASETONITRİL-d3) 5 ppm 3.56 - 3.99 (m, 13 H) 5.06-5.23 (m, 1 H) 5.78 - 6.13 (m, 2 H) 7.22 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 7.27-7.36 (m, 1 H) 7.41 - 7.79 (m, 5 H) 7.89- 8.05 (m, 1 H) 8.25-8.43 (m, 1 H)
474		(S)-4-(2-amino-5-(morfolin-4-karbonil)piridin-3-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	562.9	0.63	1H NMR (500 MHz, ASETONITRİL-d3) 5 ppm 3.49 - 3.74 (m, 7 H) 3.77-3.94 (m, 2 H) 5.15 (br.s., 1 H) 7.15-7.52 (m, 5 H) 7.62-7.83 (m, 2H) 7.92-8.07 (m, 2 H)
475		(S)-4-(3-amino-6-(4-(hidroksimetil)piperidine-1-karbonil)pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	592.0	0.68	1H NMR (500 MHz, ASETONITRİL-d3) 5 ppm 1.12- 1.36 (m, 2 H) 1.60- 1.87 (m, 4 H) 2.71-2.92 (m, 2 H) 2.98-3.22 (m, 1 H) 3.39 (d, J = 5.99 Hz, 2 H) 3.85 (dd, J = 18.29, 5.36 Hz, 2 H) 4.12 - 4.36 (m, 1 H) 4.48-4.68 (m, 1 H) 5.04-5.25 (m, 1 H) 5.58-5.82 (m, 2 H) 7.15-7.26 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.54-7.73 (m, 3 H) 7.97 (s, 1 H) 8.23- 8.38 (m, 1 H)
476		(S)-4-(3-amino-6-(3-hidroksiazetidin-1-karbonil)pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	549.9	0.66	1H NMR (500 MHz, ASETONITRİL-d3) 5 ppm 3.74 - 3.99 (m, 3 H) 4.25-4.44 (m, 2 H) 4.58 (ddd, J = 6.62, 4.10, 2.52 Hz, 1 H) 4.81 (d, J = 7.25Hz, 1 H) 5.16 (d, J = 5.04 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 2 H) 7.22 (d, J = 9.77 Hz, 1 H) 7.32 (dt, J = 8.20, 2.05 Hz, 1 H) 7.48 (d, J = 1.26Hz, 1 H) 7.58- 7.77 (m, 3 H) 7.91-8.05 (m, 1 H) 8.49-8.74 (m, 1 H)

477		(S)-4-(2-amino-5-(4-hidroksipiperidine-1-karbonil)piridin-3-il)-N-(1-(3-bromo-5-florofenil)-2-hidroksietil)-2-florobenzamid	577.0	0.59	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, ASETONİTRİL-d <sub>3</sub> ) 5 ppm 1.32-1.57 (m, 2 H) 1.74-1.89 (m, 3 H) 3.29 (ddd, J = 13.16, 9.54, 3.15 Hz, 2 H) 3.73-3.91 (m, 3H) 3.91-4.17 (m, 1 H) 5.15 (d, J = 5.67 Hz, 1 H) 7.12-7.52 (m, 4 H) 7.68 (br.s., 1 H) 7.80 (d, J = 1.89 Hz, 1 H) 7.91-8.08 (m, 2 H)
-----	---	---	-------	------	--

## Ornek 453

5 **4-(3- amino- 6-((1R,3R)- 3- hidroksisiklopentil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2- hidroksietil) benzamid sentezi**



Adım 1. Tert- bütül 4-(3-amino-6-(3- oksosiklopent -1-en-1- il) pirazin-2- il)-2-  
 10 2- florobenzoat: Dioksan (7 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3- amino-6- bromo pirazin-2- il)-  
 2- florobenzoat (1 g, 2.72 mmol), siklopent- 2- enon (0.892 g, 10.86 mmol), N-  
 sikloheksil- N- metilsikloheksanamin (1.061 g, 5.43 mmol), bis(tri-t- bütülfosfin)  
 paladyum (0) (0.069 g, 0.136 mmol), TBAC (0.075 g, 0.272 mmol) karışımı, 135 °C'de



25 dakika mikrodalgalandı. Soğutmadan sonra, karışım konsantre edildi ve kalıntı, 10 ml DCM ile seyreltildi, 5 dakika süreyle sonike edildi, süzüldü ve katı, 3 ml DCM ile yıkandı. Birleştirilmiş DCM çözeltisi, ISCO silika kolon ayrımı için doğrudan uygulandı. (40 gram kolon, Heptan içinde % 10 ila % 90 EtOAc). Açık sarı bir katı halinde 400 mg istenen ürün elde edildi. LCMS (m / z): (MH<sup>+</sup>) 370.0, 0.903 min. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.12-1.26 (m, 5 H) 1.55 (s, 10 H) 1.59-1.72 (m, 5 H) 2.41 (dt, J = 5.09, 2.15 Hz, 3 H) 2.48 (dt, J = 3.62, 1.91 Hz, 3 H) 3.00 (dd, J = 5.09, 2.35 Hz, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 6.66 (t, J = 1.76 Hz, 1 H) 7.09 (s, H) 7.55-7.69 (m, H) 7.83-7.95 (m, 1 H) 8.57 (s, 1 H).

10 Adım 2. Tert- bütül 4-(3-amino-6-(3- oksosiklopentil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat: MeOH (15 ml) içindeki tert- bütül 4-(3-amino- 6-(3- oksosiklopent-1- en-1-il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (650 mg, 1.760 mmol), berrak bir çözelti elde edilene kadar, karıştırmak sureti ile 15 ml DCM'ye ilave edildi. Çözelti, 5 dakika azot ile temizlendi, daha sonra da Pd / C (300 mg, % 10, Degussa tipi) ilave edildi ve elde edilen karışım,  
15 15 dakika boyunca N<sub>2</sub> akımı ile gazından arındırıldı. Hidrojen gazı balonu ile donatıldıktan sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı süzüldü ve süzölmüş çözelti konsantre edildi ve ham materyal açık sarı bir katı halinde 380 mg istenen ürünü vermek üzere (24 g silika jel, heptan içinde % 20 ila % 80 EtOAc) ISCO ile arıtıldı. % 58.1 verim. LC- MS (m/z): (MH<sup>+</sup>) 372.1, 0.829 dk.

20 Adım 3: (+/-) tert- bütül 4-(3- amino-6-((1R,3R)- 3-hidroksisiklopentil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat ve (+/-) tert- bütül 4-(3-amino-6-((1R,3S)- 3- hidroksisiklopentil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat: MeOH (4 mL) içindeki bir tert-bütül- 4-(3-amino -6-(3- oksosiklopentil) pirazin-2-il)- 2- florobenzoat (200 mg, 0,538 mmol) çözeltisine, -78  
25 °C'de NaBH<sub>4</sub> (61.1 mg, 1.615 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 1 saat süreyle -78 °C'de karıştırıldı.-78 °C'de, reaksiyon karışımı, doymuş NH<sub>4</sub>Cl (4 ml) ile söndürüldü, ve soğutma banyosu çıkarıldı ve karışım aşamalı olarak oda sıcaklığına kadar ılıtıldı, daha sonra doymuş NaHCO<sub>3</sub>çözeltisi (4 ml) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile ekstrakte edildi (30 ml x2). Organik katman, su ve tuzlu su ile yıkandı, sodyum üzerinde  
30 kurutuldu, filtre edildi ve vakum ortamında konsantre edildi. Yaklaşık 210 mg ham ürünü elde edildi. Ham ürün 4 mL DMSO içerisinde çözündürüldü, filtre edildi ve hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. Daha polar bileşik, trans (istenilen, daha önce ortaya çıktı), daha az polar bileşik cis, daha sonra ortaya çıktı. 1N NaOH ile nötr hale

getirildikten sonra serbest baz bileşikleri olarak trans ve cis bileşiği elde edildi. (+/-) tert- bütül 4-(3- amino-6-((1R,3R)- 3-hidroksisiklopentil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat: 40 mg, % 19.9 verim), trans. LC- MS (m/z): (MH<sup>+</sup>) 374.1, 0.81 dk, NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  ppm 1.61 (s, 9 H) 1.69-1.82 (m, 1 H) 1.88-2.25 (m, 6 H) 2.59- 2.77 (m, 1 H) 3.32-3.56 (m, 1 H) 4.31-4.48(m, 1 H) 5.07 (br. s., 2 H) 7.59 (dd, J = 12.13, 1.56 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J = 8.02, 1.76 Hz, 1 H) 7.88-8.03 (m, 2 H). (+/-) tert- bütül 4-(3- amino-6-((1R,3R)- 3-hidroksisiklopentil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat: 150 mg, % 74.6 verim, cis. LC- MS (m/z): (MH<sup>+</sup>) 374.1, 0.81 dk. 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  ppm: 1.55-1.67 (m, 9 H) 1.69-1.89 (m, 2 H) 1.91-2.03 (m, 4 H) 2.05-2.13 (m, 1 H) 2.21-2.33 (m, 1 H) 3.21 -3.41 (m, 1 H) 3.99 (s, 1 H) 4.20-4.34 (m, 1 H) 5.04-5.23 (m, 2 H) 7.50-7.58 (m, 1 H) 7.58-7.67 (m, 1 H) 7.90-8.05 (m, 2 H).

Adım 4: tert-bütül 4-(3-amino-6 -((1R, 3R)-3- hidroksisiklopentil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat ve tert-bütül 4-(3- amino-6-((1S, 3S)-3- hidroksisiklopentil) pirazin-2-il)-2- florobenzoat: İki trans izomeri (toplam 160 mg) kiral sütunla ayrıldı: OJ kolonu (21 X250 mm), SFC = 100 ml / dk, CO<sub>2</sub>/EtOH = 85/15, yükleme: 70 mg / 7 ml EtOH, 274 bar. Her bir enantiomer 80 mg elde edildi.

tert- bütül 4-(3- amino-6-((1R, 3R)-3- hidroksisiklopentil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat: NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm: 1.04 (t, J = 6.85 Hz, 1 H) 1.47-1.73 (m, 11 H) 1.75- 1.86 (m, 2 H) 1.89-2.18 (m, 2 H) 3.15 (s, 1 H) 3.30 (s, 4H) 3.97-4.16 (m, 1 H) 4.19-4.39 (m, 1 H) 4.44-4.59 (m, 1 H) 6.10 (s, 2 H) 7.57 (d, J = 12.13 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J = 8.02, 1.76 Hz, 1 H) 7.77-8.01 (m, 2 H).

tert- bütül 4-(3- amino-6-((1S, 3S)-3- hidroksisiklopentil) pirazin-2-il)-2-florobenzoat: NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm: 1.04 (t, J = 6.85 Hz, 1 H) 1.14-1.28 (m, 1 H) 1.50-1.57 (m, 10 H) 1.59-1.71 (m, 1 H) 1.75-1.87 (m, 2 H) 1.89-2.14 (m, 2 H) 3.15 (s, 1 H) 3.30 (s, 4 H) 4.18-4.37 (m, 1 H) 4.42-4.55 (m, 1 H) 6.10 (s, 2 H) 7.51-7.60 (m, 1 H) 7.63 (dd, J = 8.02, 1.76 Hz, 1 H) 7.81-7.95 (m, 2 H).

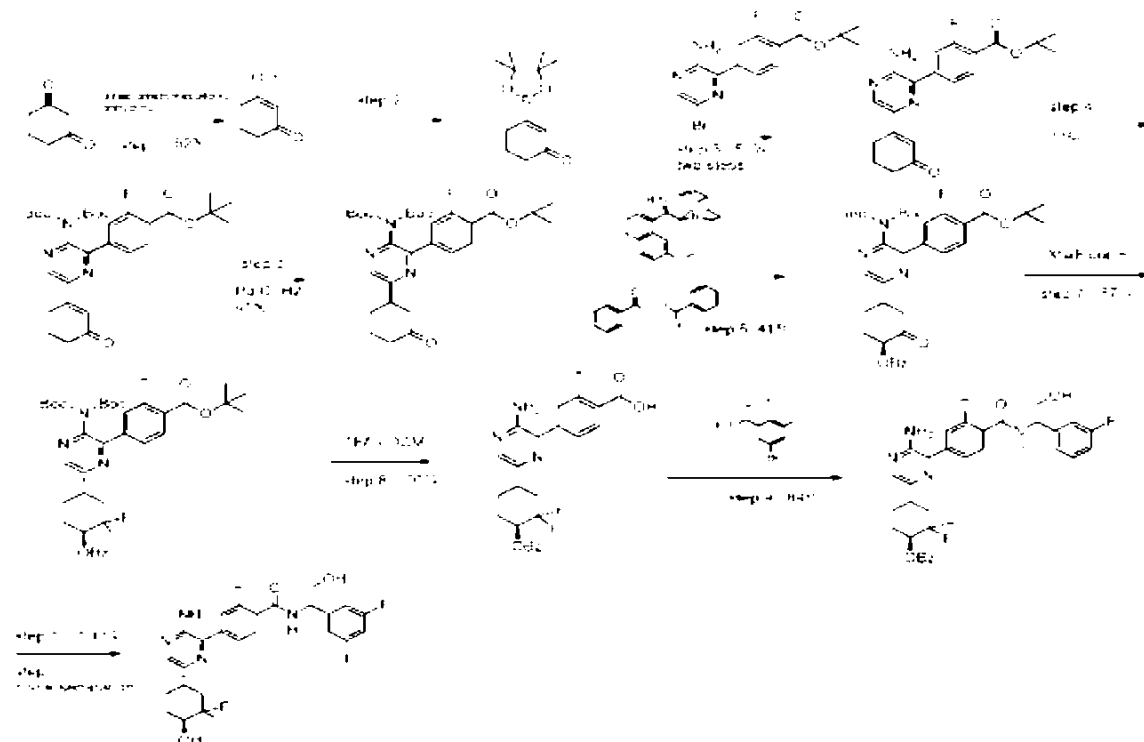
Adım 5. 4-(3- amino- 6-((1R,3R)-3-hidroksisiklopentil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit Prosedür: Oda sıcaklığında, DCM (2 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3-amino- 6-((1R,3R)- 3- hidroksisiklopentil)- pirazin- 2- il)-2- florobenzoat (7 mg, 0.019 mmol) çözeltisine, TFA (0.361 mL, 4.69 mmol) ilave edildi. Nihai çözelti, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Çözelti konsantre edildi ve bir sonraki aşamada doğrudan kullanılan bir TFA

levhası olarak arzu edilen ürünü elde etmek için yüksek vakumla kurutuldu. (6 mg, % 100 verim) LC-MS (m / z): 318.1 (MH<sup>+</sup>), 0.46 dk.

Adım 6: 4-(3- amino- 6-((1R,3R)- 3- hidroksisiklopentil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2- hidroksietil) benzamid DMF (1ml) içindeki bir (4-(3- amino- 6-((1R,3R)- 3- hidroksisiklopentil) pirazin-2- il)-2-florobenzoik asit) (6 mg, 0.019 mmol), (S)-2- amino-2-(3-floro- 5- iyodofenil) etanol (8.96 mg, 0.028 mmol), HOAt (5.15 mg, 0.038 mmol) ve EDC (7.25 mg, 0.038 mmol) karışımına, DIEA (0.036 ml, 0.208 mmol) ilave edildi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Karışım, EtOAc ile seyreltildi, su ile üç kez ve tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, filtrelendi ve açık sarı renkli viskoz bir sıvı olarak ham ürünü verecek şekilde konsantre edildi. Bu ham ürün, istenen ürünü (6 mg, % 45.2 verim) açık sarı bir katı, bir TFA tuzu olarak verecek şekilde hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. LC-MS: (MH<sup>+</sup>) 581.0 at 0.726 min. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 1.56-1.82 (m, 2 H) 2.01-2.30 (m, 3 H) 3.47 (t, J = 8.61 Hz, 1 H) 3.73-3.92 (m, 3 H) 4.32-4.45 (m, 2 H) 5.05-5.19 (m, 1 H) 7.16-7.27 (m, 1 H) 7.48 (dt, J = 8.12, 1.81 Hz, 1 H) 7.56-7.71 (m, 4 H) 7.74-7.81 (m, 1 H) 7.97 (t, J = 7.83 Hz, 1 H).

#### Ornek 456

#### 4-(3-Amino- 6-((1S,4S)- 3,3- difloro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)-2 -hidroksietil) benzamid sentezi



Adım 1: 3- oksosikloheks-1-en-1-il triflorometansülfonat: Azot altında 0 °C'de (buz su banyosu) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) içinde sikloheksan- 1,3- dion çözeltisine (8 g, 71.3 mmol), sodyum karbonat (8.32 g, 78 mmol) ilave edildi. Elde edilen karışım 10 dakika 0 °C'de karıştırıldı. 35 ml DCM içerisinde bir triflorometansülfonik anhidrit (12.05 ml, 71.3 mmol) çözeltisi 1 saat boyunca damla damla eklendi. Karışım, 0 °C'de 1.5 saat karıştırıldı. Karışım, sırlı cam huni içinden süzüldü ve 60 ml doymuş NaHCO<sub>3</sub> yavaş yavaş ilave edildi. Organik katman daha sonra ayrıldı ve 40 ml tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerine kurutuldu, filtrelendi ve açık sarı bir sıvı olarak 9 g (% 52 verim) istenilen ürün temin etmek üzere konsantre edildi. LC- MS (m/z): (MH<sup>+</sup>) 244.9, 0.72 dk.

Adım 2: 3-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2- dioksaborolan- 2-il) sikloheks- 2-enon, (3- oksosikloheks- 1-en- 1-il) boronik asit: Dioksan (80 mL) içindeki bir 3- oksosikloheks- 1-en-1-il triflorometansülfonat (9 g, 36.9 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'- oktametil- 2,2'- bi (1,3,2- dioksaborolan) (14.04 g, 55.3 mmol), potasyum asetat (10.85 g, 111 mmol) ve Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0.808 g, 1.106 mmol) karışımı, 5 dakika azot ile yıkandı ve daha sonra gece boyunca 90 °C'de ısıtıldı. Soğutulduktan sonra, karışım süzüldü ve katı 3x20 mL sıcak dioksan ile yıkandı. Birleştirilen çözelti, yaklaşık 70 ml dioksan bırakılana kadar konsantre edildi. Bu ürün (dioksan içinde), sonraki adımda doğrudan kullanıldı. LCMS (m / z): MH + = 140.8 (Boronik asit), 0.284 dk.

Adım 3: Tert- bütil 4-(3- amino- 6-(3- oksosikloheks-1-en- 1- il) pirazin-2-il)-2- florobenzoat: Bir 250 ml'lik RB, 3-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan-2- il) sikloheks-2- enon (7.00 g, 31.5 mmol) (yaklaşık 70 ml dioksan içinde), tert- bütil 4-(3- amino- 6-bromo pirazin- 2-il)-2- florobenzoat (5.8 g, 15.75 mmol)), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0.576 g, 0.788 mmol) ve daha sonra doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mL) ile dolduruldu. Sonuçtaki karışım azot ile 15 dakika yıkandı. Daha sonra DME (10 mL) ilave edilmiştir. Karışım gece boyunca 100 °C'de karıştırıldı. Etil asetat (150 ml) ve su (50 ml) eklendi ve sonuçtaki karışım 30 dakika karıştırıldı. Organikler ayrıldı ve sulu tabaka etil asetat (30 ml x 3) ile ekstrakte edildi. Organik katmanlar birleştirildi ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve yapışkan koyu renkli yarı katı bir olarak istenen ham malzeme temin etmek üzere buharlaştırıldı. Bu katı yaklaşık 30 ml eter içine alındı, 10 dakika süreyle sonike edildi ve çökeltilmiş sarı katı süzüldü ve soğuk eter (5 ml x 3) ile yıkandı, sarı bir katı olarak istenen ürünü (3.1 g, % 51.3) vermek üzere yüksek vakum altında kurutuldu. LC- MS (m/z): (MH<sup>+</sup>) 384.2, 0.92 dk.

Adım 4. Tert- bütül 4-(3-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino)- 6-(3- oksosikloheks-1- en-1- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat: Asetonitril (25 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3- amino- 6-(3- oksosikloheks-1-en- 1- il) pirazin-2-il)-2- florobenzoat (3 g, 7.82 mmol) süspansiyonuna oda sıcaklığında DMAP (0.048 g, 0.391 mmol), bunu takiben Boc- anhidrit (6.36 mL, 27.4 mmol) eklendi. Elde edilen karışım, oda sıcaklığında 25 dakika karıştırıldı. Çözelti, EtOAc ile seyreltildi, doymuş NaHCO<sub>3</sub> ve su ile yıkandı, kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, ISCO ayırma (80 g silika, 30 dakika, Heptan içinde % 5 ila 60 EtOAc) ile saflaştırıldı. İstenen ürün, gece boyunca bekletilerek katılaştıran açık sarı yapışkan bir sıvı olarak elde edildi. (3,5 g, 6.00 mmol, % 77 verim). LC- MS (m/z): (MH<sup>+</sup>) 584.2, 1.286 dk. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d<sub>3</sub>) δ ppm 0.91 (s, 1 H) 1.31 (s, 16 H) 1.61 (s, 7 H) 1.88-2.03 (m, 1 H) 2.16 (s, 2 H) 2.50 (d, J = 7.04 Hz, 2H) 2.85-3.09 (m, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.51-7.71 (m, 2 H) 7.91-8.11 (m, 1 H) 8.92 (s, 1 H).

Adım 5. Tert- bütül 4-(3-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino)- 6-(3- oksosikloheksil) pirazin-2- il)-2- florobenzoat: MeOH (100 mL) ve DCM (100 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(3-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino)- 6-(3- oksosikloheks-1- en-1- il) pirazin-2- il)-2- florobenzoat (3g, 5.14 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında, Pd-C (% 10, manyetikliği giderilmiş, 1.094 g, 1.028 mmol) eklendi. Elde edilen karışım 10 dakika hidrojenle yıkandı, daha sonra oda sıcaklığında hidrojen atmosferi altında 5 saat karıştırıldı. Süspansiyon filtre edildi ve çözelti konsantre edildi. ISCO silika kolonu ayırımı (80 g silika, 30 dakika, Heptan içinde % 5 ila % 60 EtOAc) istenen ürünü, gece boyunca bekletilerek katılaştıran açık sarı yapışkan bir sıvı olarak sağladı. (1,485 g, 2.54 mmol, % 49.3 verim). LC- MS (m/z): (MH<sup>+</sup>) 586.3, 1.17 dk.

Adım 6: tert-bütül 4-(6 -((1S, 4S)-4-(benzoiloksi)-3- oksosikloheksil)-3-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino) pirazin- 2-il)-2 -florobenzoat ve tert-bütül 4-(6 -((1R, 4R)-4-(benzoiloksi)-3-oksosikloheksil)-3-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat:

A: Serbest baz katalizörünün hazırlanması: 300 mg (S)-(6- metoksikinolin- 4-il) ((1S, 2R, 4S, 5R)-5- vinilokinüklidin- 2-il) metanamin (tri.HCl tuzu) 20 ml DCM içine çözüldü, daha sonra 1N NaOH (5 ml) ile nötralize edildi, organik katman ayrıldı, tuzlu su (5 ml x 2) ve su (5 ml x 2) ile yıkandı, kurutuldu, süzüldü ve serbest bir baz olarak ürünü vermek üzere konsantre edildi. (4 ml dioksan içinde 200 mg serbest baz amin).

B: Manyetik bir karıştırma çubuğu ile teçhiz edilmiş 10 mL'lik bir mikrodalga şişesi, tert-bütil 4-(3-(bis-(tert- bütoksikarbonil) amino)-6-(3-oksosikloheksil) pirazin-2-il)-2 - florobenzoat (1.485 g, 2.54 mmol), BHT (Bütillenmiş hidroksiltoluen, 0.067 g, 0.304 mmol), (S)-(6- metoksikinolin- 4-il) ((1S,2R,4S,5R)-5- vinilokinüklidin- 2-il) metanamin (0.098 g, 0.304 mmol) (2 ml Dioksan içinde) ve trikloroasetik asit (0.050 g, 0.304 mmol) ile dolduruldu. Daha sonra dioksan (1 ml) eklendi ve sonuçtaki karışım benzoik peroksianhidrid (0.983 g, 4.06 mmol) eklenmeden önce 5 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 16 saat 30 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, diklormetan ile seyreltildi, doymuş bir NaHCO<sub>3</sub> sulu çözeltisi ile muamele edildi, tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, filtrelendi, yaklaşık 3 ml DCM'ye kadar konsantre edildi. Ham (3 ml DCM içinde), Heptan içinde bir EtOAc (Heptan içinde % 10 ila 45 EtOAc, 120 g silika jel kolonu, 35 dk) ile yıkanarak ISCO flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Enantioselektiflik bu aşamada kiral faz HPLC analizi ile belirlenemedi. Mevcut tüm sütunlar / yöntemler tarafından herhangi bir ayırım gözlenmedi. Bu ürün, bir sonraki adım reaksiyonunda doğrudan kullanıldı. (730 mg, % 40.8 verim) LC-MS (m / z): (MH<sup>+</sup>) 706.3, 1.38 dakikada. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.26-1.41 (m, 19 H) 1.46-1.67 (m, 11 H) 2.08-2.22 (m, 1 H) 2.26-2.42 (m, 2 H) 2.50-2.67 (m, 1 H) 2.70- 2.91 (m, 1 H) 3.08 (s, 1 H) 3.26-3.49 (m, 1 H) 4.03-4.19 (m, 1 H) 5.49-5.67 (m, 1 H) 7.26 (d, J = 0.78 Hz, 2 H) 7.40-7.66 (m, 5 H) 7.97 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 8.07-8.19 (m, 2 H) 8.41 (s, 1 H).

Adım 7. Tert- bütil 4-(6-(4-(benziloksi)- 3,3- diflorosikloheksil)- 3-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino) pirazin-2- il)-2- florobenzoat: Oda sıcaklığında DCM (7 mL) içindeki bir tert-bütil 4-(6 -((1 S, 4S)-4-(benzoiloksi)-3- oksosikloheksil)-3-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat (730 mg, 1.034 mmol) çözeltisine, XtalFlour-E (939 mg, 4.14 mmol), ardından trietilamin trihidroflorür (0.674 mL, 4.14 mmol) ilave edildi. Sonuçtaki karışım 5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım süzüldü ve süzölmüş çözelti, ISCO ayırımı için doğrudan uygulandı: 24 g silika jel, Heptan içinde % 0 ila % 70 EtOAc, 30 dk. Açık sarı bir katı (670 mg, 0.902 mmol, % 87 verim) elde edildi. LC- MS (m/z): (MH<sup>+</sup>) 728.0, 0.95 dakikada (polar olmayan MS yöntemi). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.88 (s, 2 H) 1.19-1.39 (m, 21 H) 1.48-1.68 (m, 11 H) 1.86-2.08 (m, 2 H) 2.08-2.21 (m, 1 H) 2.26-2.47(m, 2 H) 2.47-2.63 (m, 1 H) 3.21-3.44 (m, 1 H) 5.22-5.51 (m, 1 H) 7.41-7.55 (m, 4 H) 7.60 (s, 1 H) 7.96 (d, J = 7.82 Hz, 1 H) 8.06-8.19 (m, 2H) 8.42 (s, 1 H).

Adım 8: 4-(3- amino- 6-(4-(benziloksi)- 3,3- diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)-2-  
 florobenzoik asit: Oda sıcaklığında, DCM (12 mL) içindeki bir tert- bütül 4-(6-(4-  
 (benziloksi)- 3,3- diflorosikloheksil)- 3-(bis (tert- bütoksikarbonil) amino) pirazin-2- il)-  
 2- florobenzoat (670 mg, 0.921 mmol) çözeltisine, TFA (4.96 mL, 64.4 mmol) ilave  
 5 edildi. Sonuçtaki karışım 2 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım,  
 konsantre edildi, EtOAc ile seyreltildi, NaHCO<sub>3</sub> iki kez, daha sonra tuzlu su ile  
 nötrleştirildi, organik katman ayrıldı, kurutuldu ve doğrudan bir sonraki aşamada  
 kullanılan ham ürünü vermek üzere konsantre edildi. (434 mg, 0.921 mmol, % 100  
 verim). LC- MS (m/z): (MH<sup>+</sup>) 472.1, 0.942 dk. 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm: 1.07  
 10 (t, J = 7.04 Hz, 2 H) 1.83 (t, J = 10.17 Hz, 2 H) 2.16 (d, J = 5.09 Hz, 1 H) 2.29-2.45 (m,  
 2 H) 3.02 (br. s., 1H) 3.16-3.44 (m, 9 H) 5.22-5.52 (m, 1 H) 5.73 (s, 1 H) 6.24 (s, 2 H)  
 7.44-7.75 (m, 5 H) 7.89 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.94-8.07 (m, 3 H).

Adım 9: 4-(5-amino- 6-(3- floro-4-(((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)-2- hidroksietil  
 karbamoil) fenil) pirazin- 2-il)-2,2- diflorosikloheksil benzoat, 4-(5- amino-6-(3- floro-4-  
 15 (((S)-1-(3-floro- 5-iyodofenil)-2- hidroksietil) karbamoil) fenil) pirazin- 2-il)-2,2-  
 diflorosikloheksil benzoat: DMF (1ml) içindeki bir 4-(3- amino- 6-(4-(benziloksi)- 3,3-  
 diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit (434 mg, 0.92 mmol) (4-(3- amino-  
 6-(((R)- 4-(benziloksi)- 3,3- diflorosikloheksil) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit), (S)- 2-  
 amino- 2-(3- floro- 5-iyodofenil) etanol (320 mg, 1.012 mmol), HOAt (250 mg, 1.840  
 20 mmol) ve EDC (353 mg, 1.840 mmol) karışımına DIEA (1.607 mL, 9.20 mmol) ilave  
 edildi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Karışım, EtOAc  
 ile seyreltildi, su ile üç kez ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu, açık sarı renkli viskoz bir  
 sıvı olarak ham ürünü verecek şekilde konsantre edildi.

ISCO saflaştırmasından sonra (24 g silika, heptanda % 10 ila % 80 EtOAc, 35 dakika),  
 25 istenen ürün, iki olası izomeri içeren açık sarı bir sıvı olarak elde edildi. (601 mg, 0.818  
 mmol, % 89 verim) LC-MS (m / z): (MH<sup>+</sup>) 735.0 1.09 dk. 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
 ppm 1.71 (br. s., 1 H) 1.80-2.00 (m, 2 H) 2.18-2.39 (m, 2 H) 2.39-2.52 (m, 1 H) 2.53-  
 2.70 (m, 1 H) 3.13 (br. s., 1 H) 3.82-4.07 (m, 2 H) 4.78 (s, 2 H) 5.23 (d, J = 5.09 Hz, 2  
 H) 7.02-7.16 (m, 1 H) 7.31-7.39 (m, 1 H) 7.41-7.50 (m, 2 H) 7.50-7.76 (m, 5 H) 7.87-  
 30 8.03 (m, 2 H) 8.07-8.23 (m, 3 H).

Adım 10: 4-(3-Amino- 6-(3,3- difloro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-  
 (((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)-2 -hidroksietil) benzamid: Oda sıcaklığında, MeOH (8 ml),  
 THF (8 ml) ve Su (8 ml) içindeki 4-(5- amino-6-(3- floro-4-(((S)-1-(3- floro- 5-iyodofenil)-

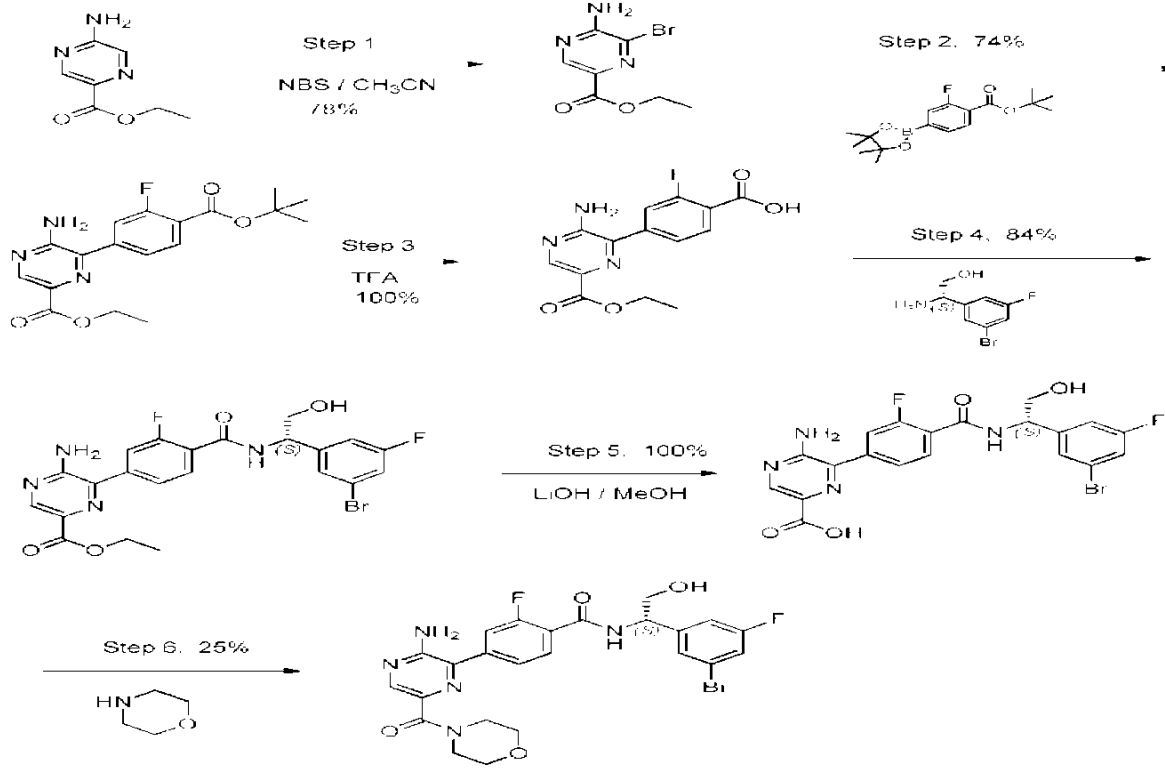
2- hidroksietil) karbamoil) fenil) pirazin- 2-il)-2,2- diflorosikloheksil benzoata (600 mg, 0.817 mmol), LiOH.H<sub>2</sub>O (206 mg, 4.90 mmol) ilave edildi. Sonuçtaki karışım 2 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı konsantre edildi ve kalıntıya 30 ml EtOAc ilave edildi, suyla (10 ml x 3) yıkandı, kurutuldu, süzüldü ve gece boyunca bekletildiğinde kirli beyaz bir katı halini alan açık sarı bir yapışkan sıvı olarak ham ürün verecek şekilde konsantre edildi. (515 mg, % 100 verim). LC- MS (m/z): (MH<sup>+</sup>) 631.1, 0.771 dk.

Adım 11: 4-(3-Amino- 6-((1S,4S)- 3,3- difloro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)-2 -hidroksietil) benzamid: Adım 10 de elde edilen bileşik kiral ayırma kolonu ile (OJ kolonu (21 X250 mm) SFC = 100 ml / dakika, CO<sub>2</sub>/EtOH = 85/15, yükleme: 70 mg / 7 ml EtOH, 274 bar) ki kiral saf bileşik elde edilmesi için saflaştırıldı. 4-(3-Amino- 6-((1S,4S)- 3,3- difloro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)-2 -hidroksietil) benzamid (255 mg, % 27.8 verim) 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.46-1.69 (m, 2 H) 1.71-2.26 (m, 4 H) 2.79-3.02 (m, 1 H) 3.58-3.83 (m, 2 H) 4.94-5.15 (m, 2 H) 5.25 -5.45 (m, 1 H) 6.11-6.26 (m, 1 H) 7.19-7.34 (m, 1 H) 7.46-7.56 (m, 1 H) 7.56-7.66 (m, 2 H) 7.66-7.77 (m, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.66-8.79 (m, 1H). 4-(3-Amino- 6-((1R,4R)- 3,3- difloro- 4- hidroksisikloheksil) pirazin-2- il)- 2-floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)-2 -hidroksietil) benzamid (53 mg, % 5.77 verim) 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.15-1.30 (m, 1 H) 1.48-1.69 (m, 2 H) 1.72-2.25 (m, 5 H) 2.77-2.97 (m, 2 H) 3.57-3.84 (m, 3 H) 4.92 -5.14 (m, 2 H) 5.27-5.42 (m, 1 H) 6.10-6.24 (m, 2 H) 7.16-7.34 (m, 1 H) 7.46-7.57 (m, 1 H) 7.57-7.67 (m, 2 H) 7.67-7.77 (m, 1 H) 7.95 (s, 1H) 8.63-8.80 (m, 1 H).

### Ornek 473

**(S)-4-(3- amino- 6-(morfolin- 4- karbonil) pirazin-2- il)- N-(3- bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid sentezi**





Adım 1: Etil 5- amino -6-bromo pirazin- 2-karboksilat: Oda sıcaklığında asetonitril (20 mL) içindeki bir etil 5- amino pirazin- 2-karboksilat (880 mg, 5.26 mmol) çözeltisine NBS (984 mg, 5.53 mmol) ilave edildi, sonuçtaki çözelti, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile seyreltildi, doymuş NaHCO<sub>3</sub> tuzlu su ve su ile yıkandı, kurutuldu, süzüldü ve ISCO (24 g silika jel kolonu, Heptan içinde % 0 ila 50 EtOAc, 30 dk) ile saflaştırılan ham ürünü verecek şekilde konsantre edildi. 1.01 g, % 78 verim. LC- MS (m/z): 247.9 (MH<sup>+</sup>), 0.51 dk.

Adım 2: Etil 5- amino- 6-(4-(tert- bütoksikarbonil)-3- florofenil) pirazin-2- karboksilat: DME (5 mL) içindeki bir etil 5- amino -6-bromo pirazin- 2-karboksilat (210 mg, 0.853 mmol), tert- bütül 2- floro- 4-(4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2-il) benzoat (357 mg, 1.109 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (69.7 mg, 0.085 mmol) ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(362 mg, 3.41 mmol) karışımı, 20 ml'lik bir şişeye konuldu ve kapatıldı. Karışım 110 °C'de 15 dakika süreyle mikro dalgalanmıştır. Karışım EtOAc ile seyreltildi, iki kez su ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu, süzüldü ve açık sarı bir katı olarak ham ürünü vermek üzere konsantre edildi. Ham ürün, 228 mg (% 74 verim) açık sarı bir katı verecek şekilde ISCO (12 g, heptan içinde % 10-55 EtOAc, 30 dakika) ile arıtıldı. LC- MS (m/z): 362.1 (MH<sup>+</sup>), 0.89 dk.

Adım 3: 4-(3- amino- 6-(etoksikarbonil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoik asit: Oda sıcaklığında, DCM (4 mL) içindeki bir etil 5-amino- 6-(4-(tert- bütoksikarbonil)- 3-

florofenil)- pirazin- 2- il)-2- florobenzoat (0,253 g, 0.7 mmol) çözültisine, TFA (2.157 mL, 28.0 mmol) ilave edildi. Sonuçtaki çözelti 2 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözeltisi konsantre edildi ve bir TFA tuzu halinde ham istenen ürün verecek şekilde kurutuldu. Bu ürün, bir sonraki adımda doğrudan kullanıldı. 0.214 g (% 100 verim) hafif yapışkan bir sıvı elde edildi. LC- MS (m/z): 306.1 (MH<sup>+</sup>), 0.563 dk.

Adım 4: (S)- etil 5- amino- 6-(4-((1-(3- bromo- 5-florofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) pirazin- 2- karboksilat: DMF (2.5 mL) içindeki bir 4-(3- amino- 6-(etoksikarbonil) pirazin- 2-il)-2- florobenzoik asit (0.214 g, 0.7 mmol), (S)- 2- amino- 2-(3- bromo- 5- florofenil) etanol (272 mg, 1.009 mmol), HOAt (187 mg, 1.376 mmol) ve EDC (264 mg, 1.376 mmol) karışımına, DIEA (0.961 mL, 5.50 mmol) ilave edildi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Karışım, EtOAc ile seyreltildi, su ile üç kez ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu, açık sarı renkli viskoz bir sıvı olarak ham ürünü verecek şekilde konsantre edildi. ISCO saflaştırması (12 g silika, heptan içinde % 10 ila % 90 EtOAc, 30 dakika) istenen ürünü (200 mg, % 84 verim) açık sarı bir sıvı olarak sağladı. LC- MS (m/z): 522.9 (MH<sup>+</sup>), 0.787 dk.

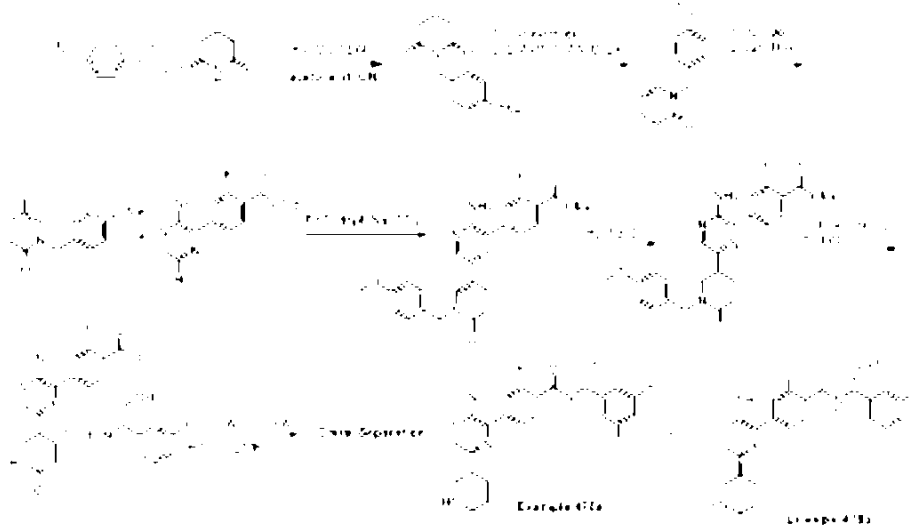
Adım 5: (S)-5- amino- 6-(4-((1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) pirazin- 2- karboksilik asit: MeOH (2ml), THF (2mL) ve su (2mL) içindeki bir (S)- etil 5- amino- 6-(4-((1-(3- bromo- 5-florofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) pirazin- 2- karboksilat (220 mg, 0.422 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O (142 mg, 3.38 mmol) karışımı, oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Karışım konsantre edildi, kalıntıya 2ml su ilave edildi, daha sonra 3N HCl son pH yaklaşık 4 olana kadar karıştırılarak eklendi. Elde edilen karışım daha sonra konsantre edildi ve ham ürün açık sarı bir katı verecek şekilde daha fazla kurutuldu. (208 mg, 0.422 mmol, % 100 verim). LC- MS (m/z): 494.9 (MH<sup>+</sup>), 0.653 dk.

Adım 6: (S)-4-(3- amino- 6-(morfolin- 4- karbonil) pirazin-2- il)- N-(3- bromo- 5- florofenil)- 2- hidroksietil)- 2- florobenzamid: DMF (0.5 mL) içindeki bir (S)-5- amino- 6-(4-((1-(3- bromo- 5- florofenil)- 2-hidroksietil) karbamoil)-3- florofenil) pirazin- 2- karboksilik asit (40 mg, 0.081 mmol), morfolin (28.3 mg, 0.324 mmol), HOAt (33.1 mg, 0.243 mmol) ve EDC (46.6 mg, 0.243 mmol) karışımına, DIEA (0.170 mL, 0.973 mmol) ilave edildi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Karışım, EtOAc ile seyreltildi, su ile üç kez ve tuzlu su ile yıkandı, kurutuldu, açık sarı renkli viskoz bir sıvı olarak ham ürünü verecek şekilde konsantre edildi. Ham ürün 1.5 mL

DMSO içerisinde çözündürüldü, filtre edildi , ve hazırlayıcı HPLC ile saflaştırıldı. (14 mg, % 25.3 verim). LC- MS (m/z): 563.9 (MH<sup>+</sup>), 0.707 dk. 1H NMR (500 MHz, ACETONITRILE-d<sub>3</sub>) δ ppm 3.56-3.99 (m, 13 H) 5.06-5.23 (m, 1 H) 5.78-6.13 (m, 2 H) 7.22 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 7.27 -7.36 (m, 1 H) 7.41-7.79 (m, 5 H) 7.89-8.05 (m, 1 H) 8.25-8.43 (m, 1 H).

#### Ornek 478a ve 478b

**4-(3- amino-6-((R)-6- oksopiperidin- 3-il) pirazin- 2-il)-2- floro- N-((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2- hidroksietil) benzamid (Ornek 478a) ve 4-(3- amino-6 -((S)-6- oksopiperidin- 3-il) pirazin- 2-il)- 2- floro-N -((S)-1-(3- floro- 5- iyodofenil)-2- hidroksietil) benzamid (Ornek 478b).**



**1-(4- metoksibenzil) piperidin- 2,6- dion:** Glutarimid (5 g, 44.2 mmol) asetonada süspanse edildi (hacim: 100 mL) ve daha sonra K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(12.22 g, 88 mmol), Bu<sub>4</sub>Ni (3.27 g, 8.84 mmol) ve 4- metoksibenzil klorür (6.02 mL, 44.2 mmol) ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında gece boyunca çalkalandı ve celite'den süzüldü ve daha sonra vakumda konsantre edildi ve kalıntı, renksiz bir katı halinde 8.99 gramını istenen ürünü vermek üzere flaş kromatografisiyle (% 0-50 EtOAc / heptan) arıtıldı. LCMS (m / z): (MH<sup>+</sup>), 234.2, 0.66 dk.

**1-(4- metoksibenzil)-3,4- dihidropiridin- 2 (1H)-on :** 1-(4- metoksibenzil) piperidin- 2,6- dion (8.99 g, 38.5 mmol) toluen (Hacim: 128 ml) içinde çözüldü ve -78 °C'ye soğutuldu. L-Selectride (42.4 ml, 42.4 mmol) damla damla eklendi ve karışım 1 saat çalkalandı. 1 saat sonra, çökelti ile birlikte kalın bulamaç gözlemlendi. Reaksiyon karışımı, karışımı

homojenize etmek için kısa bir süre soğutma banyosunun dışına çekildi. Daha sonra bir kısım DMAP (0.047 g, 0.385 mmol) eklendi ve daha sonra DIEA (38.4 ml, 220 mmol) eklendi ve ardından TFAA (6.53 ml, 46.2 mmol) eklendi. Daha sonra soğutma şişesi çıkartıldı ve reaksiyon karışımı 2 saat boyunca oda sıcaklığında çalkalandı ve su ile söndürüldü ve ürün EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleşik organik katman, kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), süzüldü ve sarı bir şurup halinde 7.66 g istenen ürünü vermek üzere flaş kromatografi ile saflaştırılan ham bir kalıntıyı verecek şekilde vakumla konsantre edildi. LCMS (m / z): (MH<sup>+</sup>), 234.2, 0.73 dk.

5-iyodo- 1-(4- metoksibenzil)- 3,4- dihidropiridin- 2(1H)-on : 1-(4-metoksibenzil)-3,4-dihidropiridin-2 (1 H)-on (2 g, 9.21 mmol) MeOH (90 mL) içerisinde çözündürüldü ve -78 °C'ye soğutuldu. ICl (13.81 ml, 13.81 mmol) yavaş yavaş ilave edildi ve karışım 1 saat çalkalandı ve daha sonra doymuş Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ilave edildi ve karışım, oda sıcaklığında görülene kadar çalkalandı. Çözücü vakum ortamında buharlaştırılmıştır. Kalıntı, DCM içerisinde çözülür ve doymuş Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ve daha sonra su ile yıkandı ve kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), filtrelendi ve vakumda konsantre edildi. Kalıntı, tolüen (40 mL) içinde çözülür ve trifloroasetik asit (100 uL) ile işlemden geçirildi ve 15 dakika boyunca 145 °C'ye kadar hemen ısıtıldı ve daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve ET<sub>3</sub>N (5 mL) ilave edildi. Karışım, 1 saat boyunca çalkalandı ve vakumda konsantre edildi ve daha sonra kalıntı, sakızımsı bir şurup halinde istenen ürünü vermek üzere flaş kromatografisiyle (% 0-20 EtOAc / heptan) arıtıldı. LCMS (m / z): (MH<sup>+</sup>), 344.1, 0.88 dk.

Metil 4-(3- amino- 6-(1-(4- metoksibenzil)- 6- okso- 1,4,5,6- tetrahidropiridin-3- il) pirazin-2-il)- 2- florobenzoat: 5- iyodo- 1-(4- metoksibenzil)- 3,4- dihidropiridin- 2(1H)-on (630 mg, 1.836 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklentisi (150 mg, 0.184 mmol), metil 4-(3- amino- 6-bromo pirazin- 2- il)-2- florobenzoat (1028 mg, 2.75 mmol) ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2754 µl, 5.51 mmol) bir şişe içinde birleştirildi ve daha sonra DME (Hacim: 6120 µl) ilave edildi. Karışımın gazı alındı ve azot ile temizlenmiş ve daha sonra nihai olarak 2 saat boyunca 90 °C'de ısıtıldı ve bunun üzerine ba şlangıç malzemesinin tam tüketimi gözlenmiştir. Reaksiyon karışımı EtOAc ve su ile seyreltildi ve organik katman ayrıldı ve kurutuldu (MgSO<sub>4</sub>), filtrelendi ve vakumda konsantre edildi ve kalıntı, sarı bir katı halinde 361 mg istenilen ürünü sağlayacak şekilde flaş kromatografisi (% 0-60 EtOAc/ DCM) ile saflaştırıldı. LCMS (m / z): (MH<sup>+</sup>), 463.1, 0.88 dk.

Metil 4-(3- amino -6-(6- oksopiperidin- 3- il) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat: Metil 4-(3- amino- 6-(1-(4- metoksibenzil)- 6- okso- 1,4,5,6- tetrahidropiridin-3- il) pirazin- 2-il)- 2-

florobenzoat (361 mg, 0.781 mmol), MeOH (Hacim: 7 mL) içinde çözüldü ve daha sonra Pd-C (400 mg, 3.76 mmol) eklendi. Karışım boşaltıldı ve üç kere hidrojenle temizlendi ve son olarak, karışım gece boyunca 1 atm hidrojen altında çalkalandı. Ertesi sabah, aşırı indirgenmiş amino-pirazin ile birlikte istenen ürün elde edildi.

5 Karışım, celite üzerinden filtre edildi ve süzüntü, vakumla konsantre edildi ve kalıntı, DCM içerisinde çözüldü ve 1 gün boyunca hava altında çalkalandı ve daha sonra konsantre edildi ve sarı bir katı halinde, 144 mg istenen ürünü vermek üzere flaş kromatografisi (% 0-50 DCM / EtOAc) ile arıtıldı. LCMS (m / z): (MH<sup>+</sup>), 465.1, 0.81 dk.

10 4-(3- amino- 6-(6- oksopiperidin- 3- il) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit: Metil 4-(3- amino -6-(6- oksopiperidin- 3- il) pirazin- 2-il)-2- florobenzoat (144 mg, 0.310 mmol), TFA (Hacim: 3 mL) içinde çözüldü ve mikrodalgada 30 dakika boyunca 150 °C'de ısıtıldı. Çözücü, vakumla buharlaştırıldı ve kalıntı, ham debenzillenmiş laktamı elde etmek için tolüen ile üç kere azeotroplandı. Ham ürün THF (Hacim: 3 mL, Oran: 3 ve MeOH (Hacim: 1,500 mL, Oran: 1.5) içinde çözüldü ve karışıma su (Hacim: 1,500 mL, 15 Oran: 1,5) içinde çözülmüş LiOH (0.037 g, 1.550 mmol) ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 30 dakika çalkalandı ve vakumda konsantre edildi ve kalıntı, 2 mL (4.0 N HC1) ile nötrale edildi ve çözücü buharlaştırıldı. Kalıntı, ham asidi verecek şekilde bir kez THF ile bir kez tolüen ile azeotroplandı ve bir sonraki aşamaya (nicel verim varsayılarak) daha fazla saflaştırılmadan alındı. LCMS (m / z): (MH<sup>+</sup>), 331.2, 0.44 dk.

20 4-(3- Amino- 6-(6 -oksopiperidin- 3- il) pirazin- 2- il)-2- floro- N-((S)- 1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2-hidroksietil) benzamid: 4-(3- amino- 6-(6- oksopiperidin- 3- il) pirazin- 2- il)-2- florobenzoik asit (41.0 mg, 0.124 mmol), DIEA (0.108 mL, 0.620 mmol) ve HATU (94 mg, 0.248 mmol) DMF (1.0 mL) içinde birleştirildi ve daha sonra (S)- 2- amino- 2- (3- floro- 5- iyodofenil) etanol (39.4 mg, 0.124 mmol) ilave edildi. Karışım, oda 25 sıcaklığında 1 saat boyunca çalkalandı ve daha sonra TFA katkısı olarak başlık bileşiği verecek şekilde ters faz HPLC ile doğrudan saflaştırmaya tabi tutuldu. Liyofilizasyondan sonra elde edilen katı, MeOH içinde çözüldü ve silika kartuşu ihtiva eden bazik karbonattan geçirildi ve filtrat, 28.5 mg diastereomer karışımını vermek üzere vakum içinde konsantre edildi. Kalıntı, iki diastereomer sağlamak için kiral SFC 30 ile arıtıldı:

Diastereomer 1 (Ornek 478a): 4-(3- Amino-6-((R)- 6 -oksopiperidin- 3- il) pirazin- 2- il)- 2- floro- N-((S)- 1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2-hidroksietil) benzamid (8.8 mg). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7.88 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.64 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz,

1H), 7.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.67-3.83 (m, 2H), 3.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.00-3.15 (m, 1H), 2.28-2.46 (m, 2H), 1.88-2.16 (m, 2H); LCMS (m/z): (MH<sup>+</sup>), 594.1, 0.71 dk.

Diastereomer 2 (Ornek 478b): 4-(3- Amino-6-((R)- 6 -oksopiperidin- 3- il) pirazin- 2- il)-  
 5 2- floro- N-((S)- 1-(3- floro- 5- iyodofenil)- 2-hidroksietil) benzamid (8.2 mg) <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7.89 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.65-3.89 (m, 2H), 3.37-3.53 (m, 2H), 2.96-3.16 (m, 1H), 2.31-2.59 (m, 2H), 1.88-2.20 (m, 2H); LCMS (m/z): (MH<sup>+</sup>), 594.1, 0.71 dk.

## 10 **Biyolojik Aktivite**

ERK1 ve ERK2'nin inhibisyonu, aşağıdaki yöntemler kullanılarak ölçüldü.

### **Aktifleştirilmiş ERK2 (20 pM) Kinaz Testi:**

Aktive edilmiş ERK2'ye karşı bileşik gücü, biyotinitle edilmiş ERKtide peptid substratının ([Biotin] -AHA-K-R-E-L-V-E-P-L-T-P-S-G-E-A-P-N-Q-A-L-L-R- [NH<sub>2</sub>], EGF reseptöründen türetilen peptid dizisi: SEK ID NO: 1) ERK2-katalizli fosforilasyonunu  
 15 ölçen bir kinaz analizi kullanılarak belirlendi. Analiz, 20 mM HEPES [pH 7.5], 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, % 0.01 Tween-20, % 0.05 BSA içinde 0.02 nM ERK2, 400 nM ERKtide peptid ve 35 µM ATP (tüm konsantrasyonlar, reaksiyon içinde nihaidir), toplamda 10.25 µL'lik bir hacimde kullanılarak gerçekleştirildi. IC<sub>50</sub> eğrilerinin  
 20 oluşturulması için 41x nihai konsantrasyonda 16 noktali, yarı log seyreltme serisi bileşikler kullanıldı. Bileşik seyreltme serileri % 100 DMSO içerisinde hazırlandı. ERK2, çevre sıcaklığında 30 dakika süresince bileşikler ile önceden inkübe edildi. Reaksiyon, bir ERKtit peptidi ve ATP substrat kokteylinin eklenmesiyle başlatıldı ve ortam sıcaklığında 4 saat sürdürülmeye bırakıldı. Reaksiyon, 100 mM Tris-Cl [pH 7.5], 25  
 25 mM EDTA, % 0.01 Tween 20, 20 µg/ mL AlphaScreen Protein A Acceptor Boncukları, 20 µg/ mL Streptavidin Donor Boncukları (PerkinElmer, Waltham, MA) ve 1: 1000 seyreltme fosfo- EGF Reseptörü (Thr669) antikorundan (Kedi# 8808, Hücre Sinyal Teknolojisi, Danvers, MA) oluşan 10 µL'lik bir 2x durdurma tamponu ilavesiyle sonlandırıldı. Sonlandırılmış reaksiyonlar okundu, karanlıkta bir gece boyunca  
 30 inkübasyondan sonra, sırasıyla 680 nm ve 570 nm'ye ayarlanmış uyarım ve emisyon dalga boyları ile bir EnVision Multilabel Plaka Okuyucu (PerkinElmer, Waltham, MA) üzerinde okundu. IC<sub>50</sub> değerleri dört parametrelili bir uyum kullanılarak belirlendi.

Aşağıdaki Tablodaki bazı bileşikler için aşağıdaki analiz koşulları (ERK2 Yeni) kullanıldı ve IC50 için 0.1  $\mu$ M ya da yukarısında yukarıda açıklanan tahlile esas olarak benzer IC50'ler temin edildi. Bu tahlilin sınırlamasına ulaşıldığında, yukarıda tarif edilen analiz kullanılmıştır.

- 5 Aktive edilmiş ERK2'ye karşı bileşik gücü, biyotinile edilmiş ERKtide peptid substratının ([Biotin] -AHA-K-R-E-L-V-E-P-L-T-P-S-G-E-A-P-N-Q-A-L-L-R- [NH<sub>2</sub>], EGF reseptöründen türetilen peptid dizisi: SEK ID NO: 1) ERK2-katalizli fosforilasyonunu ölçen bir kinaz analizi kullanılarak belirlenir. Analiz, 50 mM HEPES [pH 7.5], 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, % 0.01 Tween-20, % 0.05 BSA içinde 0.25 nM ERK2, 200 nM
- 10 ERKtide peptid ve 35  $\mu$ M ATP (tüm konsantrasyonlar, reaksiyon içinde nihaidir), toplamda 10.25  $\mu$ L'lik bir hacimde kullanılarak gerçekleştirilir. IC50 eğrilerinin oluşturulması için 41x nihai konsantrasyonda 16 noktalı, yarı log seyreltme serisi bileşikler kullanılır. Bileşik seyreltme serileri % 100 DMSO içerisinde hazırlanır. ERK2, çevre sıcaklığında 30 dakika süresince bileşikler ile önceden inkübe edilir. Reaksiyon,
- 15 bir ERKtit peptidi ve ATP substrat kokteylinin eklenmesiyle başlatılır ve ortam sıcaklığında 2 -3 saat sürdürülmeye bırakılır. Reaksiyon, 100 mM Tris-Cl [pH 7.5], 25 mM EDTA, % 0.01 Tween 20, 10  $\mu$ g/ mL AlphaScreen Protein A Acceptor Boncukları, 10  $\mu$ g/ mL Streptavidin Donor Boncukları (PerkinElmer, Waltham, MA) ve 1,4  $\mu$ g/ mL fosfo- EGF Reseptörü (Thr669) antikorundan (Kedi# 3056, Hücre Sinyal Teknolojisi,
- 20 Danvers, MA) oluşan 10  $\mu$ L'lik bir 2x durdurma tamponu ilavesiyle sonlandırılır. Sonlandırılmış reaksiyonlar okundu, karanlıkta bir gece boyunca inkübasyondan sonra, sırasıyla 680 nm ve 570 nm'ye ayarlanmış uyarım ve emisyon dalga boyları ile bir EnVision Multilabel Plaka Okuyucu (PerkinElmer, Waltham, MA) üzerinde okunur. IC50 değerleri dört parametrelili bir uyum kullanılarak belirlenir.

25 **Aktifleştirilmiş ERK1 Kinaz Testi:**

- Aktive edilmiş ERK1'ye karşı bileşik gücü, biyotinile edilmiş ERKtide peptid substratının ([Biotin] -AHA-K-R-E-L-V-E-P-L-T-P-S-G-E-A-P-N-Q-A-L-L-R- [NH<sub>2</sub>], EGF reseptöründen türetilen peptid dizisi: SEK ID NO: 1) ERK1-katalizli fosforilasyonunu ölçen bir kinaz analizi kullanılarak belirlenir. Analiz, 20 mM HEPES [pH 7.5], 5 mM
- 30 MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, % 0.01 Tween-20, % 0.05 BSA içinde 0.2 nM ERK1, 200 nM ERKtide peptid ve 45  $\mu$ M ATP (tüm konsantrasyonlar, reaksiyon içinde nihaidir), toplamda 10.25  $\mu$ L'lik bir hacimde kullanılarak gerçekleştirildi. IC50 eğrilerinin oluşturulması için 41x nihai konsantrasyonda 16 noktalı, yarı log seyreltme serisi

bileşikler kullanıldı. Bileşik seyreltme serileri % 100 DMSO içerisinde hazırlandı. ERK1, çevre sıcaklığında 30 dakika süresince bileşikler ile önceden inkübe edildi. Reaksiyon, bir ERKtit peptidi ve ATP substrat kokteylinin eklenmesiyle başlatıldı ve ortam sıcaklığında 4 saat sürdürülmeye bırakıldı. Reaksiyon, 100 mM Tris-Cl [pH 7.5], 25 mM EDTA, % 0.01 Tween 20, 10 µg/ mL AlphaScreen Protein A Acceptor Boncukları, 10 µg/ mL Streptavidin Donor Boncukları (PerkinElmer, Waltham, MA) ve 1,4 µg/ mL fosfo- EGF Reseptörü (Thr669) antikorundan (Kedi# 3056, Hücre Sinyal Teknolojisi, Danvers, MA) oluşan 10 µL'lik bir 2x durdurma tamponu ilavesiyle sonlandırılır. Sonlandırılmış reaksiyonlar okundu, karanlıkta bir gece boyunca inkübasyondan sonra, sırasıyla 680 nm ve 570 nm'ye ayarlanmış uyarım ve emisyon dalga boyları ile bir EnVision Multilabel Plaka Okuyucu (PerkinElmer, Waltham, MA) üzerinde okundu. IC50 değerleri dört parametrelili bir uyum kullanılarak belirlendi.

Tüm IC50'ler, bilimsel gösterimle sunulur; burada 'E' 10'un kuvvetini gösterir; örneğin, 1.63E-03,  $1.63 \times 10^{-3}$  veya 0.00163'ü temsil eder.

15

Örnek	ERK2 (µM)	Yeni	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 Alfa ekranı (µM)
1	1.63E-03			1.06E-03
2				1.92E-01
3	1.23E+01			
4	3.15E-01			
5	2.78E-01			
6	3.54E-01			
7	6.52E-02			
8	4.12E-03			
9	3.57E-03			



10	1.21E-02		
11	3.77E-03		
12	3.96E-02		
13	3.61E-01		
14	1.27E-02		
15	2.35E-01		
16	2.06E-01	1.97E-01	
17	6.44E-02	2.97E-02	
18		3.96E-05	
19	6.03E+00		
20	1.09E+00		
21	2.67E+00		
22	5.81E-01		
23	3.93E-01		
24	4.53E-01		
25	3.43E-04		
26	3.27E-03		
27	4.10E-03	1.87E-03	
28	2.55E-03	1.20E-03	
29	7.52E-02		
30	6.95E-02	2.25E-02	

31	7.40E-02	3.20E-02	
32	2.43E-02		
33	1.82E-02	1.32E-02	
34	7.13E-03	3.98E-03	
35	1.09E-03		
36	1.60E-03		
37	1.05E-03		
38	8.09E-03		
39	2.48E-03	1.30E-03	
40	2.46E-03	1.26E-03	
41	5.10E-02		
42	5.44E-03		
43	5.32E-03		
44	4.77E-03		
45	3.61E-03		
46	4.79E+00		
47	8.18E-04		
48	1.22E-01		
49	4.59E-02		
50	8.39E-03		
51	2.70E-02		

52	3.03E-02		3.12E-02
53	1.23E-02		
54	1.07E-01		
55		1.39E-04	
56	3.89E-03		
57	1.14E-03		
58	3.61E-03		
59	3.50E-04		
60	1.24E-02		
61	1.24E-03		
62	6.41E-02		
63	2.33E-02		
64		4.36E-03	3.64E-03
65		6.84E-04	1.84E-03
66		4.18E-02	5.53E-02
67		6.77E-02	8.55E-02
68	3.14E-01		2.14E-01
69		1.00E-02	1.60E-02
70		3.31E-01	5.74E-01
71		8.78E-03	1.72E-02
72	1.77E-01		

73		1.29E-03	3.08E-03
74		2.03E-02	3.76E-02
75	1.22E+00		1.16E+00
76		3.04E-03	5.24E-03
77		5.08E-02	9.76E-02
78	1.72E-01		
79	3.24E-02		3.33E-02
80		5.10E-04	5.84E-04
81	4.87E-04	1.63E-04	1.66E-04
82		9.00E-04	2.13E-03
83	7.52E-04		5.74E-04
84		2.05E-03	9.64E-03
85		1.31E-03	2.06E-02
86		3.75E-03	4.78E-03
87		2.09E-01	2.66E-01
88		7.05E-02	8.14E-02
89		2.02E-02	9.80E-03
90		3.30E-02	4.90E-02
91		2.84E-01	5.59E-01
92		1.35E-01	2.67E-01
93		5.05E-01	8.87E-01

94		8.79E-04	9.14E-04
95		1.36E-04	5.33E-04
96		8.46E-02	9.13E-02
97	2.33E-01		1.10E-01
98		1.58E-02	2.63E-02
99	1.21E-02		
100	7.76E-03		
101	7.69E-02		
102	9.17E-02		
103	3.16E-02		
104	1.91E-01		
105		2.56E-03	
106		1.28E-03	
107	1.16E-03		
108	9.77E-03		
109	5.81E-03		
110	1.00E+00		
111	3.08E-02		
112	1.41E-01		
113	7.80E-01		
114	1.24E-01		

115	2.74E-01		
116	1.89E-02	9.42E-03	
117	4.79E-03		
118	1.76E-02		
119	5.49E-04		
120	1.35E-03	5.36E-04	
121	3.40E-04	2.17E-04	
122		7.38E-03	1.10E-02
123	5.93E-04		
124	6.26E-02		
125	2.23E+00		
126	1.69E-01		
127	2.43E-04	6.04E-05	
128	8.35E-04		
129	2.02E-03		
130	1.66E-03		
131	9.92E-02		
132	8.13E-04		
133		1.87E-05	
134	2.02E-01		
135		6.31E-04	

136	4.51E-03		
137	3.10E-02		
138	1.33E-02		
139	7.95E-03		
140	1.41E-03		
141	1.83E-04		
142		2.10E-04	2.01E-04
143		3.64E-04	2.65E-04
144	1.18E-03		
145	7.33E-03		
146	3.39E-03		
147	4.54E-02		
148	1.90E-03		
149	1.49E-04		
150		9.37E-05	
151	1.15E-04	2.33E-05	
152	1.45E-04	4.10E-05	
153	3.80E-04		
154	2.88E-04		
155	1.89E-03		
156	3.32E-03		

157	4.16E-04		
158	6.34E-04		
159	3.14E-03		
160	6.53E-04		
161	5.78E-03		
162	4.87E-04		
163	5.14E-03		
164	1.40E-03		
165	3.90E-01		
166		2.45E-05	
167	9.98E-04		
168	5.13E-03		
169	1.41E-03		
170	1.58E-03		
171	1.09E-03		
172	1.58E-04	7.85E-05	
173			7.58E-04
174		2.10E-05	
175		2.85E-05	
176		2.82E-05	
177		2.29E-05	



178		2.11E-04	
179		6.12E-06	
180		6.71E-06	
181		1.19E-05	
182		5.10E-05	
183		5.71E-05	
184		2.61E-05	
185		9.24E-04	
186		6.53E-04	
187		3.63E-05	
188		4.69E-05	
189		1.39E-05	
190		1.76E-05	
191	4.53E-03	1.49E-03	
192	8.04E-03	4.93E-03	
193	1.19E-03	5.61E-04	
194	2.60E-04	9.55E-05	
195	2.82E-04	1.02E-04	
196	9.29E-04	3.63E-04	
197	2.10E-03	7.51E-04	
197		4.00E-05	

198		2.23E-04	
199		3.00E-04	
200	2.07E-04	8.42E-05	1.83E-04
201			6.42E-02
202		1.52E-04	
203		7.33E-03	
204		5.46E-02	
205			8.02E-02
206		1.04E-05	
207		4.30E-01	
208		7.44E+00	
209		3.28E+00	
210		1.03E+01	
211	5.44E-03		
212	3.97E-04		
213	1.19E-02		
214	1.34E-02		
215	2.85E-02		
216	1.81E-03		
217	1.13E-03		
218	2.42E-02		

219	3.27E-02		
220	7.23E-02		
221	3.06E-02		
222	2.48E-02		
223	1.04E-02		
224	1.88E-02		
225	9.01E-05		
226	4.97E-05		
227	8.11E-04		
228		5.05E-05	
229	1.07E-03		
230	8.99E-04		
231	2.17E-04		
232	2.57E-04		
233		2.09E-05	
234	1.47E-03		
235	3.26E-04		
236	5.66E-02		
237	2.61E+00		
238	3.52E-01		
239	2.85E-02		

240		1.99E-05	
241		9.44E-04	
242		8.75E-06	
243		1.21E-05	
244		1.57E-01	
245	2.67E-03		
246	1.52E-03		
247	7.30E-04		
248		3.64E-05	
249	3.71E-03		
250		3.64E-05	
251	7.04E-03		
252	2.60E-03		
253		1.06E-04	
254		5.99E-05	
255		2.87E-05	
256		2.58E-05	
257		1.97E-05	
258		3.43E-05	
259		1.27E-05	
260		2.08E-05	

261		1.68E-05	
262		1.40E-05	
263	1.91E-04	9.23E-05	
264		4.31E-05	
265		3.10E-05	
266		4.87E-05	
267		1.58E-05	
268	4.80E-03		
269	1.08E-03		
270		4.67E-05	
271		3.08E-05	
272		6.19E-05	
273		4.82E-05	
274		3.12E-05	
275		7.45E-05	
276		3.71E-05	
277		7.07E-05	
278		1.46E-04	
279	5.18E-04	4.29E-04	
280	1.66E-03		
281	1.79E-03		

282	1.20E-03		
283	1.69E-04	3.78E-05	
284	2.96E-04		
285	2.66E-02		
286	3.90E-03		
287	7.94E-04		
288	2.03E-03		
289	1.92E-04	8.14E-05	
290	1.74E-03		
291	1.48E-03		
292	2.82E-03		
293	2.65E-02		
294	2.06E-03		
295	5.95E-04		
296	1.08E-03		
297	1.53E-04	7.15E-05	
298	1.95E-03		
299	3.57E-03		
300	2.28E-04	6.55E-05	
301		9.33E-05	
302	1.69E-04	5.47E-05	

303	2.21E-04		
304	2.50E-03		
305	1.91E-03		
306	3.78E-04		
307	2.00E-04		
308	1.29E-04	3.45E-05	
309	1.04E-04	2.63E-05	
310	2.42E-04		
311	1.19E-03		
312	3.74E-03		
313	6.17E-04		
314	1.48E-03		
315		5.00E-06	
316	3.30E-01		
317	1.34E+00		
318		3.81E-01	3.11E-01
319	1.51E-01		
320	3.54E-01		
321		8.49E-02	
322	9.12E-02		
323	3.29E-03		

324	6.83E-03		6.17E-03
325		5.93E-04	5.44E-04
326	2.53E-04		
327	5.42E-02		
328	8.29E-03		7.64E-03
329		1.00E-05	
330		2.22E-05	
331		6.45E-05	
332		8.15E-04	
333	3.46E-02		3.38E-02
334	2.52E-02		1.94E-02
335		2.08E-05	
336		1.43E-05	
337		4.35E-05	
338		1.39E-05	
339		1.05E-04	
340		1.87E-01	
341		1.05E+00	
342		1.73E-05	
343		1.10E-05	
344		9.77E-06	



345		9.56E-05	
346		1.75E-05	
347		1.93E-04	
348		3.94E-05	
349		2.34E-05	
350		2.17E-05	
351		2.25E-05	
352		2.39E-05	
353		1.03E-05	
354		1.94E-05	
355		2.30E-05	
356		3.17E-05	
357		1.43E-05	
358		2.05E-05	
359		7.60E-05	
360		6.65E-06	
361		1.04E-04	
362		2.91E-05	
363		5.57E-05	
364		2.05E-04	
365		2.08E-05	

366		1.27E-04	
367		1.50E-04	
368		8.95E-05	
369		2.13E-04	
370		1.38E-04	
371		3.00E-05	
372		4.00E-05	
373		8.37E-06	
374		2.05E-05	
375		4.01E-05	
376		1.83E-05	
377		7.00E-05	
378		2.48E-05	
379		6.17E-05	
380		9.70E-06	
381		2.09E-05	
382		1.07E-05	
383		6.89E-05	
384		6.14E-05	
385		1.22E-04	
386		3.33E-05	

387		1.00E-05	
388		2.69E-05	
389		3.08E-05	
390		2.42E-05	
391		1.15E-04	
392		4.52E-05	
393		7.52E-05	
394		1.53E-05	
395		8.27E-06	
396		1.98E-05	
397		3.60E-05	
398		2.81E-04	
399		2.10E-02	
400		1.59E-01	
401		4.63E-05	
402		4.36E-04	
403		5.81E-03	
404		1.15E-04	
405		2.38E-04	
406		2.49E-04	
407		3.33E-04	

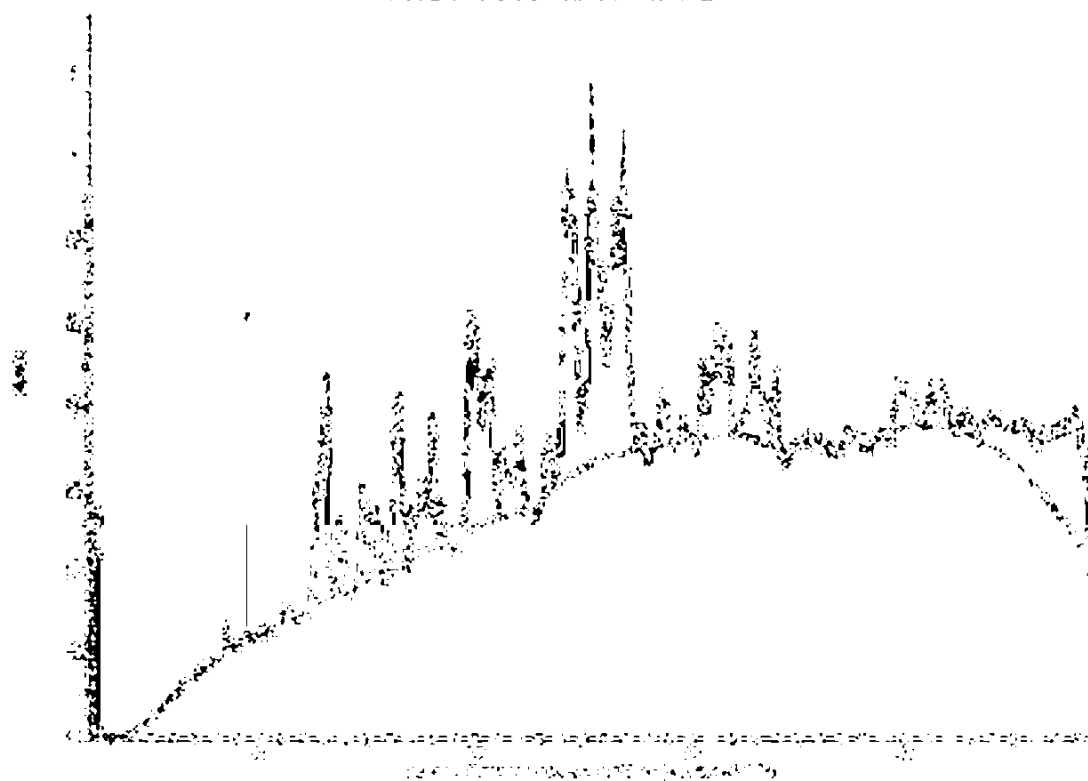
408		2.01E-05	
409		2.25E-04	
410		9.43E-05	
411		7.43E-05	
412		3.74E-04	
413	2.04E-01		
414		2.00E-05	
415	1.68E-03		
416	5.68E-03		
417	6.90E-04	9.28E-05	
418	1.28E-03		
419	8.53E-04		
420	1.95E-03		
421	1.26E-02	6.38E-03	
422	1.87E-04	6.51E-05	
423	1.47E-04	6.14E-05	
424	1.55E-01	1.13E-01	
425	9.07E-04	3.59E-04	
426	1.36E-03	5.85E-04	
427	1.67E-02	6.41E-03	
428	2.19E-04	7.59E-05	

429	5.03E-04	2.21E-04	
430	7.87E-04	3.43E-04	
432		1.11E-03	
433		2.90E-03	
434		1.57E-03	
435		1.05E-04	
436		4.85E-05	
437		5.40E-04	
438	9.14E-05	2.52E-05	1.13E-04
439		6.09E-02	9.85E-02
440		7.01E-05	
441		5.59E-05	
442		3.39E-04	
443		3.45E-04	
444		2.15E-04	
445		5.31E-04	
446		4.64E-05	
447		1.63E-04	
448		3.71E-04	
449		1.84E-04	
450		1.50E-03	

451		4.42E-05	
452		0.00003	
453		0.0000684	
454		0.0000403	
455		0.000144	
456		0.0000872	
457		0.0000581	
458		0.0000823	
459		0.0000261	
460		0.0000397	
461		0.00000431	
462		0.000135	
463		0.0000055	
464		0.000137	
465		0.0000187	
466		0.000218	
467		0.0000446	
468		0.000251	
469		0.000136	
470		0.000221	
471		0.000483	

472		0.000179	
473		0.0105	
474		0.00156	
475		0.00968	
476		0.00202	
477		0.00859	
478a		0.000009	
478b		0.000039	

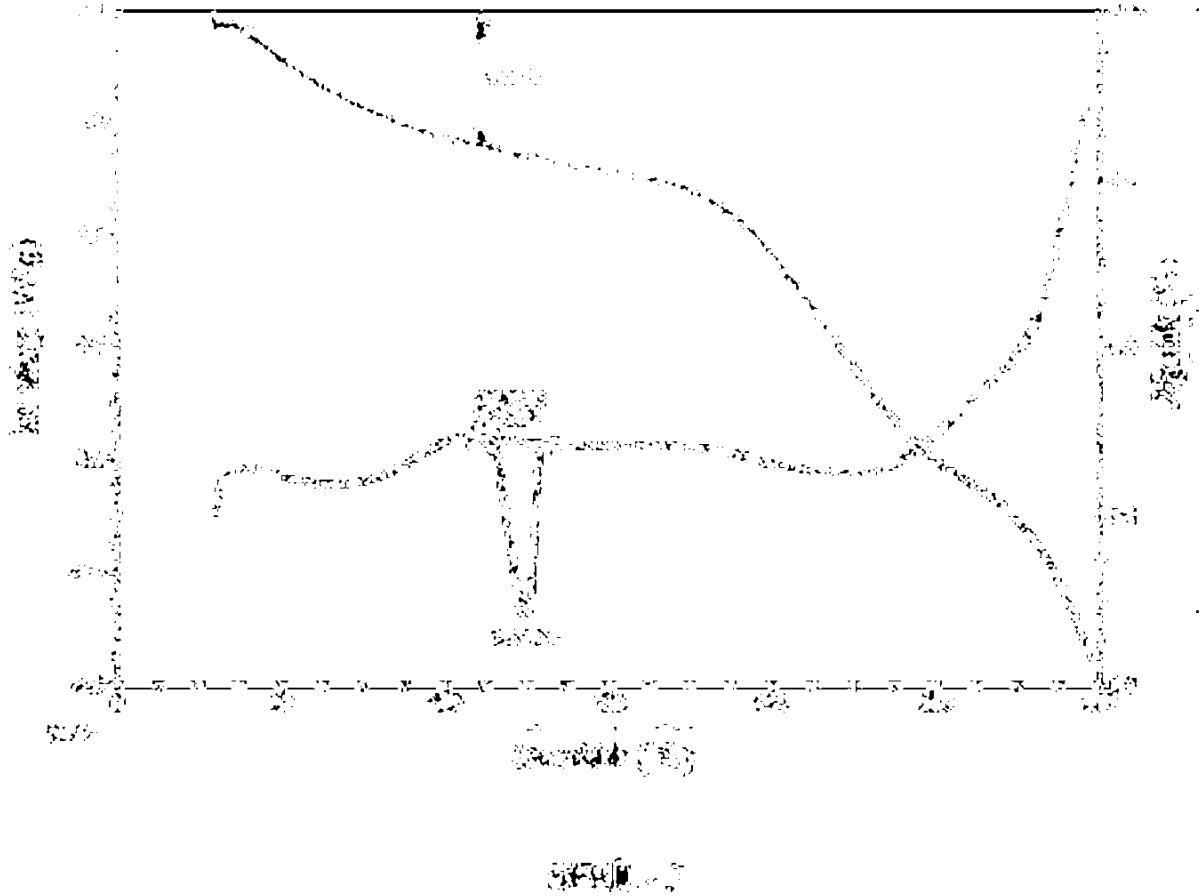
4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-  
N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamid'in  
serbest bazına ait XRPD



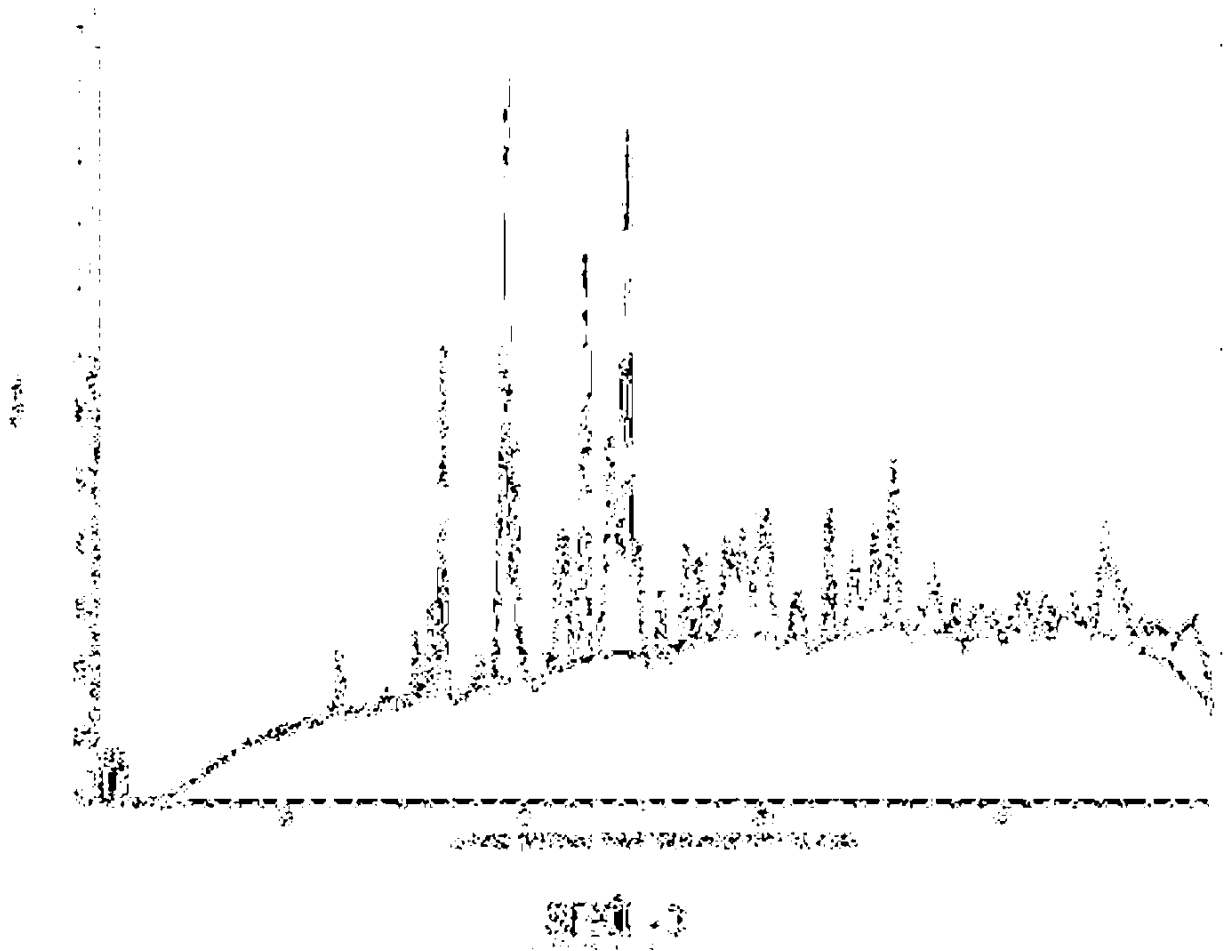
Şekil - 1



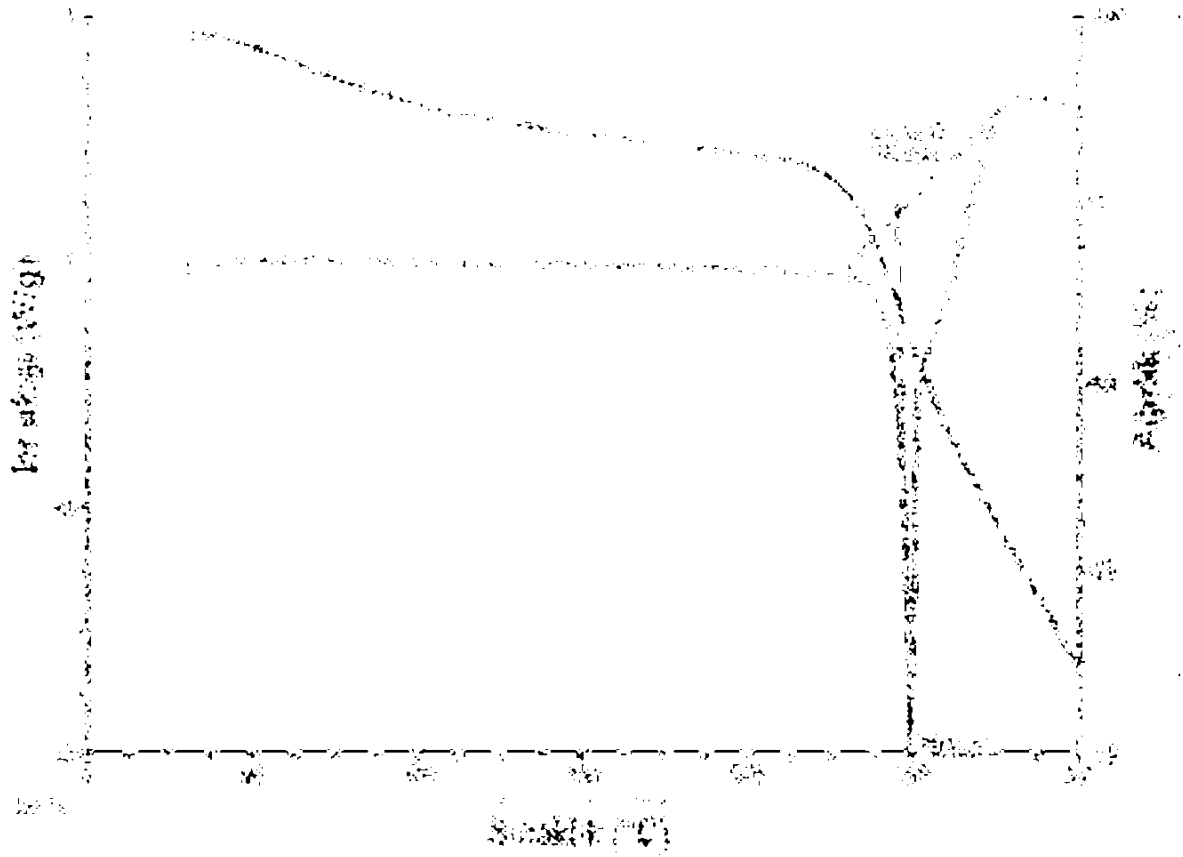
4-(3-amino-6-((1S,3S,4s)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-ül)-  
N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamidin  
serbest bazına ait DSC / TGA Termogramı



4-(3-amino-6-((1S,3S,4s)-3-floro-4-hidroksikloheksil)pirazin-2-il)-  
N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-(metilamino)etil)-2-florobenzamidin  
HCl tuz formuna ait XRPD



4-(3-amino-6-((1S,3S,4s)-3-floro-4-hidroksisikloheksil)pirazin-2-il)-  
 N-((S)-1-(3-bromo-5-florofenil)-2-imetilamino)etil-2-florobenzamid'in  
 HCl tuz formuna ait DSC/TGA Termogramı



ŞEKİL - 4